



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

(11) BR 112016012146-5 B1



(22) Data do Depósito: 26/11/2014

(45) Data de Concessão: 01/11/2022

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA COMO INIBIDORES QUINASE DA FAMÍLIA TAM, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS E USO TERAPÊUTICO DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 413/14; A61K 31/506; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 27/11/2013 US 61/909,828; 27/11/2013 US 61/909,830.

(73) Titular(es): SIGNALCHEM LIFESCIENCES CORPORATION.

(72) Inventor(es): ZAIHUI ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2014067709 de 26/11/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/081257 de 04/06/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/05/2016

(57) Resumo: DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA COMO INIBIDORES QUINASE DA FAMÍLIA TAM. Trata-se de derivados de aminopiridina e composições farmacêuticas que sejam úteis como inibidores quinase da família TAM.

“COMPOSTOS DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA COMO INIBIDORES QUINASE DA FAMÍLIA TAM, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS E USO TERAPÊUTICO DOS MESMOS”

REFERÊNCIA REMISSIVA AOS PEDIDOS DE DEPÓSITO CORRELATOS

[001]O presente pedido reivindica o benefício sob o Título 35 do Código dos Estados Unidos § 119(e) ao Pedido de Patente Provisório nº U.S. 61/909,828 depositado em 27 de novembro de 2013 e ao Pedido de Patente Provisório nº U.S. 61/909,830 depositado em 27 de novembro de 2013, estando os pedidos aqui incorporados em suas totalidades a título de referência.

FUNDAMENTOS

CAMPO DA TÉCNICA

[002]A presente revelação fornece compostos que inibem as proteínas quinases Tyro3, Axl e Mer (quinases da família TAM), pró-fármacos dos compostos, intermediários e métodos de sintetizar os compostos e/ou pró-fármacos, composições farmacêuticas que compreendem os compostos e/ou pró-fármacos e métodos de uso dos compostos e/ou pró-fármacos em uma variedade de contextos, inclusive, por exemplo, no tratamento e/ou prevenção de várias doenças que são responsivas à inibição de quinases da família TAM e/ou que são mediadas, pelo menos em parte, por atividade de quinases da família TAM anormal.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

[003]Os receptores de tirosina quinases (RTKs) são proteínas transmembranares e função como sensores de ligantes extracelulares, que transduzem sinais de meio extracelular ao citoplasma. A ativação dos mesmos resulta no recrutamento, fosforilação e ativação das vias de sinalização a jusante, que, por fim, regulam as funções celulares como proliferação, crescimento, diferenciação ou motilidade. Os níveis de superexpressão anormais e/ou atividades aumentadas de RTKs foram associados a

uma variedade de cânceres humanos, resultando em um maior interesse no desenvolvimento de inibidores contra esses cânceres humanos. Tyro-3, Axl, e Mer constituem a família TAM de RTKs caracterizada por uma sequência conservada dentro do domínio quinase e domínios extracelulares semelhantes à molécula de adesão. Com um grau variado de especificidade e afinidade, as quinases TAM podem ser ativadas pelo ligante dependente de vitamina K Gas6 e/ou Proteína S. Fortes evidências sustentam sua associação tanto a câncer (ganho de função) como à autoimunidade (perda de função). A sinalização de quinase TAM foi implicada em uma grande quantidade de respostas celulares, muitas dessas são as características de câncer, incluindo a proliferação, sobrevivência, migração, invasão e angiogênese. Ademais, TAM exerce funções fundamentais na imunidade inata através de inibição de inflamação em macrófagos e células dendríticas e promoção da fagocitose de células apoptóticas. Embora a atividade oncogênica de quinases TAM pareça ser mediada através de via PI3K/AKT, a via JAK-STAT é essencial para suas funções em respostas imunológicas. A superexpressão de quinases TAM foi observada em mais de 20 cânceres humanos. O nível de sua expressão demonstrou estar correlacionado à sobrevivência livre de progressão e total mais curta e sua regulação ascendente foi associada à resistência de câncer a fármacos citotóxicos e terapias direcionadas.

[004]Embora amplamente expresso em várias linhagens celulares, Tyro3, Axl, e Mer exibem seus respectivos padrões de expressão tecido-específicos. Tyro-3 é altamente expresso no sistema nervoso, enquanto Axl é expresso ubiquamente. O nível superior de Mer é frequentemente encontrado em linhagens hematopoiéticas como monócitos/macrófagos, células dendríticas, células NK, células NKT, megacariócitos e plaquetas.

[005]Em comparação com Axl e Mer, Tyro3 é a quinase menos estudada da família TAM. A implicação de Tyro3 em tumorigênese foi apenas recentemente funda-

mentada por estudos recentes, os mesmos revelaram que Tyro3 é um potencial oncogene em melanoma que está ligado a um resultado mais insatisfatório de pacientes que sofrem de melanoma independente do estado de BRAF ou NRAS conferindo vantagem de sobrevivência a células de melanoma. O mesmo também foi identificado como uma das quinases significativamente reguladas ascendentemente em câncer de pulmão por uma triagem fosfoproteômica. O alto nível de expressão de Tyro3 também foi correlacionado a câncer de tireoide.

[006]Como o membro fundador da família de quinases TAM, Axl foi constatado como um gene transformante em leucemia mielógena crônica (CML). A superexpressão de Axl já foi relatada em uma ampla gama de malignidades humanas e está associada à invasão e metástase em pulmão, próstata, mama e câncer pancreático. Axl também é um regulador importante de metástase de câncer de mama e EMT. A ativação da quinase Axl confere resistência à terapia direcionada a EGFR em câncer de pulmão. A regulação ascendente de Axl foi implicada como um mecanismo de resistência a imatinib em CML e tumores estromais gastrointestinais e a lapatinib em câncer de mama. A expressão de Axl também foi associada à quimiorresistência em AML, NSCLC e câncer de ovário.

[007]Mer é superexpresso/superativado em uma ampla variedade de câncers e foi estabelecido como um alvo terapêutico em malignidades hematopoiéticas e tumores sólidos que incluem leucemia, câncer de pulmão de células não pequenas, glioblastoma, melanoma, câncer de próstata, câncer de mama, câncer de cólon, câncer gástrico, adenomas pituitários e rabdomiossarcomas. O potencial oncogênico de Mer é mediado através da ativação de várias vias de sinalização oncogênicas canônicas incluindo a proteína quinase ativada por mitógeno e vias da fosfoinositídeo 3-quinase, bem como regulação de transdutor de sinal e ativador de membros da família de transcrição, proteínas associadas à migração incluindo a quinase de adesão focal e cadeia leve da miosina 2, e proteínas pró-sobrevivência como survivina e Bcl-2. Em

células neoplásicas, esses eventos de sinalização resultam em fenótipos funcionais como apoptose reduzida, migração aumentada, quimiorresistência, formação de colônias aumentada, e formação de tumor aumentada em modelos murinos. Em contrapartida, a inibição de Mer por meio genético ou farmacológico pode reverter esses fenótipos pró-oncogênicos.

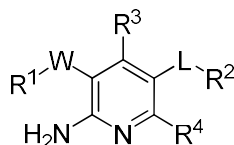
[008]Até hoje, a seguinte literatura relata inibidores de pequenas moléculas descritos de Tyro3, Axl e/ou Mer: Zhang *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 7031 a 7041; Rho *et al.*, *Cancer Res.*, 2014, 74, 253-262; Traoré *et al.*, *Euro. J. Med. Chem.*, 2013, 70, 789-801; Zhang *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 9683 a 9692; Zhang *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 9693 a 9700; Liu *et al.*, *Euro. J. Med. Chem.*, 2013, 65, 83 a 93; Powell *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 1051 a 1055; Powellet *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 1046 a 1050; Suárez *et al.*, *Euro. J. Med. Chem.*, 2013, 61, 2 a 25; M. F. Burbridge *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 2013, 12, 1749 a 1762; Powell *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 190 a 193; Liuet *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2012, 3, 129 a 134; Mollard *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2011, 2, 907 a 912; Holland *et al.*, *Cancer Res.*, 2010, 70(4), 1544 a 1554.; Ono *et al.*, número de pôster MEDI-393, 244° ACS National Meeting & Exposition, Philadelphia, PA, Aug 19 a 23, 2012; Zhang *et al.*, número de pôster MEDI-56, 244° ACS National Meeting & Exposition, Philadelphia, PA, Aug 19 a 23, 2012; Yang *et al.*, número de pôster MEDI-265, 242° ACS National Meeting & Exposition, Denver, CO, 28 de agosto a 1° de setembro de 2011; Zhang *et al.*, número de pôster MEDI-62, 242° ACS National Meeting & Exposition, Denver, CO, 28 de agosto a 1° de setembro de 2011; Wang *et al.*, número de pôster MEDI-18, 242° ACS National Meeting & Exposition, Denver, CO, 28 de agosto a 1° de setembro de 2011; Huang *et al.*, *J. Stru. Biol.* 2009, 165, 88 a 96. Os inibidores de Axl também foram revelados no documento US2008188455A1; WO2007030680A2; WO2008045978A1; WO2008080134A2; WO2008083353A1; WO2008083354A1; WO2008083356A1; WO2008083357A1; WO2008083367A2; WO2008128072A2;

WO2009007390A2; WO2009024825A1; WO2009047514A1; WO2009053737A2;
 WO2009054864A1; WO2009127417A1; WO2010005876A2; WO2010005879A1;
 WO2010083465A1; WO2010090764A1; WO2011045084A1; WO2011138751A2;
 WO2012028332A1; WO2012135800A1; WO2013074633A1; WO2013115280A1;
 WO2013162061A1.

SUMÁRIO

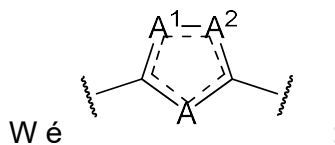
[009]A presente revelação proporciona derivados de 2-aminopiridina que sejam capazes de inibir a atividade de quinases da família TAM. Revelam-se, também, métodos de uso desses derivados para inibir a atividade de quinases da família TAM e composições farmacêuticas que compreendem esses derivados.

[010]Uma modalidade proporciona compostos de fórmula (I):



[011]Fórmula (I)

[012]em que:



[013]cada A, A¹ e A² é igual ou diferente e independentemente -N=, -CR⁵=, ou -O-;

[014]L é heteroarila, heterociclila, -N(R⁶)-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)_t- onde t é 0, 1, ou 2, -CON(R⁶)-, -N(R⁶)CO-, -SO₂N(R⁶)-, ou -N(R⁶)CON(R⁶)-, desde que quando L for heteroarila, L não seja piridinil, pirazinil ou tienil;

[015]R¹ é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila;

[016]R² é hidrogênio, heterociclila, heterociclilalquila, cicloalquila, alquila, aralquila, cicloalquilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, ou arila;

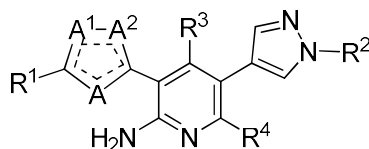
[017]cada R^3 e R^4 é igual ou diferente e independentemente hidrogênio, alquila, aralquila, alquenila, aralquenila, alquinila, aralquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, halo, ou haloalquila;

[018] R^5 , em cada ocorrência, é hidrogênio, alquila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, halo, ou haloalquila;

[019] R^6 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila ou haloalquila,

[020]um estereoisômero, enantiômero ou tautômero do mesmo, um derivado isotropicamente enriquecido do mesmo, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma composição farmacêutica do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo.

[021]Dentre os compostos de Fórmula (I), uma modalidade proporciona um composto de Fórmula (IA):

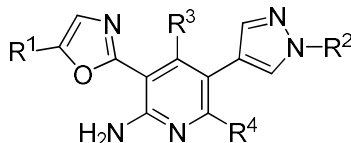


[022]Fórmula (IA)

[023]e que,

[024]A, A^1 , A^2 , R^1 , R^3 e R^4 são conforme definidos acima.

[025]Dentre os compostos de Fórmula (IA), uma modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA1):

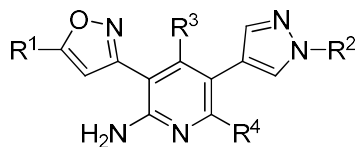


[026]Fórmula (IA1)

[027]em que:

[028] R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são conforme definidos acima.

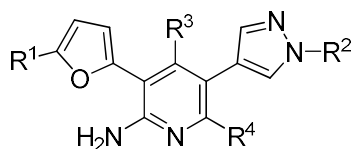
[029]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA2):



[030]Fórmula (IA2)

[031]em que, R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos acima.

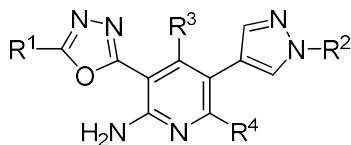
[032]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA3):



[033]Fórmula (IA3)

[034]em que, R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos acima.

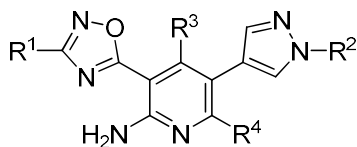
[035]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA4):



[036]Fórmula (IA4)

[037]em que, R¹, R², R³, e R⁴ são conforme definidos acima.

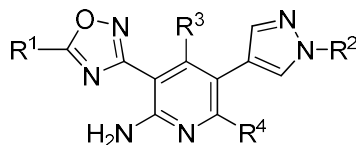
[038]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA5):



[039]Fórmula (IA5)

[040]em que, R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos acima.

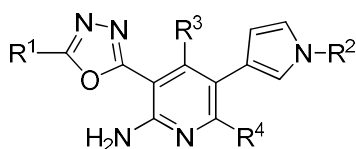
[041]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA6):



[042]Fórmula (IA6)

[043]em que, R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos acima.

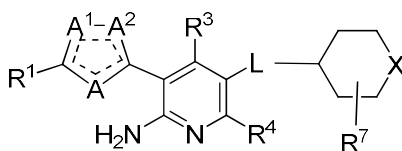
[044]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA7):



[045]Fórmula (IA7)

[046]em que, R¹, R², R³, e R⁴ são conforme definidos acima.

[047]Dentre os compostos de Fórmula (I), uma modalidade proporciona um composto de Fórmula (IB):



[048]Fórmula (IB)

[049]em que,

[050]A, A¹, A², R¹, R³, R⁴ e R⁵ são conforme definidos acima,

[051]L é heteroarila ou heterociclila;

[052]R⁷ é hidrogênio, alquila, alcóxi ou halo;

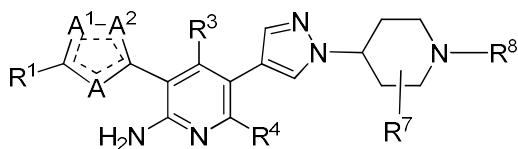
[053]X é -O-, -NR⁸-, ou -C(R⁹)₂-;

[054]R⁸ é hidrogênio, alquila, ou -C(O)R¹⁰-;

[055]cada R⁹ é independentemente hidrogênio, alquila, alcóxi ou halo; e

[056]R¹⁰ é alquila, cicloalquila, arila, alcóxi ou aralquila.

[057]Dentre os compostos de Fórmula (IB), uma modalidade proporciona um composto de Fórmula (IB1):

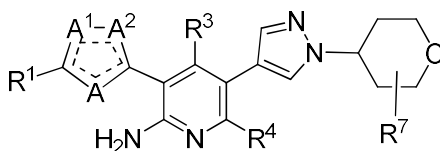


[058]Fórmula (IB1)

[059]em que,

[060]A, A¹, A², R¹, R³, R⁴, R⁷ e R⁸ são conforme definidos acima.

[061]Dentre os compostos de Fórmula (IB), uma modalidade proporciona um composto de Fórmula (IB2):

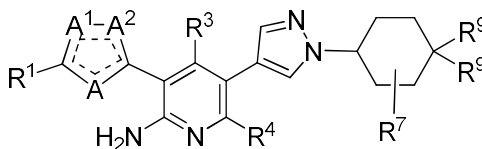


[062]Fórmula (IB2)

[063]em que,

[064]A, A¹, A², R¹, R³, R⁴ e R⁷ são conforme definidos acima.

[065]Dentre os compostos de Fórmula (IB), uma modalidade proporciona um composto de Fórmula (IB3):



[066]Fórmula (IB3)

[067]em que,

[068]A, A¹, A², R¹, R³, R⁴, R⁷ e R⁹ são conforme definidos acima.

[069]Ainda outra modalidade proporciona uma composição farmacêutica de um composto de qualquer uma das Fórmulas (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pelas Fórmulas (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3), ou qualquer um dos compostos específicos revelados no presente documento.

[070] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar leucemia e linfoma que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pelas Fórmulas (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[071] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar endometriose que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pelas Fórmulas (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[072] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar restenose que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[073] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar arteriosclerose/trombose que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[074] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar psoríase que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer

uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[075] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar degeneração macular relacionada à idade ou retinopatia diabética que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[076] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar retinopatia de prematuridade que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (IA), ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[077] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar rejeição de transplante renal que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[078] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar artrite reumatóide que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (IA), ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[079] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar osteoartrite que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[080] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar osteoporose que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[081] Ainda outra modalidade proporciona um método para tratar catarata que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

[082] Ainda outra modalidade proporciona um método para prevenir/tratar metástase tumoral ou tratar tumores metastizados que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de Fórmula (I), (IA) ou (IB), ou de qualquer uma das subestruturas conforme representado pela Fórmula (IA1), (IA2), (IA3), (IA4), (IA5), (IA6), (IA7), (IB1), (IB2) ou (IB3) ou uma composição farmacêutica que compreende a mesma.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

[083]Determinados grupos químicos nomeados no presente documento são precedidos por uma notação abreviada que indica o número total de átomos de carbono que devem ser encontrados no grupo químico indicado. Por exemplo; alquila C₇-C₁₂ descreve um grupo alquila, conforme definido abaixo, tendo um total de 7 a 12 átomos de carbono, e cicloalquilalquila C₄-C₁₂ descreve um grupo cicloalquilalquila, conforme definido abaixo, tendo um total de 4 a 12 átomos de carbono. O número total de carbonos na notação abreviada não inclui os carbonos que possam estar presentes em substituintes do grupo descrito.

[084]De modo correspondente, conforme o uso neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, exceto onde especificado em contrário, os termos a seguir têm o significado indicado:

[085]“Amino” se refere ao radical -NH₂.

[086]“Metóxi” se refere ao radical -OCH₃.

[087]“Ciano” se refere ao radical -CN.

[088]“Nitro” se refere ao radical -NO₂.

[089]“Trifluorometil” se refere ao radical -CF₃.

[090]“Oxo” se refere a =O.

[091]“Tioxo” se refere a =S.

[092]“Acila” se refere ao radical -C(O)R¹⁴, em que R¹⁴ é hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila;

[093]“Alquila” se refere a um grupo radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, quando não-substituído, que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, não contendo insaturações, tendo de um a doze átomos de carbono, de preferência, um a oito átomos de carbono ou de um a seis átomos de carbono, e que é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, *por exemplo*, metil, etil, *n*-propil, 1-metiletil (*iso*-propil), *n*-butil, *n*-pentil, 1,1-dimetiletil (*t*-butil), e similares. Exceto

onde especificamente declarado em contrário neste relatório descritivo, um grupo alquila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, conforme definido no presente documento. “Alquenila” se refere a um grupo radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, quando não-substituído, que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação dupla, tendo de dois a doze átomos de carbono, de preferência, de um a oito átomos de carbono e que é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, *por exemplo*, etenil, prop-1-enil, but-1-enil, pent-1-enil, penta-1,4-dienil, e similares. Exceto onde especificamente declarado em contrário neste relatório descritivo, um grupo alquenila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, conforme definido no presente documento.

[094]“Alquinila” se refere a um grupo radical de cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, quando não-substituído, que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação tripla, opcionalmente contendo pelo menos uma ligação dupla, tendo de dois a doze átomos de carbono, de preferência, de um a oito átomos de carbono e que é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, *por exemplo*, etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, e similares. Exceto onde especificamente declarado em contrário neste relatório descritivo, um grupo alquinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, conforme definido no presente documento. “Alquileno” e “cadeia de alquileno” se referem a uma cadeia de hidrocarboneto divalente linear ou ramificada, que liga o resto da molécula a um grupo radical, que consiste somente em carbono e hidrogênio, não contendo insaturações e tendo de um a doze átomos de carbono, de preferência, de um a oito átomos de carbono, *por exemplo*, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, e similares. A cadeia de alquileno pode ser ligada ao resto da molécula e ao grupo radical através de um carbono dentro da cadeia ou através de quaisquer dois carbonos dentro da cadeia.

[095]“Alquenileno” e “cadeia de alquenileno” se referem a uma cadeia de hidrocarboneto divalente linear ou ramificada que liga o resto da molécula a um grupo radical, que consiste somente em carbono e hidrogênio, contendo pelo menos uma ligação dupla e tendo de dois a doze átomos de carbono, *por exemplo*, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, e similares. A cadeia de alquenileno é ligada ao resto da molécula através de uma ligação simples e ao grupo radical através de uma ligação dupla ou uma ligação simples. Os pontos de ligação da cadeia de alquenileno ao resto da molécula e ao grupo radical podem ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos dentro da cadeia.

[096]“Alcóxi” se refere a um radical da fórmula $-OR_a$ onde R_a é um radical alquila conforme definido anteriormente. A parte alquila do radical alcóxi pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um radical alquila.

[097]“Arila” se refere a um sistema de anel de hidrocarboneto aromático monocíclico ou multicíclico, quando não substituído, que consiste somente em hidrogênio e carbono e contém de 6 a 19 átomos de carbono, de preferência, de 6 a 10 átomos de carbono, onde o sistema de anel pode ser parcial ou totalmente saturado. Grupos arila incluem, mas não se limitam a, grupos como fluorenila, fenila e naftila. Exceto onde especificamente declarado em contrário neste relatório descritivo, o termo “arila” ou o prefixo “ar-” (como em “aralquila”) significa a inclusão de radicais arila opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, conforme definido no presente documento. “Aralquila” se refere a um radical de fórmula $-R_aR_b$ onde R_a é um radical alquila conforme definido anteriormente e R_b é um ou mais radicais arila conforme definido anteriormente, *por exemplo*, benzila, difenilmetila e similares. A parte arila do radical aralquila pode ser opcionalmente substituída conforme descrito anteriormente por um grupo arila. A parte alquila do radical aralquila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um grupo alquila.

[098]“Aralquenila” se refere a um radical de fórmula $-R_cR_b$ onde R_c é um radical alquenila conforme definido anteriormente e R_b consiste em um ou mais radicais arila conforme definido anteriormente, que pode ser opcionalmente substituído conforme descrito anteriormente. A parte arila do radical aralquenila pode ser opcionalmente substituída conforme descrito anteriormente por um grupo arila. A parte alquenila do radical aralquenila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um grupo alquenila.

[099]“Aralquinila” se refere a um radical de fórmula $-R_dR_b$ onde R_d é um radical alquinila conforme definido anteriormente e R_b consiste em um ou mais radicais arila conforme definido anteriormente. A parte arila do radical aralquinila pode ser opcionalmente substituída conforme descrito anteriormente por um grupo arila. A parte alquinila do radical aralquinila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um grupo alquinila.

[0100]“Cicloalquila” se refere a um radical de hidrocarboneto não-aromático estável monocíclico ou bicíclico, quando não-substituído, que consiste somente em átomos de carbono e hidrogênio, tendo de três a quinze átomos de carbono, de preferência, tendo de três a doze átomos de carbono, e que é saturado ou insaturado e ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, *por exemplo*, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, decalinila e similares. Exceto onde especificamente declarado em contrário neste relatório descritivo, o termo “cicloalquila” significa a inclusão de radicais de cicloalquila que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, conforme definido no presente documento. “Cicloalquilalquila” se refere a um radical de fórmula $-R_aR_d$ onde R_a é um radical alquila conforme definido anteriormente e R_d é um radical cicloalquila conforme definido anteriormente. A parte cicloalquila do radical cicloalquila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um radical cicloalquila. A parte alquila do radical cicloalquila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um radical alquila.

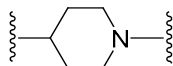
[0101]“Halo” se refere a bromo, cloro, fluoro ou iodo.

[0102]“Haloalquila” se refere a um radical alquila, conforme definido anteriormente, que é substituído por um ou mais radicais halo, conforme definido anteriormente. Um ou mais carbonos do radical alquila podem ser substituídos por um ou mais radicais halo. Exemplos de haloalquila incluem trifluorometila, difluorometila, triclorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 1-fluorometil-2-fluoroetila, 3-bromo-2-fluoro-propila, 1-bromometil-2-bromoetila, e similares. A parte alquila do radical haloalquila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um grupo alquila.

[0103]“Haloalquenila” se refere a um radical alquenila, conforme definido anteriormente, que é substituído por um ou mais radicais halo, conforme definido anteriormente, por exemplo, 2-bromoetenila, 3-bromoprop-1-enila, e similares. A parte alquenila do radical haloalquenila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um grupo alquila.

[0104]“Heterociclila” se refere a um radical de anel não-aromático estável com 3 a 18 membros incluindo, como átomos de anel, pelo menos um átomo de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Para os propósitos desta revelação, o radical heterociclila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que pode incluir sistemas de anel fundidos ou em ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heterociclila podem ser opcionalmente oxidados; e o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado; e o radical heterociclila pode ser parcial ou totalmente saturado. Exemplos desses radicais heterociclila incluem, mas não se limitam a, dioxolanil, decaidroisoquinolil, imidazolinil, imidazolidinil, isotiazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, octaidroindolil, octaidroisoindolil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, oxazolidinil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, pirrolidinil, pirazolidinil, tiazolidinil, tetraidrofuril, tritianil, tetraidropiranil, tiomorfolinil, tiamorfolinil, 1-oxo-tiomorfolinil, e 1,1-dioxo-tiomorfolinil. Exceto onde especificamente declarado em

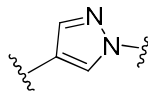
contrário neste relatório descritivo, o termo “heterociclila” significa a inclusão de radicais de heterociclila conforme definido anteriormente que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, conforme definido no presente documento. Quando a heterociclila for um substituinte de outra porção, a heterociclila é monovalente, significando que a heterociclila é conectada à outra porção por um átomo de anel simples. Um exemplo de uma heterociclila monovalente pode ser encontrado no radical de heterociclilalquila, em que um grupo heterociclila é um substituinte de um grupo alquila. Quando heterociclila for uma porção ligante (L) de Fórmula (I), a heterociclila é um radical divalente. Nessa ocorrência, a heterociclila (como L) é ligada, por dois ou mais átomos de anel, à porção 2-aminopiridina e R^2 de Fórmula (I). Um exemplo de uma heterociclila divalente é 1,4-piperidinila, mostrada abaixo:



[0105]“Heterociclilalquila” se refere a um radical de fórmula $-R_aR_e$ onde R_a é um radical alquila conforme definido anteriormente e R_e é um radical heterociclila conforme definido anteriormente, e se a heterociclila for uma heterociclila contendo nitrogênio, a heterociclila pode ser ligada ao radical alquila no átomo de nitrogênio. A parte alquila do radical heterociclilalquila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um grupo alquila. A parte heterociclila do radical heterociclilalquila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um grupo heterociclila.

[0106]“Heteroarila” se refere a um radical de anel aromático com 5 a 18 membros incluindo, como átomos de anel, pelo menos um átomo de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Para os propósitos desta revelação, o radical heteroarila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que pode incluir sistemas de anel fundido ou em ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heteroarila podem ser opcionalmente oxidados; e o átomo de nitrogênio pode

ser opcionalmente quaternizado. Exemplos incluem, mas não se limitam a, azepinil, acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzotiadiazolil, benzonaftofuranil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzodioxinil, benzopiranil, benzopiranonil, benzofuranil, benzofuranonil, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinil, carbazolil, cinolinil, dibenzofuranil, furanil, furanonil, isotiazolil, imidazolil, indolil, indazolil, isoindolil, indolinil, isoindolinil, indolizinil, isoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, oxiranil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, pirrolil, pirazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, quinazolinil, quinoxalinil, quinolinil, quinuclidinil, isoquinolinil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, triazinil, e tiofenil. Exceto onde especificamente declarado em contrário neste relatório descritivo, o termo “heteroarila” significa a inclusão de radicais heteroarila conforme definido anteriormente que são opcionalmente substituídos por um ou more substituintes, conforme definido no presente documento. Heteroarila, conforme definido no presente documento, pode ser monovalente ou divalente. Quando heteroarila for um substituinte de outra porção, a heteroarila é monovalente, que significa que a heteroarila é conectada à outra porção por um átomo de anel simples. Um exemplo de uma heteroarila monovalente pode ser encontrado no radical de heteroarilalquila, em que um grupo alquila é substituído por um grupo heteroarila. Quando heteroarila for uma porção ligante (L) de Fórmula (I), a heteroarila é um radical divalente. Nessa ocorrência, a heteroarila (como L) é ligada, por dois de seus átomos de anel, à porção 2-aminopiridina e R^2 de Fórmula (I). Um exemplo de uma heteroarila divalente é 1*H*-pirazol-4-il, mostrada abaixo:



[0107]“Heteroarilalquila” se refere a um radical de fórmula $-R_aR_f$ em que R_a é um radical alquila conforme definido anteriormente e R_f é um radical heteroarila conforme definido anteriormente. A parte heteroarila do radical heteroarilalquila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um grupo heteroarila.

A parte alquila do radical heteroarilalquila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um grupo alquila.

[0108]“Heteroarilalquenila” se refere a um radical de fórmula $-R_cR_g$ em que R_c é um radical alquenila conforme definido anteriormente e R_g é um radical heteroarila conforme definido anteriormente. A parte heteroarila do radical heteroarilalquenila pode ser opcionalmente substituída conforme definido anteriormente por um grupo heteroarila. A parte alquenila do radical heteroarilalquenila pode ser opcionalmente substituído conforme definido anteriormente por um grupo alquenila.

[0109]“*N*-heteroarila” é um subconjunto de heteroarila, e se refere a uma heteroarila tendo pelo menos um átomo de nitrogênio no anel. Heteroarila é, de outro modo, conforme definido no presente documento. Exemplos de *N*-heteroarilas incluem, sem limitação, benzimidazolila, benzindolila, benzotriazolila, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinila, carbazolila, cinolinila, imidazolila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, indolizinila, isoxazolila, naftiridinila, oxadiazolila, 2-oxoazepinila, oxazolila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, pirrolila, pirazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, quinuclidinila, isoquinolinila, tiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, e triazinila.

[0110]“*N*-heterociclila” é um subconjunto de heterociclila, e se refere a uma heterociclila tendo pelo menos um átomo de nitrogênio no anel. Heterociclila é, de outro modo, conforme definido no presente documento. Exemplos de *N*-heterociclilas incluem, sem limitação, decaidroisoquinolila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, octaidroindolila, octaidroisoindolila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, oxazolidinila, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, pirrolidinil, pirazolidinil, tiazolidinil, tiomorfolinila, tiamorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila, e 1,1-dioxo-tiomorfolinila.

[0111]“Substituente” se refere a um radical (um único átomo de não hidrogênio

ou um grupo funcional) que é ou pode ser ligado a outra molécula. Um substituinte é, portanto, qualquer um dos seguintes radicais: alquila, alquenila, amino, halo, haloalquila, haloalquenila, ciano, oxo, tioxo, nitro, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (em que t é 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (em que t é 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (em que t é 0 a 2), e $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (em que t é 1 a 2) em que cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila (opcionalmente substituída por um ou mais grupos halo), aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; e cada R^{16} é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila, e em que cada um dos substituintes acima é não substituído, exceto onde indicado em contrário.

[0112]“Pró-fármacos” se refere a um composto que pode ser convertido sob condições fisiológicas ou por solvólise a um composto biologicamente ativo de Fórmula (I) ou qualquer uma das subestruturas. Dessa forma, o termo “pró-fármaco” se refere a um precursor metabólico de um composto de Fórmula (I) ou qualquer uma das subestruturas, que é farmacologicamente aceitável; o último também é chamado de um “composto de origem”. Um pró-fármaco pode ser inativo quando administrado a um indivíduo em necessidade do mesmo, porém é convertido *in vivo* em um composto ativo, isto é, o composto de origem. Os pró-fármacos são tipicamente rapidamente transformados *in vivo* para render o composto de origem, por exemplo, por hidrólise no sangue. O composto de pró-fármaco, frequentemente, oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade com tecido ou liberação retardada em um organismo de mamífero (consulte, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7 a 9, 21 a 24, Elsevier, Amsterdã).

[0113]Uma discussão de pró-fármacos é fornecida em Higuchi, T., *et al.*, “Pro-

drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas estão totalmente incorporadas a título de referência no presente documento.

[0114]O termo “pró-fármaco” também pretende incluir quaisquer carreadores covalentemente ligados que liberam o composto ativo da revelação *in vivo* quando tal pró-fármaco é administrado a um indivíduo mamífero. Os pró-fármacos de um composto da revelação podem ser preparados modificando-se grupos funcionais presentes no composto de Fórmula (I) ou de qualquer uma das subestruturas de tal forma que as modificações sejam clivadas, tanto em manipulação rotineira como *in vivo*, ao composto de origem. Os pró-fármacos incluem compostos da revelação em que um grupo hidróxi, amino ou mercapto é ligado a qualquer grupo que, quando o pró-fármaco da revelação é administrado a um indivíduo mamífero, é clivado para restaurar o grupo hidróxi livre, amino livre ou mercapto livre, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não se limitam a, derivados de acetato, formato e benzoato, e derivados de fosfato de álcool ou grupos funcionais amina nos compostos de Fórmula (I), (IA), (IB) ou qualquer uma das subestruturas.

[0115]“Composto estável” e “estrutura estável” pretendem indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento a um grau de pureza útil de uma mistura de reação, e formulação em um agente terapêutico eficaz.

[0116]“Mamífero” ou “indivíduo mamífero” inclui humanos e animais domésticos, como cães, gatos, suínos, bovinos, ovinos, caprinos, cavalos, coelhos e similares.

[0117]“Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento de circunstâncias subsequentemente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos em que o dito evento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre. Por exemplo, “arila opcionalmente substituída” significa que o radical arila pode ou

não ser substituído e que a descrição inclui tanto radicais arila substituídos como radicais arila que não têm substituição.

[0118]“Carreador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável” inclui, sem limitação, qualquer adjuvante, carreador, excipiente, glidante, agente adoçante, diluente, conservante, pigmento/corante, acentuador de sabor, tensoativo, agente umectante, agente dispersante, agente de suspensão, estabilizante, agente isotônico, solvente ou emulsificante que foi aprovado pela Administração Norte Americana de Alimentos e Fármacos como sendo aceitável para uso em humanos ou animais domésticos.

[0119]“Sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável” se refere àqueles sais que retêm a eficácia biológica e propriedades das bases livres, que não são biologicamente ou, de outro modo, indesejadas, e que são formadas com ácidos inorgânicos como, sem limitação, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, e ácidos orgânicos como, sem limitação, ácido acético, ácido 2,2-dicloro, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido 4-acetamido benzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbônico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecil sulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoeptônico, ácido glucônico, ácido glucurônico, ácido glutâmico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiônico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiônico, ácido piroglutâmico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico,

ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociânico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido undecilênico, e similares.

[0120]“Sal de adição de base farmacêuticamente aceitável” se refere àqueles sais que retêm a eficácia biológica e propriedades dos ácidos livres, que não são biologicamente ou, de outro modo, indesejados. Esses sais são preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica ao ácido livre. Os sais derivados de bases inorgânicas incluem, mas não se limitam a, os sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e similares. Os sais inorgânicos preferidos são os sais de amônio, sódio, potássio, cálcio e magnésio. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, mas não se limitam a, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas que incluem aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, como amônia, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicicloexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benzetamina, benzetamina, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina e similares. As bases orgânicas particularmente preferidas são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicicloexilamina, colina e cafeína.

[0121]Frequentemente, as cristalizações produzem um solvato do composto da revelação. Conforme usado no presente documento, o termo “solvato” se refere a um agregado que compreende uma ou mais moléculas de um composto da revelação com uma ou mais moléculas de solvente. O solvente pode ser água, nesse caso, o solvato pode ser um hidrato. Alternativamente, o solvente pode ser um solvente orgânico. Dessa forma, os compostos da presente revelação podem ser apresentados como um hidrato, incluindo um monohidrato, di-hidrato, hemi-hidrato, sesqui-hidrato, tri-hidrato, tetraidrato e similares, bem como as formas solvatadas correspondentes. O

composto da revelação pode ser solvatos reais, enquanto em outros casos, o composto da revelação pode meramente reter água adventícia ou ser uma mistura de água mais algum solvente adventício.

[0122]Uma “composição farmacêutica” se refere a uma formulação de um composto da revelação e um meio geralmente aceito na técnica para a entrega do composto biologicamente ativo a mamíferos, por exemplo, humanos. Tal meio inclui todos os carreadores, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

[0123]“Quantidade terapeuticamente eficaz” se refere àquela quantidade de um composto da revelação que, quando administrada a um mamífero, de preferência, um humano, é suficiente para realizar o tratamento, conforme definido abaixo, de uma doença ou condição no mamífero, de preferência, um humano. A quantidade de um composto da revelação que constitui uma “quantidade terapeuticamente eficaz” irá variar dependendo do composto, da condição e sua gravidade, e da idade do mamífero que será tratado, porém pode ser determinada rotineiramente por um versado na técnica levando-se em consideração seu próprio conhecimento e essa revelação.

[0124]“Tratar” ou “tratamento” conforme usado no presente documento abrange o tratamento da doença ou condição de interesse em um mamífero, de preferência, um humano, tendo a doença ou distúrbio de interesse, e inclui:

[0125](i)impedir que a doença ou condição ocorra em um mamífero, em particular, quando tal mamífero é predisposto à condição, porém ainda não foi diagnosticado como tendo a mesma;

[0126](ii)inibir a doença ou condição, isto é, deter seu desenvolvimento; ou

[0127](iii)aliviar a doença ou condição, isto é, causar a regressão da doença ou condição.

[0128]Conforme usado no presente documento, os termos “doença” e “condição” podem ser usados de forma intercambiável ou podem ser diferentes pelo fato de

que a doença ou condição particular pode não ter um agente causador conhecido (de tal modo que a etiologia ainda não foi elaborada) e, portanto, ainda não é reconhecida como uma doença, porém apenas como uma condição indesejada ou síndrome, em que um conjunto mais ou menos específico de sintomas foi identificado por médicos.

[0129] Os compostos da revelação, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis podem conter um ou mais centros assimétricos e pode, dessa forma, originar enantiômeros, diastereômeros, e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- ou (*S*)- ou, como (*D*)- ou (*L*)- para aminoácidos. A presente revelação pretende incluir todos os tais possíveis isômeros, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras. Os isômeros opticamente ativos (+) e (-), (*R*)- e (*S*)-, ou (*D*)- e (*L*)- podem ser preparados usando síntons quirais ou reagentes quirais ou resolvidos usando técnicas convencionais, como HPLC usando uma coluna quiral. Quando os compostos descritos no presente documento contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e exceto onde especificado em contrário, pretende-se que os compostos incluam tanto isômeros geométricos *E* como *Z*. Também, pretende-se que todas as formas tautoméricas sejam incluídas.

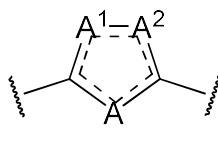
[0130] Um “estereoisômero” se refere a um composto constituído dos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações, porém tendo estruturas tridimensionais diferentes, que não são intercambiáveis. A presente revelação contempla vários estereoisômeros e misturas dos mesmos e inclui “enantiômeros”, a mesma se refere a dois estereoisômeros cujas moléculas são reflexos não sobreponíveis umas das outras.

[0131] Um “tautômero” se refere a um deslocamento de prótons de um átomo de uma molécula para outro átomo da mesma molécula. A presente revelação inclui tautômeros de quaisquer compostos.

[0132] Um “derivado isotopicamente enriquecido” se refere a um composto em que um ou mais átomos são substituídos por átomos tendo o mesmo número atômico,

porém uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da revelação compreendem isótopos de hidrogênio, como ^2H e ^3H , carbono, como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, como ^{38}Cl , flúor, como ^{18}F , iodo, como ^{123}I e ^{125}I , nitrogênio, como ^{13}N e ^{15}N , oxigênio, como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, como ^{31}P , ^{32}P e ^{33}P , e enxofre, como ^{35}S . A substituição com isótopos mais pesados como deutério, isto é, ^2H , pode proporcionar determinadas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida in vivo aumentada ou exigências de dosagem reduzidas e, conseqüentemente, pode ser preferida em algumas circunstâncias. Os compostos isotopicamente enriquecidos da revelação podem ser geralmente preparados por técnicas convencionais conhecidas pelos versados na técnica por processos análogos àqueles descritos nos Exemplos e Seções de Preparações em anexo usando um reagente isotopicamente enriquecido apropriado em vez do reagente não enriquecido anteriormente empregado.

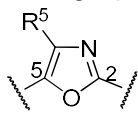
[0133]Quando uma ligação for mostrada como uma linha pontilhada (---), entende-se que a localização permite a possibilidade de uma ligação dupla. Por exemplo, a estrutura do ligante W é mostrada como:



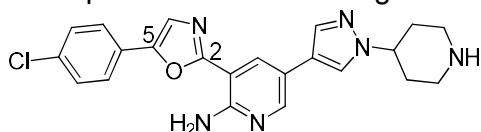
[0134]em que cada ligação pontilhada pode, porém não necessariamente, indicar a presença de uma ligação dupla. Por exemplo, quando A for $-\text{NH}-$, A é conectada aos dois átomos de carbono adjacentes por uma ligação simples e uma ligação dupla, respectivamente. Por outro lado, se A for definido como $-\text{O}-$, A é conectado aos dois átomos de carbono adjacentes por ligações simples, respectivamente. A localização e número das ligações duplas em uma determinada estrutura de anel de W deveriam satisfazer a exigência de valência, como poderia ser reconhecido por um versado na técnica.

[0135]O protocolo de nome químico e diagramas de estrutura usados no presente documento empregam e dependem de características de nome químico conforme utilizado por Chemdraw versão 12,0,2,1076 (disponível junto à Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA). Para nomes químicos complexos empregados no presente documento, um grupo substituinte é nomeado antes do grupo ao qual o mesmo se liga. Por exemplo, ciclopropiletila compreende uma cadeia principal de etila com substituinte ciclopropila. Em diagramas de estrutura química, todas as ligações são identificadas, exceto para alguns átomos de carbono que supõe-se que estejam ligados a átomos de hidrogênio suficientes para completar a valência.

[0136]Por exemplo, um composto de Fórmula (I), conforme apresentado acima no Sumário desta revelação, onde W é uma porção de oxazolila divalente conectada à porção de 2-aminopiridina e ao grupo R¹ nas posições 2 e 5:

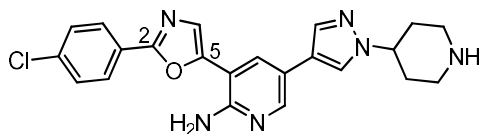


[0137]L é 1*H*-pirazol-4-il, R¹ é 4-clorofenil, R² é 1-(piperidin-4-il), R³, R⁴ e R⁵ são hidrogênio, isto é, um composto da fórmula a seguir:



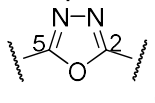
[0138]é nomeado no presente documento como: 3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina.

[0139]Deve-se notar que existem duas formas possíveis de W se conectar à porção de 2-aminopiridina e ao grupo R¹, isto é, a oxazolila pode ser conectada em sua posição 2 à porção de 2-aminopiridina, conforme mostrado anteriormente; ou a oxazolila pode ser conectada em sua posição 5 à porção de 2-aminopiridina. Logo, o composto a seguir também é abrangido pela Fórmula (I), quando L for 1*H*-pirazol-4-il, R¹ for 4-clorofenil, R² for 1-(piperidin-4-il), e R³, R⁴ e R⁵ forem hidrogênios:

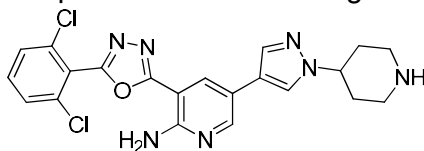


[0140] De modo similar, o ligante L, que é um radical divalente, também pode ter duas formas possíveis de conectar a 2-aminopiridina e o grupo R². Por exemplo, quando L for um ligante de amido, isto é, -CON(R⁶)-, um composto de Fórmula (I) pode ter a porção de carbonila diretamente conectada à porção de 2-aminopiridina. Outro composto de Fórmula (I) pode ter a porção de carbonila diretamente conectada ao grupo R².

[0141] Como outro exemplo, um composto de Fórmula (I), conforme apresentado acima no Sumário desta revelação, onde W é uma porção de 1,3,4-oxadiazolil divalente conectada à porção de 2-aminopiridina e ao grupo R¹ nas posições 2 e 5:



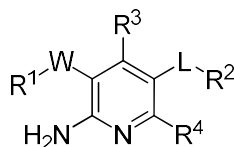
[0142] L é 1H-pirazol-4-il, R¹ é 2,6-diclorofenil, R² é 1-(piperidin-4-il), R³ e R⁴ são hidrogênio, isto é, um composto da fórmula a seguir:



[0143] é nomeado no presente documento como: 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina.

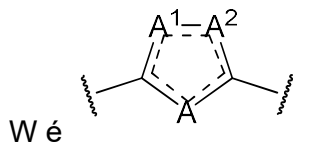
Modalidades

[0144] Proporcionam-se no presente documento derivados de aminopiridina úteis como inibidores de quinase da família TAM. Uma modalidade fornece um composto de fórmula (I):



[0145] Fórmula (I)

[0146]em que:



[0147]cada A, A¹ e A² é igual ou diferente e independentemente -N=, -CR⁵=, ou -O-;

[0148]L é uma heteroarila, heterociclila, -N(R⁶)-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)_t- onde t é 0, 1, ou 2, -CON(R⁶)-, -N(R⁶)CO-, -SO₂N(R⁶)-, ou -N(R⁶)CON(R⁶)-; desde que quando L for heteroarila, L não seja piridinil, pirazinil ou tienil;

[0149]R¹ é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroarilalquila;

[0150]R² é hidrogênio, heterociclila, heterociclilalquila, cicloalquila, alquila, aralquila, cicloalquilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, ou arila;

[0151]cada R³ e R⁴ é igual ou diferente e independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila, aralquila, alquenila, aralquenila, alquinila, aralquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, halo, e haloalquila;

[0152]R⁵, em cada ocorrência, é hidrogênio, alquila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, halo, ou haloalquila;

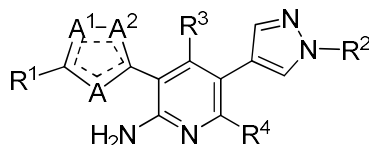
[0153]R⁶ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, ou haloalquila,

[0154]um estereoisômero, enantiômero ou tautômero do mesmo, um derivado isotropicamente enriquecido do mesmo, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma composição farmacêutica do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo.

[0155]Em uma modalidade adicional, L é heteroarila.

[0156]Em ainda outra modalidade, L é N-heteroarila.

[0157]Em ainda outra modalidade, L é uma porção de pirrozolila divalente. Em uma modalidade específica, L é 1H-pirazol-4-il, e o composto de Fórmula (I) é representado pela Fórmula (IA):

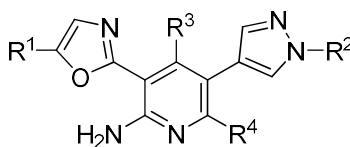


[0158]Fórmula (IA)

[0159]em que,

[0160]A, A¹, A², R¹, R³ e R⁴ são conforme definidos acima.

[0161]Dentre os compostos de Fórmula (IA), uma modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA1):



[0162]Fórmula (IA1)

[0163]em que:

[0164]R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos acima.

[0165]Em modalidades mais específicas de Fórmula (IA1), R¹ é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila.

[0166]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IA1), R¹ é arila. De modo mais específico, R¹ é uma fenila ou fenila substituída.

[0167]Em outras modalidades de Fórmula (IA1), R² é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila.

[0168]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IA1), R² é heterociclila.

[0169]Em modalidades mais específicas de Fórmula (IA1), R² é *N*-heterociclila. De modo mais específico, R² é piperidinila ou piperidinila substituída.

[0170]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA1), R² é tetraidropiranila.

[0171]Em outra modalidade mais específica de Fórmula (IA1), R² é cicloexila.

[0172]Em determinadas modalidades específicas de Fórmula (IA1), cada um

dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é arila, R² é heterociclila.

[0173]Em determinadas modalidades específicas de Fórmula (IA1), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é fenila ou fenila substituída, R² é heterociclila.

[0174]Em determinadas modalidades específicas de Fórmula (IA1), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é fenila ou fenila substituída, R² é piperidinila ou piperidinila substituída.

[0175]Em determinadas modalidades específicas, cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é fenila (incluindo fenila substituída por um ou mais halo), e R² é heterociclila. Em modalidades mais específicas, R² é uma 1-piperidin-4-il (incluindo 1-piperidin-4-il substituída na posição 1 por alquila ou acila).

[0176]Em várias modalidades específicas, o composto de Fórmula (IA1) é:

[0177]*terc*-butil-4-(4-(6-amino-5-(5-feniloxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0178]3-(5-feniloxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0179]*terc*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0180]3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0181]1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona;

[0182](4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;

[0183]3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0184]1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona;

[0185]3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-

il)piridin-2-amina;

[0186](4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;

[0187](4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)(fenil)metanona;

[0188]1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)-2-feniletanona;

[0189](4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)(fenil)metanona;

[0190]1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)-2-feniletanona;

[0191]3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-

il)piridin-2-amina;

[0192]1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona;

[0193](4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)(4-fluorofenil)metanona; ou

[0194]5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-

amina.

[0195]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA1), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é fenila ou fenila substituída, R² é tetraidropiranila.

[0196]Em várias modalidades específicas, o composto de Fórmula (IA1) é:

[0197]3-(5-feniloxazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina; ou

[0198]3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina.

[0199]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA1), cada um

dentre R^3 e R^4 é hidrogênio, R^1 é fenila ou fenila substituída, R^2 é cicloexila.

[0200]Em várias modalidades específicas, o composto de Fórmula (IA1) é:

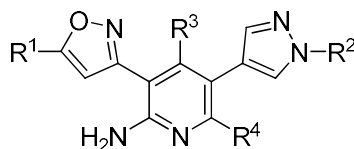
[0201]3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-cicloexil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina; 3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-cicloexil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina; ou

[0202]5-(1-cicloexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina.

[0203]Em outras modalidades, cada um dentre R^3 e R^4 é hidrogênio, R^1 é heteroarila (por exemplo, piridinila), e R^2 é heterociclila.

[0204]Em modalidades mais específicas, o composto é 5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-3-il)oxazol-2-il)piridin-2-amina.

[0205]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA2):



[0206]Fórmula (IA2)

[0207]em que, R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são conforme definidos acima.

[0208]Em modalidades mais específicas de Fórmula (IA2), R^1 é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila. De modo mais específico, R^1 é arila. De modo mais específico, R^1 é uma fenila ou fenila substituída.

[0209]Em outras modalidades de Fórmula (IA2), R^2 é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila. De modo mais específico, R^2 é heterociclila. De modo mais específico, R^2 é *N*-heterociclila.

[0210]Em determinadas modalidades específicas de Fórmula (IA2), cada um dentre R^3 e R^4 é hidrogênio, R^1 é fenila ou fenila substituída, R^2 for piperidinila ou piperidinila substituída, tetraidropiranila ou cicloexila.

[0211]Em várias modalidades específicas, o composto de Fórmula (IA2) é:

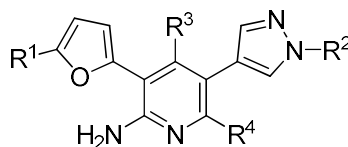
[0212]5-(1-cicloexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina;

[0213]3-(5-fenilisoxazol-3-il)-5-(1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0214]3-(5-fenilisoxazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina; ou

[0215]5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina.

[0216]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA3):



[0217]Fórmula (IA3)

[0218]em que, R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos acima.

[0219]Em modalidades mais específicas de Fórmula (IA3), R¹ é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila. De modo mais específico, R¹ é arila. De modo mais específico, R¹ é uma fenila ou fenila substituída.

[0220]Em outras modalidades de Fórmula (IA3), R² é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila. De modo mais específico, R² é heterociclila. De modo mais específico, R² é *N*-heterociclila.

[0221]Em determinadas modalidades específicas de Fórmula (IA3), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é fenila ou fenila substituída, R² é piperidinila ou piperidinila substituída, tetraidropiranila ou cicloexila.

[0222]Em várias modalidades específicas, o composto de Fórmula (IA3) é:

[0223]3-(5-fenilfuran-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

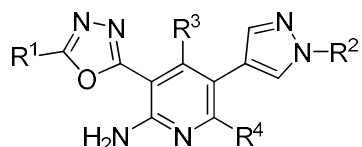
[0224]5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina;

[0225]5-(1-cicloexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina; ou

[0226]3-(5-fenilfuran-2-il)-5-(1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-

2-amina.

[0227]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA4):



[0228]Fórmula (IA4)

[0229]em que, R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos acima.

[0230]Em modalidades mais específicas de Fórmula (IA4), R¹ é arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclila, aralquila, ou cicloalquilalquila.

[0231]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IA4), R¹ é arila. De modo mais específico, R¹ é uma fenila ou fenila substituída.

[0232]Em outra modalidade mais específica de Fórmula (IA4), R¹ é heteroarila. De modo mais específico, R¹ é uma piridinila, piridinila substituída, pirazinila, pirazinila substituída, tiazolila, tiazolila substituída.

[0233]Em uma modalidade específica adicional de Fórmula (IA4), R¹ é aralquila. De modo mais específico, R¹ é benzila.

[0234]Em uma modalidade específica adicional de Fórmula (IA4), R¹ é cicloalquilalquila. De modo mais específico, R¹ é cicloalquilalquila.

[0235]Em qualquer uma das modalidades anteriores de Fórmula (IA4), R² é hidrogênio, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila.

[0236]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IA4), R² é heterociclila. De modo mais específico, R² é *N*-heterociclila.

[0237]In modalidades mais específicas de Fórmula (IA4), R² é piperidinila ou piperidinila substituída.

[0238]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA4), R² é tetrahydropiranila.

[0239]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA4), R² é hidrogênio.

[0240]Em determinadas modalidades específicas de Fórmula (IA4), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é arila, R² é heterociclila, incluindo *N*-heterociclila.

[0241]Em determinadas modalidades específicas de Fórmula (IA4), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é fenila ou fenila substituída por um ou mais halo ou alquila, R² é piperidinila ou piperidinila substituída.

[0242]Em várias modalidades específicas, um composto de Fórmula (IA4) é:

[0243]*tert*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0244]3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0245]3-(5-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0246]3-(5-(4-(*tert*-butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0247]*tert*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-(*tert*-butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0248]3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0249]3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0250]*tert*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0251]3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0252]*tert*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-

il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0253]1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona;

[0254]3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0255]1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-4-metilpentan-1-ona;

[0256](4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;

[0257](4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona;

[0258]1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona;

[0259]3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina; ou

[0260]3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-dodecilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina.

[0261]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA4), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é heteroarila ou heteroarila substituída, R² é piperidinila ou piperidinila substituída.

[0262]Em várias modalidades específicas, o composto de Fórmula (IA4) é:

[0263]*tert*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0264]*tert*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0265]5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

[0266]5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

[0267]*terc*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0268]5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

[0269]5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

[0270]*terc*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0271]*terc*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-(trifluorometil)-tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; ou

[0272]5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina.

[0273]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA4), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é cicloalquilalquila ou aralquila, R² é piperidinila ou piperidinila substituída.

[0274]Em várias modalidades específicas, o composto de Fórmula (IA4) é:

[0275]*terc*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

[0276]3-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0277]*terc*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; ou

[0278]3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina.

[0279]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA4), cada um

dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é arila ou, de modo mais específico, fenila ou fenila substituída, R² é hidrogênio.

[0280]Em várias modalidades específicas, o composto de Fórmula (IA4) é:

[0281]3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0282]3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0283]3-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0284]3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina; ou

[0285]3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina.

[0286]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA4), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é aril ou, de modo mais específico, fenila ou fenila substituída, R² é cicloalquila.

[0287]Em uma modalidade específica, o composto de Fórmula (IA4) é:

[0288]5-(1-cicloexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

[0289]5-(1-cicloexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina.

[0290]Em ainda outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA4), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é arila ou, de modo mais específico, fenila ou fenila substituída, R² é tetraidropiranila.

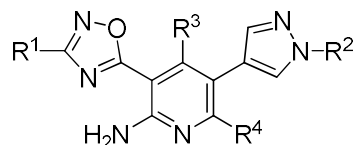
[0291]Em uma modalidade específica, o composto de Fórmula (IA4) é:

[0292]3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina; ou

[0293]3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-

4-il)piridin-2-amina.

[0294]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA5):



[0295]Fórmula (IA5)

[0296]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IA5), R¹ é arila. De modo mais específico, R¹ é uma fenila ou fenila substituída.

[0297]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IA5), R² é heterociclila. De modo mais específico, R² é *N*-heterociclila.

[0298]Em modalidades mais específicas de Fórmula (IA5), R² é piperidinila, piperidinila substituída, tetraidropiranila ou cicloexila.

[0299]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA5), R² é hidrogênio.

[0300]Em determinadas modalidades específicas de Fórmula (IA5), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é arila, R² é heterociclila, incluindo *N*-heterociclila.

[0301]Em ainda outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA5), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é arila ou, de modo mais específico, fenila ou fenila substituída, R² é hidrogênio, piperidinila, piperidinila substituída, tetraidropiranila ou cicloexila.

[0302]Em ainda outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA5), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é arila ou, de modo mais específico, fenila ou fenila substituída, R² é piperidinila, piperidinila substituída.

[0303]Em uma modalidade específica, o composto de Fórmula (IA5) é:

[0304]3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0305]1-(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)etanona;

[0306](4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;

[0307]5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-

il)piridin-2-amina;

[0308](4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)(fenil)metanona;

[0309]1-(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-

il)piperidin-1-il)-2-feniletanona;

[0310]3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pira-

zol-4-il)piridin-2-amina;

[0311]3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-

1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0312]3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1*H*-

pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0313]5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-

il)piridin-2-amina; ou

[0314]3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-dodecilpiperidin-4-il)-

1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina.

[0315]Em ainda outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA5), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é arila ou, de modo mais específico, fenila ou fenila substituída, R² é hidrogênio, tetraidropiranila ou cicloexila.

[0316]Em uma modalidade específica, o composto de Fórmula (IA5) é:

[0317]5-(1-cicloexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-

amina;

[0318]5-(1-cicloexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-

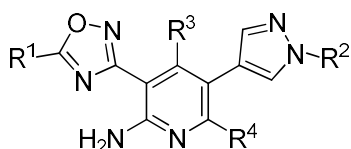
il)piridin-2-amina;

[0319]3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0320]3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina; ou

[0321]3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina.

[0322]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA6):



[0323]Fórmula (IA6)

[0324]em que, R¹, R², R³, e R⁴ são conforme definidos acima.

[0325]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IA6), R¹ é arila. De modo mais específico, R¹ é uma fenila ou fenila substituída.

[0326]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IA6), R² é heterociclila. De modo mais específico, R² é *N*-heterociclila.

[0327]Em modalidades mais específicas de Fórmula (IA6), R² é piperidinila ou piperidinila substituída, tetraidropiranila ou cicloexila.

[0328]Em outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA6), R² é hidrogênio.

[0329]Em determinadas modalidades específicas de Fórmula (IA6), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é arila, R² é heterociclila, incluindo *N*-heterociclila.

[0330]Em ainda outras modalidades mais específicas de Fórmula (IA6), cada um dentre R³ e R⁴ é hidrogênio, R¹ é arila ou, de modo mais específico, fenila ou fenila substituída, R² é hidrogênio, piperidinila, piperidinila substituída, tetraidropiranila ou cicloexila.

[0331]Em uma modalidade específica, o composto de Fórmula (IA6) é:

[0332]5-(1-cicloexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-

amina;

[0333]3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

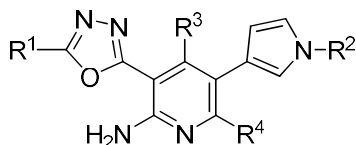
[0334]3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0335]5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

[0336]3-(5-(2,5-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

[0337]3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina.

[0338]Dentre os compostos de Fórmula (IA), outra modalidade proporciona compostos de Fórmula (IA7):



[0339]Fórmula (IA7)

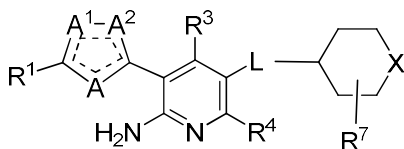
[0340]em que, R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos acima. Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IA7), R¹ é arila. De modo mais específico, R¹ é uma fenila ou fenila substituída.

[0341]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IA7), R² é heterocíclica. De modo mais específico, R² é piperidinila ou piperidinila substituída.

[0342]Em uma modalidade específica, o composto de Fórmula (IA7) é:

[0343]3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-il)piridin-2-amina.

[0344]Dentre os compostos de Fórmula (I), uma modalidade proporciona um composto de Fórmula (IB):



[0345]Fórmula (IB)

[0346]em que,

[0347]A, A¹, A², R¹, R³, R⁴ e R⁵ são conforme definidos acima,

[0348]L é heteroarila ou heterociclo;

[0349]R⁷ é hidrogênio, alquila, alcóxi ou halo;

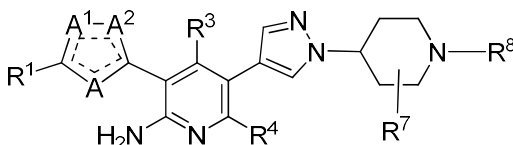
[0350]X é -O-, -NR⁸-, ou -C(R⁹)₂-;

[0351]R⁸ é hidrogênio, alquila, ou -C(O)R¹⁰-;

[0352]cada R⁹ é independentemente hidrogênio, alquila, alcóxi ou halo; e

[0353]R¹⁰ é alquila, cicloalquila, arila, alcóxi ou aralquila.

[0354]Dentre os compostos de Fórmula (IB), uma modalidade proporciona um composto de Fórmula (IB1):



[0355]Fórmula (IB1)

[0356]em que,

[0357]cada A, A¹ e A² é igual ou diferente e independentemente -N=, -CR⁵=, ou -O-;

[0358]R¹ é arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclila, aralquila, ou cicloalquilalquila;

[0359]cada um dentre R³, R⁴ e R⁷ é hidrogênio,

[0360]R⁸ é hidrogênio, alquila, ou -C(O)R¹⁰-; e

[0361]R¹⁰ é alquila, cicloalquila, arila, alcóxi ou aralquila.

[0362]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IB1), R¹ é arila. De

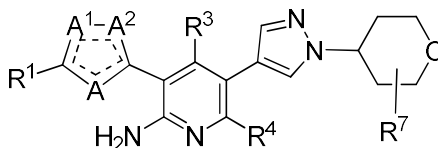
modo mais específico, R^1 é uma fenila ou fenila substituída.

[0363]Em outra modalidade mais específica de Fórmula (IB1), R^1 é heteroarila. De modo mais específico, R^1 é uma piridinila, piridinila substituída, pirazinila, pirazinila substituída, tiazolila, tiazolila substituída.

[0364]Em uma modalidade específica adicional de Fórmula (IB1), R^1 é aralquila. De modo mais específico, R^1 é benzila.

[0365]Em uma modalidade específica adicional de Fórmula (IB1), R^1 é cicloalquilquila. De modo mais específico, R^1 é ciclopropilquila.

[0366]Dentre os compostos de Fórmula (IB), uma modalidade proporciona um composto de Fórmula (IB2):



[0367]Fórmula (IB2)

[0368]em que,

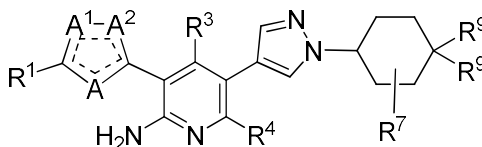
[0369]cada A, A^1 e A^2 é igual ou diferente e independentemente $-N=$, $-CR^5=$, ou $-O-$;

[0370] R^1 é arila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila; e

[0371]cada um dentre R^3 , R^4 e R^7 é hidrogênio.

[0372]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IB2), R^1 é arila. De modo mais específico, R^1 é uma fenila ou fenila substituída.

[0373]Dentre os compostos de Fórmula (IB), uma modalidade proporciona um composto de Fórmula (IB3):



[0374]Fórmula (IB3)

[0375]em que,

[0376]cada A, A¹ e A² é igual ou diferente e independentemente -N=, -CR⁵=, ou -O-;

[0377]R¹ é arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclila; e

[0378]cada um dentre R³, R⁴, R⁷ e R⁹ é hidrogênio;

[0379]Em uma modalidade mais específica de Fórmula (IB3), R¹ é arila. De modo mais específico, R¹ é uma fenila ou fenila substituída.

Utilidade e Teste dos Compostos da Revelação

[0380]A presente revelação se refere a compostos, composições farmacêuticas e métodos de utilização dos compostos e composições farmacêuticas para o tratamento e/ou prevenção de doenças e afecções mediadas pela atividade de quinase de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou através de qualquer combinação dessas, de preferência, doenças e afecções relacionadas caracterizadas por angiogênese e/ou proliferação e migração celular, e especialmente uma doença e afecção relacionada a câncer, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, neurodistúrbios, e similares, administrando-se uma quantidade eficaz de um composto da revelação.

[0381]Os compostos da revelação modulam, de preferência, inibem a atividade de Tyro3, Axl ou Mer humana individualmente ou por qualquer combinação desses.

[0382]O valor geral dos compostos da revelação em modular, especialmente, inibir, a atividade de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou por qualquer combinação desses pode ser determinado usando o ensaio descrito abaixo no Exemplo 21.

[0383]Os compostos da revelação instantânea são inibidores de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou inibidores de qualquer combinação dos mesmos e são úteis para tratar doenças em seres humanos e outros organismos, incluindo todas aquelas doenças e distúrbios humanos que sejam o resultado da atividade de quinase anormal de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou qualquer combinação dos mesmos ou que

possam ser aliviadas pela modulação da atividade de quinase de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou qualquer combinação dos mesmos.

[0384]Conforme definido no presente documento, uma doença ou afecção mediada pela atividade de quinase anormal de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou qualquer combinação dos mesmos é definida como qualquer doença ou afecção em que a atividade de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou qualquer combinação dos mesmos é elevada e/ou onde a inibição da atividade de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou qualquer combinação dos mesmos pode ser demonstrada ocasionando aperfeiçoamentos sintomáticos para o indivíduo a ser tratado. Conforme definido no presente documento, uma doença ou afecção mediada pela atividade anormal de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou qualquer combinação dos mesmos inclui, mas não se limita a, uma doença ou afecção que seja relacionada a câncer, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e neurodistúrbios. Para os propósitos desta revelação, doenças e afecções que são aliviadas pela modulação da atividade de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou qualquer combinação dos mesmos incluem, mas não se limitam a, tumores sólidos, incluindo, sem limitação, câncer de mama, câncer renal, câncer endometrial, câncer ovariano, câncer da tireóide, e carcinoma pulmonar de células não-pequenas, melanoma, carcinoma prostático, sarcoma, câncer gástrico e melanoma uveal; tumores líquidos, incluindo, sem limitação, leucemias, particularmente leucemias mielóides e linfomas; endometriose, doença/lesão vascular incluindo, sem limitação, restenose, arterosclerose e trombose, psoríase; deficiência visual devido à degeneração macular; retinopatia diabética e retinopatia de prematuridade; doença renal incluindo, sem limitação, glomerulonefrite, nefropatia diabética e rejeição a transplante renal, artrite reumatóide; osteoartrite, osteoporose e catarata.

[0385]Além desses, os compostos da revelação são úteis no tratamento de doenças e afecções que sejam afetadas pelo processos biológicos a seguir: Invasão,

migração, metástase ou resistência a fármacos conforme manifestado em câncer; biologia de células-tronco conforme manifestadas em câncer; invasão, migração, adesão ou angiogênese conforme manifestado em endometriose; remodelagem vascular conforme manifestado em doença cardiovascular, hipertensão ou lesão vascular; homeostase óssea conforme manifestado em osteoporose ou osteoartrite; infecção viral conforme manifestada, por exemplo, em infecção por vírus ebola; ou diferenciação conforme manifestado em obesidade. Os compostos da revelação também podem ser usados para modular processos inflamatórios tratando-se sepse, atuando como adjuvantes de vacina, e/ou potencializando a resposta imune em pacientes imuno-comprometidos.

[0386]Os modelos animais a seguir proporcionam orientação a um indivíduo versado na técnica para testar os compostos da revelação para determinação de seu uso no tratamento da doença ou afecção indicada.

[0387]Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de leucemias e linfomas, respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz ou testando-se os compostos no xenoinxerto em um modelo de camundongo SCID usando linhagens celulares cancerígenas humanas que expressam Tyro3 ou Axl ou Mer ou co-expressam qualquer combinação dessas três quinases incluindo, sem limitação, A549, K562, HeLa, MDA-MB-231, SK-OV-3, OVCAR-8, DU145, H1299, ACHN, A498 e Caki-1.

[0388]Os compostos da revelação podem ser testados para determinação de seu uso no tratamento de leucemias no xenoinxerto em um modelo de camundongo SCID ou nu/nu usando linhagens celulares de leucemia AML e CML humanas.

[0389]Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de endometriose, respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do

mesmo ou usando o modelo de camundongo sinérgico de endometriose (vide Somigliana, E. et al., "Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis", *Hum. Reprod.* 1999, 14(12), 2944-2950). Os compostos também podem ser testados para determinação de seu uso no tratamento de endometriose utilizando-se o modelo de rato de endometriose (vide Lebovic, D.I. et al., "Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriose", *Fertil. Steril.*, 2004, 82 Suppl 3, 1008-1013).

[0390] Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de restenose respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou usando o modelo de lesão por balão em artéria carótida de ratos (vide Kim, D.W. et al., "Novel oral formulation of paclitaxel inhibits neointimal hyperplasia in a rat carotid artery injury model", *Circulation*, 2004, 109(12), 1558-1563). Os compostos da revelação também podem ser testados para determinação de seu uso no tratamento de restenose utilizando-se a angioplastia coronariana transluminal percutânea em um modelo de camundongo apoE deficiente (vide von der Thüsen, J. H. et al., "Adenoviral transfer of endothelial nitric oxide synthase attenuates lesion formation in a novel murine model of postangioplasty restenosis", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24(2), 357-362).

[0391] Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de arteriosclerose/trombose, respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou no modelo de camundongo ApoE deficiente (vide Nakashima, Y. et al., "ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree", *Arterioscler. Thromb.*, 1994, 14(1), 133-140).

[0392] Os compostos da revelação também podem ser usados ou testados

para determinação de seu uso no tratamento de trombose, respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou usando o modelo de tromboembolismo induzido por colágeno-epinefrina e o modelo de trombose venosa induzido por estase (vide Angelillo-Scherrer A. et al., “Role of Gas6 receptors in platelet signaling during thrombus stabilization and implications for antithrombotic therapy”, J. Clin. Invest., 2005, 115, 237-246).

[0393] Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de psoríase respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou usando o modelo de camundongo SCID ou o modelo de pele humana de psoríase (vide Nickoloff, B.J. et al., “Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model”, Am. J. Pathol., 1995, 146(3), 580-588).

[0394] Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de degeneração macular relacionada à idade ou retinopatia diabética, respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou usando o modelo de angiogênese córnea de rato (vide Sarayba MA, Li L, Tungsiripat T, Liu NH, Sweet PM, Patel AJ, Osann KE, Chittiboyina A, Benson SC, Pershadsingh HA, Chuck RS. Inhibition of corneal neovascularization by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand. Exp. Eye. Res., 2005, 80(3), 435-442) ou o modelo de neovascularização coroidal de camundongo induzida a laser (vide Bora, P. S., et al., “Immunotherapy for choroidal neovascularization in a laser-induced mouse model simulating exudative (wet) macular degeneration”, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2003, 100(5), 2679-2684).

[0395] Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de retinopatia de prematuridade, respectivamente,

administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou na retinopatia de camundongo de modelo de prematuridade (vide Smith, L.E. et al., "Oxygen-induced retinopathy in the mouse", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1994, 35(1), 101-111). Os compostos da revelação podem ser testados para determinação de seu uso no tratamento de glomerulonefrite ou nefropatia diabética no modelo de glomerulonefrite proliferativa mesengial experimental induzida por anti-Thy1,1 de rato (vide Smith, L. E. et al. supracitado).

[0396] Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de rejeição a transplante renal, respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou utilizando-se um modelo de rato de rejeição a transplante renal crônico (vide Yin, J. L. et al., "Expression of growth arrest-specific gene 6 and its receptors in a rat model of chronic renal transplant rejection", *Transplantation*, 2002, 73(4), 657-660).

[0397] Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de artrite reumatóide, respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou usando o modelo de camundongo CAIA (vide Phadke, K. et al., "Evaluation of the effects of various anti-arthritic drugs on type II collagen-induced mouse arthritis model", *Immunopharmacology*, 1985, 10(1), 51-60).

[0398] Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de osteoartrite, respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou usando o modelo de camundongo STR/ORT (vide Brewster, M. et al., "Ro 32-3555, an orally active collagenase selective inhibitor, prevents structural damage in the STR/ORT mouse model of osteoarthritis", *Arthritis. Rheum.*, 1998, 41(9), 1639-1644).

[0399]Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de osteoporose respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou usando o modelo de rato ovariectomizado (vide Wronski, T.J. et al., “Endocrine and pharmacological suppressors of bone turnover protect against osteopenia in ovariectomized rats”, *Endocrinology*, 1989, 125(2), 810-816) ou o modelo de camundongo ovariectomizado (vide Alexander, J. M. et al., “Human parathyroid hormone 1-34 reverses bone loss in ovariectomized mice”, *J Bone Miner Res.*, 2001, 16(9), 1665-1673; Fujioka, M. et al., “Equol, a metabolite of daidzein, inhibits bone loss in ovariectomized mice”, *J. Nut.*, 2004, 134(10), 2623-2627).

[0400]Os compostos da revelação podem ser usados ou testados para determinação de seu uso no tratamento de catarata respectivamente, administrando-se uma quantidade farmacologicamente eficaz a um indivíduo em necessidade do mesmo ou usando o modelo induzido por H₂O₂ (vide Kadoya, K. et al., “Role of calpain in hydrogen peroxide induced cataract”, *Curr. Eye Res.*, 1993, 12(4), 341-346) ou o modelo de camundongo de Emory (vide Sheets, N. L. et al., “Cataract- and lens-specific up-regulation of ARK receptor tyrosine kinase in Emory mouse cataract”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2002, 43(6), 1870-1875).

[0401]Tipicamente, um agente terapêutico inibitório bem sucedido da atividade de Tyro3, Axl ou Mer individualmente ou qualquer combinação dos mesmos satisfará alguns ou todos os critérios a seguir. A disponibilidade oral deve ser igual ou maior que 20%. A eficácia de modelo animal é menor que cerca de 20 mg/Kg, 2 mg/Kg, 1 mg/Kg, ou 0,5 mg/Kg e a dose humana alvo está entre 10 e 250 mg/70 Kg, embora doses fora dessa faixa possam ser aceitáveis. (“mg/Kg” significa miligramas de composto por quilograma de massa corporal do indivíduo ao qual a mesma estiver sendo administrada). De preferência, a dosagem requerida não deve ser maior que cerca de uma ou duas vezes ao dia ou nos horários das refeições. O índice terapêutico (ou

razão entre dose tóxica e dose terapêutica) deve ser maior que 10. A IC_{50} (“Concentração Inibitória - 50%”) é uma medida da quantidade de composto necessária para alcançar uma inibição de 50% da atividade de quinase, ao longo de um período de tempo específico, em um ensaio de atividade de quinase. Qualquer processo para medir a atividade de quinase de Tyro3, Axl ou Mer, de preferência, Tyro3, Axl ou Mer humana, pode ser utilizado para ensaiar a atividade dos compostos úteis nos métodos da revelação em inibir a dita atividade Tyro3, Axl ou Mer. Os compostos da revelação demonstram uma IC_{50} em um ensaio de quinase humana recombinante de 15 a 60 minutos, de preferência, menor que 10 mM, menor que 5 μ M, menor que 2,5 μ M, menor que 1 μ M, menor que 750 nM, menor que 500 nM, menor que 250 nM, menor que 100 nM, menor que 50 nM, e, com a máxima preferência, menor que 20 nM. Os compostos da revelação podem mostrar uma inibição reversível (isto é, inibição competitiva) ou uma inibição irreversível e, de preferência, não inibir outras proteína quinases.

[0402]A identificação dos compostos da revelação como inibidores Tyro3, Axl ou Mer foi prontamente realizada usando as proteínas Tyro3, Axl e Mer recombinantes humanas e empregando o ensaio de transferência de fosfato radiomarcado ^{33}P ao qual o procedimento é conhecido por um indivíduo versado na técnica ou conforme descrito no Exemplo 18. Quando testados nesse ensaio, os compostos da revelação tinham uma atividade inibitória superior a 50% em uma concentração de 10 μ M do composto de teste, de preferência, uma atividade inibitória superior a 60% em uma concentração de 10 μ M do composto de teste, com mais preferência, uma atividade inibitória superior a 70% em uma concentração de 10 μ M do composto de teste, e, com ainda mais preferência, uma atividade inibitória superior a 80% em uma concentração de at 10 μ M do composto de teste, e, com a máxima preferência, uma atividade inibitória superior a 90% em uma concentração de 10 μ M do composto de teste, de-

monstrando, assim, que os compostos da revelação são inibidores potentes da atividade de quinase de Tyro3, Axl e Mer.

[0403]Esses resultados proporcionam a base para a análise da relação de estrutura-atividade (SAR) entre os compostos de teste e a atividade de quinase de Tyro3, Axl e Mer. Determinados grupos tendem a proporcionar compostos inibitórios mais potentes. Uma análise SAR é uma das ferramentas que os indivíduos versados na técnica podem empregar para identificar as modalidades preferenciais dos compostos da revelação para uso como agentes terapêuticos. Outros métodos de teste dos compostos revelados no presente documento também se encontram prontamente disponíveis aos indivíduos versados na técnica. Logo, além disso, a determinação da capacidade de um composto em inibir a atividade Tyro3, Axl e Mer pode ser realizada in vivo. Em uma modalidade, isso é realizado administrando-se o dito agente químico a um animal afligido com um determinado modelo de enxerto de tumor e, subsequentemente, detectando-se uma alteração na taxa de crescimento do tumor no dito animal identificando, assim, um agente terapêutico útil no tratamento dos ditos tumores. Nessa modalidade, o animal pode ser um humano, tal como um paciente humano afligido com tal distúrbio e em necessidade de tratamento do dito distúrbio.

[0404]Em modalidades específicas desses processos in vivo, a dita alteração na atividade Tyro3, Axl ou Mer no dito animal é uma redução na atividade, de preferência, em que o dito agente de inibição de Tyro3, Axl ou Mer não inibe substancialmente a atividade biológica de outras quinases.

[0405]Os compostos da revelação podem ser usados em combinação com outros agentes terapêuticos. Exemplos de agentes de alquilação que podem ser realizados em combinação incluem, mas não se limitam a, fluorouracil (5-FU) sozinho ou em combinação adicional com leucovorina; outros análogos de pirimidina, como UFT, capecitabina, gemcitabina e citarabina, os alquil sulfonatos, por exemplo, bussulfano

(usado no tratamento de leucemia granulocítica crônica), improssulfano e pipossulfano; aziridinas, por exemplo, benzodepa, carboquona, meturedpa e uredepa; etileneiminas e metilmelaminas, por exemplo, altretamina, trietilenemelamina, trietilenofosforamida, trietilenetiofosforamida e trimetilolmelamina; e as mostardas de nitrogênio, por exemplo, clorambucila (usado no tratamento de leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia primária e linfoma não-Hodgkin), ciclofosfamida (usada no tratamento de doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, neuroblastoma, câncer de mama, câncer ovariano, câncer pulmonar, tumor de Wilm e rabdomiosarcoma), estramustina, ifosfamida, novembricina, prednimustina e mostarda de uracila (usada no tratamento de trombocitose primária, linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin e câncer ovariano); e triazinas, por exemplo, dacarbazina (usada no tratamento de sarcoma de tecido mole).

[0406]Exemplos de agentes quimioterapêuticos antimetabólitos que podem ser realizados em combinação incluem, mas não se limitam a, análogos de ácido fólico, por exemplo, metotrexato (usado no tratamento de leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, fungiodas de micose, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço e sarcoma osteogênico) e pteropterina; e os análogos de purina, como mercaptopurina e tioguanina que são usados no tratamento de leucemias granulocíticas agudas, linfocíticas agudas e granulocíticas crônicas. Exemplos de agentes quimioterapêuticos baseados em produtos naturais que podem ser realizados em combinação incluem, mas não se limitam a, alcalóides de vinca, por exemplo, vinblastina (usada no tratamento de câncer de mama e testicular), vincristina e vindesina; as epipodofilotoxinas, por exemplo, etoposida e teniposida, sendo que ambas são úteis no tratamento de câncer testicular e sarcoma de Kaposi; os agentes quimioterapêuticos antibióticos, por exemplo, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina (usados para tratar câncer de estômago, colo do útero, cólon, mama, bexiga e pancreático), dactinomina, temozolomida, plicamicina, bleomicina (usada no tratamento de câncer de pele,

esôfago e trato genitourinário); e os agentes quimioterapêuticos enzimáticos, como L-asparaginase.

[0407]Exemplos de outros agentes de inibição de transdução de sinal que podem ser realizados em combinação incluem, mas não se limitam a, gefitinib, erlotinib, sorafenib, herceptin, imatinib, dasatinib, sunitinib, nilotinib, lapatinib, pazopanib, vandetanib, vemurafenib, crizotinib, ruxolitinib, axitinib, bosutinib, regorafenib, tofacitinib, cabozantinib, ponatinib, dabrafenib, trametinib, e afatinib.

[0408]Outros agentes que podem ser usados em combinação com o composto da revelação incluem, mas não se limitam a, inibidores de COX-II, como, sem limitação, Vioxx, Celebrex (celecoxib), valdecoxib, paracoxib, rofecoxib; inibidores de metaloproteinase de matriz, como, sem limitação, AG-3340, RO 32-3555, e RS 13-0830.

Composições Farmacêuticas da Revelação e Administração

[0409]A presente revelação também se refere à composição farmacêutica contendo os compostos de Fórmula (I), (IA) (IB) ou subestruturas dos mesmos revelados no presente documento. Em uma modalidade, a presente revelação se refere a uma composição que compreende compostos de Fórmula (I), (IA) (IB) ou subestruturas dos mesmos em um carreador farmacêuticamente aceitável e em uma quantidade eficaz para modular a atividade de Tyro3, Axl e Mer individualmente ou em qualquer combinação dos mesmos ou para tratar doenças relacionadas a angiogênese e/ou proliferação e migração celular, e especialmente câncer, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, neurodistúrbios e similares quando administrados a um animal, de preferência, um mamífero, com a máxima preferência, um paciente humano. Em uma modalidade dessa composição, o paciente tem uma doença hiperproliferativa, e, especialmente, câncer, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, neurodistúrbios e similares, antes da administração do dito composto da revelação e o composto da revelação está presente em uma quantidade eficaz para reduzir o dito nível lipídico.

[0410]As composições farmacêuticas úteis no presente documento também contêm um carreador farmaceuticamente aceitável, incluindo qualquer diluente ou excipiente adequado, que inclui qualquer agente farmacêutico que não induz a produção de anticorpos prejudiciais ao indivíduo que recebe a composição, e que podem ser administradas sem uma toxicidade indevida. Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não se limitam a, líquidos, como água, solução salina, glicerol e etanol, e similares. Uma discussão completa de carreadores farmaceuticamente aceitáveis, diluentes, e outros excipientes é apresentada em REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edição atual).

[0411]Os indivíduos versados na técnica também estão familiarizados com a determinação de métodos de administração (oral, intravenosa, inalação, subcutânea, etc.), formas de dosagem, excipientes farmacêuticos adequados e outras matérias relevantes à entrega dos compostos a um indivíduo em necessidade do mesmo.

[0412]Em um uso alternativo da revelação, os compostos da revelação podem ser usados em estudos *in vitro* ou *in vivo* como agentes exemplificadores por propósitos comparativos para encontrar outros compostos também úteis no tratamento, ou proteção contra, várias doenças reveladas no presente documento.

[0413]A administração dos compostos da revelação, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, sob a forma pura ou em uma composição farmacêutica apropriada, pode ser realizada através de qualquer um dos modos aceitáveis de administração de agentes para servir utilidades similar. As composições farmacêuticas da revelação podem ser preparadas combinando-se um composto da revelação com um carreador farmaceuticamente aceitável apropriado, diluente ou excipiente, e podem ser formuladas em preparações sob formas sólidas, semi-sólidas, líquidas ou gasosas, como comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pomadas, soluções, supositórios, injeções, inalantes, géis, microesferas, e aerossóis. Rotas típicas de administração dessas composições farmacêuticas incluem, sem limitação, oral, tópica, transdérmica,

inalação, parenteral, sublingual, bucal, retal, vaginal e intranasal. O termo parenteral conforme o uso em questão inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intrasternais ou técnicas de infusão. As composições farmacêuticas da revelação são formuladas de modo a permitir que os ingredientes ativos contidos na mesma estejam biodisponíveis mediante a administração da composição a um paciente. As composições que serão administradas a um indivíduo ou paciente adotam a forma de uma ou mais unidades de dosagem, onde, por exemplo, um comprimido pode ser uma unidade de dosagem única, e um recipiente de um composto da revelação sob a forma de aerossol possa manter uma pluralidade de unidades de dosagem. Os métodos atuais de preparar essas formas de dosagem são conhecidos, ou se tornarão aparentes, aos indivíduos versados na técnica; por exemplo, vide Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edição (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). A composição a ser administrada, em qualquer caso, conterá uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da revelação, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o tratamento de uma doença ou afecção de interesse de acordo com os ensinamentos desta revelação.

[0414]A composição farmacêutica da revelação pode estar sob a forma de um sólido ou líquido. Em um aspecto, o(s) carreador(es) é(são) particulado(s), de modo que as composições estejam, por exemplo, sob a forma de um comprimido ou pó. O(s) carreador(es) pode(m) ser líquido(s), com as composições sendo, por exemplo, um óleo oral, líquido injetável ou um aerossol, que seja útil, por exemplo, em administração inalatória.

[0415]Quando destinada à administração oral, a composição farmacêutica está, de preferência, sob a forma sólida ou líquida, onde uma suspensão semi-sólida, semi-líquida, e formas gel estão incluídas nas formas consideradas no presente documento como sólidas ou líquidas.

[0416]Como uma composição sólida para administração oral, a composição

farmacêutica pode ser formulada em um pó, grânulo, tablete comprimido, pílula, cápsula, goma de mascar, wafer ou uma forma similar. Tipicamente, essa composição sólida irá conter um ou mais diluentes inertes ou carreadores comestíveis. Além disso, um ou mais dos seguintes podem estar presentes: aglutinantes, como carbóxi metilcelulose, etil celulose, celulose microcristalina, foma tragacanto ou gelatina; excipientes, como amido, lactose ou dextrinas, agentes desintegrantes, como ácido algínico, alginato de sódio, Primogel, amido de milho e similares; lubrificantes, como estearato de magnésio ou Sterotex; glidantes, como dióxido de silício coloidal; agentes adoçantes, como sacarose ou sacarina; um agente flavorizante, como menta, salicilato de metila ou sabor de laranja; e um agente de coloração.

[0417]Quando a composição farmacêutica estiver sob a forma de uma cápsula, por exemplo, uma cápsula de gelatina, a mesma pode conter, além dos materiais do tipo acima, um carreador líquido, como polietileno glicol ou óleo.

[0418]A composição farmacêutica pode estar sob a forma de um líquido, por exemplo, um elixir, xarope, solução, emulsão ou suspensão. O líquido pode servir para administração oral ou para entrega por injeção, como dois exemplos. Quando destinada à administração oral, a composição preferencial contém, além dos presentes compostos, um ou mais dentre um agente adoçante, preservativos, corantes/colorantes e intensificador de sabor. Em uma composição destinada a ser administrada por injeção, um ou mais dentre um tensoativo, agente umectante, agente de dispersão, agente de suspensão, tampão, estabilizante e agente isotônico podem ser incluídos.

[0419]As composições farmacêuticas líquidas da revelação, sejam soluções, suspensões ou outra forma similar, podem incluir um ou mais dos adjuvantes a seguir: diluentes estéreis, como água para injeção, solução salina, de preferência, uma solução salina fisiológica, solução de Ringer, cloreto de sódio isotônico, óleos fixos, como mono ou diglicerídeos sintéticos que podem servir como o solvente ou meio de sus-

pensão, polietileno glicóis, glicercina, propileno glicol ou outros solventes; agentes antibacterianos, como álcool benzílico ou metil parabeno; antioxidantes, como ácido ascórbico ou dissulfeto de sódio; agentes quelantes, como ácido etilenodiamina tetraacético; tampões, como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parenteral pode ser confinada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de múltiplas doses feitos de vidro ou plástico. Uma solução salina fisiológica é um adjuvante preferencial. Uma composição farmacêutica injetável é, de preferência, estéril. Uma composição farmacêutica líquida da revelação destinada para administração parenteral ou oral deve conter uma quantidade de um composto da revelação de modo que uma dosagem adequada seja obtida. Tipicamente, essa quantidade é pelo menos 0,01% de um composto da revelação na composição. Quando destinada à administração oral, essa quantidade pode ser variada entre 0,1 e cerca de 70% do peso da composição. As composições farmacêuticas orais preferenciais contêm entre cerca de 4% e cerca de 75% do composto da revelação. As composições e preparações farmacêuticas preferenciais de acordo com a presente revelação são preparadas de modo que uma unidade de dosagem parenteral contenha entre 0,01 e 10%, em peso, do composto antes da diluição da revelação.

[0420]A composição farmacêutica da revelação pode ser destinada à administração tópica, sendo que nesse caso o carreador pode compreender adequadamente uma solução, emulsão, pomada ou base gel. Por exemplo, a base pode compreender um ou mais dos seguintes: petrolato, lanolina, polietileno glicóis, cera de abelha, óleo mineral, diluentes, como água e álcool, e emulsificantes e estabilizantes. Agentes de espessamento podem estar presentes em uma composição farmacêutica para administração tópica. Se for destinada à administração transdérmica, a composição pode incluir um emplastro transdérmico ou dispositivo de iontoforese. As formulações tópicas podem conter uma concentração do composto da revelação a partir de

cerca de 0,1 a cerca de 10% p/v (peso por volume unitário). A composição farmacêutica da revelação pode ser destinada à administração retal, sob a forma, por exemplo, de um supositório, que derreterá no reto e liberará o fármaco. A composição para administração retal pode conter uma base oleaginosa como um excipiente não-irritável adequado. Essas bases incluem, sem limitação, lanolina, manteiga de cacau e polietileno glicol. A composição farmacêutica da revelação pode incluir vários materiais, que modificam a forma física de uma unidade de dosagem sólida ou líquida. Por exemplo, a composição pode incluir materiais que formam um invólucro de revestimento ao redor dos ingredientes ativos. Os materiais que formam o invólucro de revestimento são tipicamente inertes, e podem ser selecionados, por exemplo, a partir de açúcar, goma laca, e outros agentes de revestimento entéricos. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser confinados em uma cápsula gelatinosa.

[0421]A composição farmacêutica da revelação sob a forma sólida ou líquida pode incluir um agente que se liga ao composto da revelação e, desse modo, auxilia na entrega do composto. Os agentes adequados que podem atuar nessa capacidade incluem um anticorpo monoclonal ou policlonal, uma proteína ou um lipossomo. A composição farmacêutica da revelação pode consistir em unidades de dosagem que podem ser administradas como um aerossol. O termo aerossol é usado para denotar uma variedade de sistemas que variam desses de natureza coloidal a sistemas que consistem em pacotes pressurizados. A entrega pode ocorrer por um gás liquefeito ou comprimido ou por um sistema de bombeamento adequado que dispensa os ingredientes ativos. Os aerossóis dos compostos da revelação podem ser entregues em fase única, sistemas bifásicos, ou trifásicos a fim de entregar o(s) ingrediente(s) ativo(s). A entrega do aerossol inclui o recipiente necessário, ativadores, válvulas, sub-recipientes, e similares, que juntos podem formar um kit. Um indivíduo versado na técnica, sem experimentação indevida, pode determinar os aerossóis preferenciais. As com-

posições farmacêuticas da revelação podem ser preparadas por uma metodologia notória na técnica farmacêutica. Por exemplo, uma composição farmacêutica destinada a ser administrada por injeção pode ser preparada combinando-se um composto da revelação com água estéril e destilada a fim de formar uma solução. Um tensoativo pode ser adicionado para facilitar a formação de uma solução ou suspensão homogênea. Os tensoativos são compostos que interagem de modo não-covalente com o composto da revelação a fim de facilitar a dissolução ou suspensão homogênea do composto no sistema de entrega aquosa.

[0422]Os compostos da revelação, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são administrados em uma quantidade terapeuticamente eficaz, que variará dependendo de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado; a estabilidade metabólica e duração da ação do composto; idade, peso corporal, saúde geral, sexo, e dieta do paciente; modo e tempo de administração; taxa de excreção; combinação de fármacos; gravidade do distúrbio ou afecção particular; e terapia submetida ao indivíduo. Em geral, uma dose diária terapeuticamente eficaz (para um mamífero de 70 kg) é de cerca de 0,001 mg/kg (isto é, 0,7 mg) a cerca de 100 mg/kg (isto é, 7,0 gm); de preferência, uma dose terapeuticamente eficaz (para um mamífero de 70 kg) é de cerca de 0,01 mg/kg (isto é, 7 mg) a cerca de 50 mg/kg (isto é, 3,5 g); com preferência, uma dose terapeuticamente eficaz (para um mamífero de 70 kg) é de cerca de 1 mg/kg (isto é, 70 mg) a cerca de 25 mg/kg (isto é, 1,75 g).

[0423]Os compostos de Fórmula (I), (IA), (IB) ou subestruturas dos mesmos, ou derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, também podem ser administrados simultaneamente, antes, ou após a administração de um ou mais outros agentes terapêuticos. Essa terapia de combinação inclui a administração de uma formulação de dosagem farmacêutica única que contém um composto da revelação e um ou mais agentes ativos adicionais, bem como administração do composto da revelação e cada agente ativo em sua própria formulação de dosagem farmacêutica

separada. Por exemplo, um composto da revelação e o outro agente ativo podem ser administrados ao paciente juntos em uma composição de dosagem oral única, como um comprimido ou cápsula, ou cada agente administrado em formulações de dosagem oral separadas. Quando formulações de dosagem separadas forem usadas, os compostos da revelação e um ou mais agentes ativos adicionais podem ser administrados essencialmente ao mesmo tempo, isto é, simultaneamente, ou em horários separadamente decalados, isto é, sequencialmente; entende-se que terapia de combinação inclui todos esses regimes.

Enriquecimento Isotópico de Compostos

[0424]O enriquecimento isotópico é um processo através do qual se altera a abundância relativa dos isótopos de um dado elemento, produzindo, assim, uma forma do elemento que foi enriquecido em um isótopo particular e depletado em suas outras formas isotópicas. O enriquecimento isotópico de um fármaco é usado para as aplicações a seguir: reduzir ou eliminar metabólitos indesejados; aumentar a meia-vida do fármaco parental; diminuir o número de doses necessárias para alcançar um efeito desejado; diminuir a quantidade de uma dose necessária para alcançar um efeito desejado; aumentar a formação de metabólitos ativos, se forem formados; e/ou diminuir a produção de metabólitos deletérios em tecidos específicos e/ou criar um fármaco mais eficaz e/ou um fármaco mais seguro para terapia de combinação, seja a terapia de combinação intencional ou não.

[0425]A substituição de um átomo por um de seus isótopos geralmente resultará em uma alteração na taxa de reação de uma reação química. Esse fenômeno é conhecido como o Efeito de Isótopo Cinético. Por exemplo, se uma ligação C-H for quebrada durante uma etapa de determinação de taxa em uma reação química (isto é, a etapa com a energia de estado de transição mais alta), substituição de um deutério para tal hidrogênio causará uma redução na taxa de reação e o processo será desacelerado. Esse fenômeno é conhecido como o Efeito de Isótopo Cinético Deutério

(Foster *et. al.*, *Adv. Drug Res.*, 1985, 14, 1-36; Kushner *et. al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79-88).

[0426]O aperfeiçoamento de metabolismo, farmacocinética, farmacodinâmica e perfis de toxicidade de produtos farmacêuticos por enriquecimento isotópico, como deuteração foi demonstrado pelos exemplos a seguir: Lijinsky *et. al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1982, 69, 1127-1133; Gately *et. al.*, *J. Nucl. Med.*, 1986, 27, 388-394; Gordon *et. al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 1987, 15, 589-594; Mangold *et. al.*, *Mutation Res.*, 1994, 308, 33-42; Zello *et. al.*, *Metabolism*, 1994, 43, 487-491; Wade D., *Chem. Biol. Interact.*, 1999, 117, 191 a 637.

Preparação dos Compostos de Fórmula (I), (IA) ou (IB)

[0427]Compreende-se que na descrição a seguir, combinações de substituintes e/ou variáveis das fórmulas descritas são permissíveis somente se essas contribuições resultarem em compostos estáveis.

[0428]Avaliar-se-á também pelos indivíduos versados na técnica que no processo descrito abaixo, os grupos funcionais de compostos intermediários podem precisar ser protegidos por grupos de proteção adequados. Esses grupos funcionais incluem hidróxi, amino, mercapto e ácido carboxílico. Os grupos de proteção adequados para hidróxi incluem trialkilsilil ou dialkylalkilsilil (*por exemplo*, *t*-butildimetilsilil, *t*-butildifenilsilil ou trimetilsilil), tetraidropiranil, benzil, e similares. Os grupos de proteção adequados para amino, amidino e guanidino incluem *t*-butoxicarbonil, benziloxicarbonil, e similares. Os grupos de proteção adequados para mercapto incluem -C(O)-R" (onde R" é alquila, arila ou arilalquila), *p*-metoxibenzil, tritil e similares. Os grupos de proteção adequados para ácido carboxílico incluem ésteres de alquila, arila ou arilalquila.

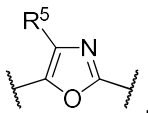
[0429]Os grupos de proteção podem ser adicionados ou removidos de acordo com técnicas padrão, que são notórias aos indivíduos versados na técnica e conforme descrito no presente documento.

[0430]O uso de grupos de proteção é descrito em detalhes em Green, T.W. e P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª Ed., Wiley. O grupo de proteção também pode ser uma resina polimérica, como uma resina Wang ou uma resina de cloreto de 2-clorotritil.

[0431]Avaliar-se-á também pelos indivíduos versados na técnica, embora esses derivados protegidos de compostos desta revelação possam não possuir uma atividade farmacológica, os mesmos podem ser administrados a um mamífero e, posteriormente, metabolizados no corpo para formar compostos da revelação que são farmacologicamente ativos. Portanto, esses derivados podem ser descritos como “pró-fármacos”. Todos os pró-fármacos de compostos desta revelação estão incluídos no escopo da revelação.

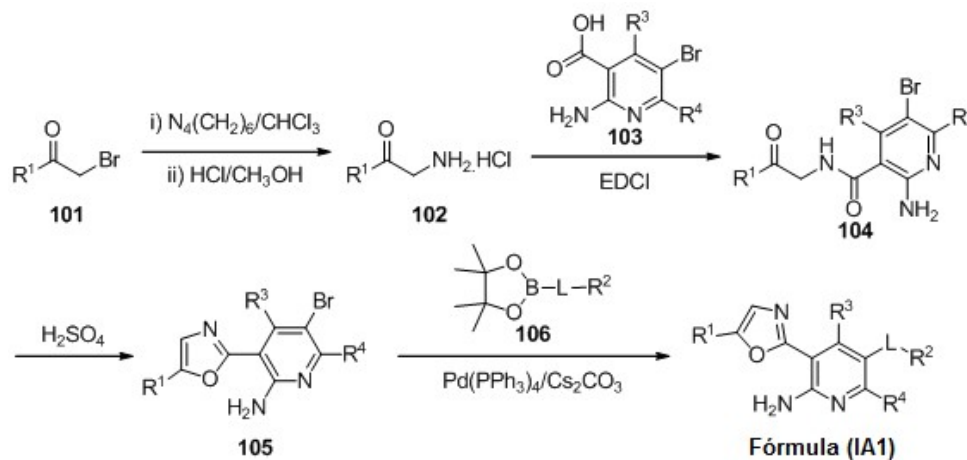
[0432]Os Esquemas de Reação a seguir ilustram métodos para produzir os compostos desta revelação. Compreende-se que um indivíduo versado na técnica seria capaz de produzir esses compostos através de métodos similares ou métodos conhecidos por um indivíduo versado na técnica. Em geral, os componentes de partida podem ser obtidos a partir de fontes, como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, e Fluorochem USA, etc. ou sintetizados de acordo com fontes conhecidas pelos indivíduos versados na técnica (vide, por exemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edição (Wiley, dezembro de 2000)) ou preparados conforme descrito nesta revelação.

[0433]Como exemplos representativos, os compostos de Fórmula (IA1), em que W é



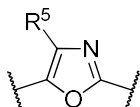
[0434](isto é, A é $-O-$, A^1 é $-C(R^5)=$; A^2 é $-N=$) e R^5 é hidrogênio podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral conforme descrito no Esquema de Reação 1.

Esquema de Reação 1



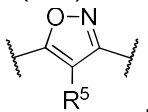
[0435] Os materiais de partida para a reação anterior se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por indivíduos versados na técnica ou por métodos aqui revelados. Em geral, os compostos da Fórmula (I) ou (IA1) são preparados no esquema de reação anterior da seguinte forma:

[0436] A α -bromo cetona de partida **101** é tratada com hexametilenotetramina sob condições de reação de Delépine para produzir a α -amino cetona **102** como um sal clorídrico. Sob condições de formação de amida, ácido 2-amino-5-bromonicotínico **103** reage com o composto **102** na presença de um reagente de acoplamento, como, sem limitação, EDCI para formar o composto **104**. O composto de oxazola **105** é obtido sob condições de ciclização ácida. Esse composto de oxazola é acoplado ao reagente de boro **106** sob as condições de reação de acoplamento de Suzuki para produzir o composto de Fórmula (IA1) onde W é



[0437] e R^5 é hidrogênio.

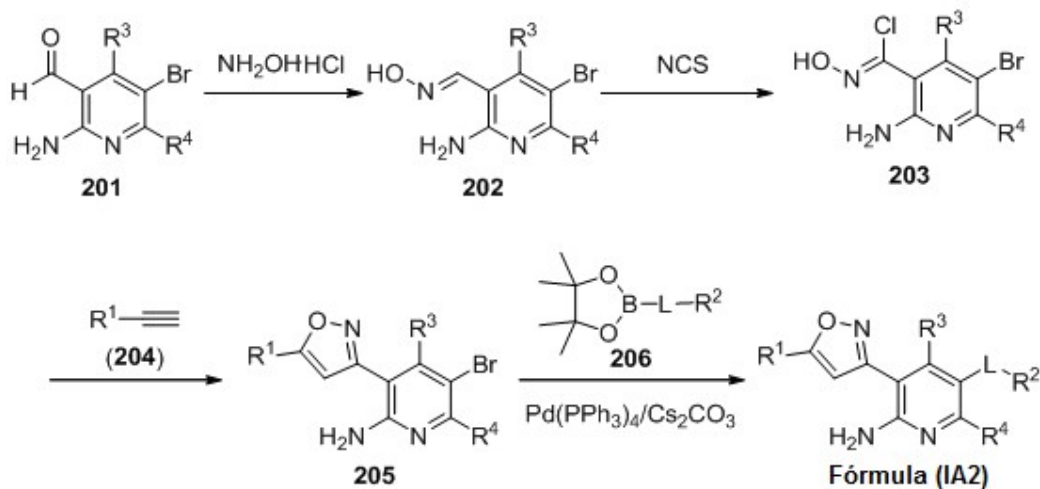
[0438] Compostos de Fórmula (IA2), em que W é



[0439] (isto é, A é $-C(R^5)=$; A^1 é $-O-$, A^2 é $-N=$) e R^5 é hidrogênio podem ser

sintetizados segundo o procedimento geral conforme descrito no Esquema de Reação 2.

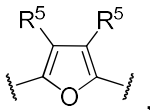
a. Esquema de Reação 2



[0440] Os materiais de partida para o esquema de reação anterior se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por indivíduos versados na técnica ou por métodos aqui revelados. Em geral, os compostos da Fórmula (IA2) são preparados no esquema de reação anterior da seguinte forma:

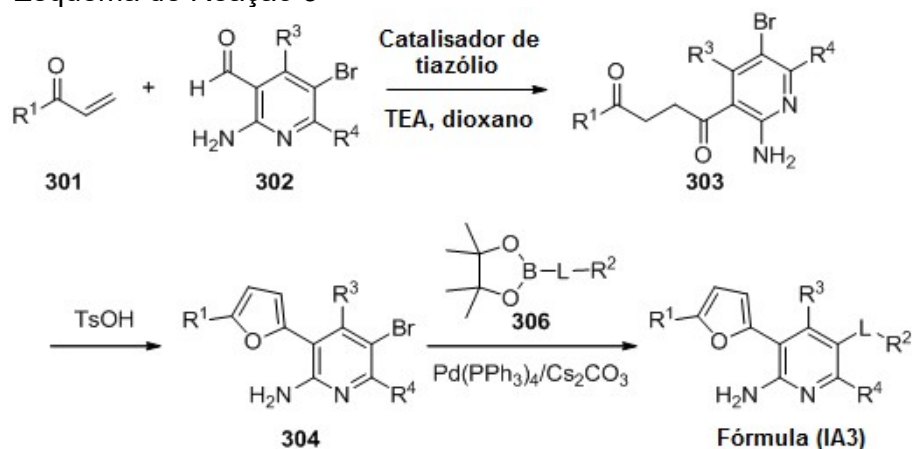
[0441] O material de partida, um aldeído 2-amino-5-bromonicotínico apropriadamente substituído 201 reage com sal de cloridrato de hidroxilamina sob refluxo para produzir um intermediário de aldoxima tenicotínica 202. Esse composto de oxima é, então, tratado com *N*-clorosuccinimida para gerar o composto de oxima clorinado 203 que é ciclizado com composto de acetileno 204 para produzir o composto de isoxazola 205. Esse composto de isoxazola é acoplado ao reagente de boro 206 sob condições de reação de acoplamento de Suzuki para produzir o composto de Fórmula (IA2).

[0442] Alternativamente, os compostos de Fórmula (IA3), em que W é



[0443](isto é, A é –O–, cada um dentre A¹ e A² é –C(R⁵)=) e cada R⁵ é hidrogênio, podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral conforme descrito no Esquema de Reação 3.

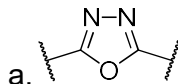
Esquema de Reação 3



[0444]Os materiais de partida para o esquema de reação anterior se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por indivíduos versados na técnica ou por métodos aqui revelados. Em geral, os compostos da Fórmula (IA3) são preparados no esquema de reação anterior da seguinte forma:

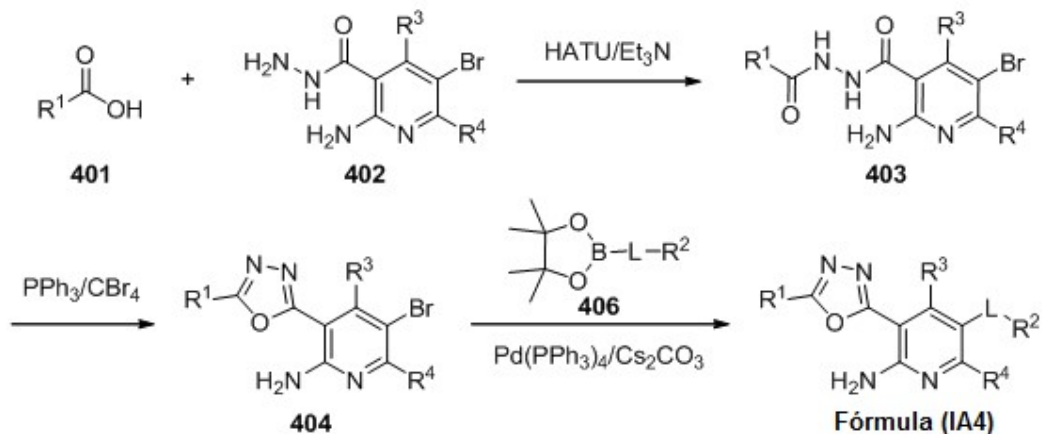
[0445]A α-cetoalceno de partida 301 reage com um composto de aldeído 302 (por exemplo, um aldeído 2-amino-5-bromonicotínico apropriadamente substituído) sob condições de reação de Stetter na presença de um catalisador de tiazólio, como, sem limitação, cloreto de 3-benzil-5-(2-hidroxietil)-4-metil tiazólio, para produzir um composto de 1,4-diona 303, que é catalisado sob condições de síntese de furano de Paal-Knorr para produzir o composto de furano 304. Esse composto de furano é adicionalmente acoplado ao reagente de boro 306 sob as condições de reação de acoplamento de Suzuki para produzir o composto de Fórmula (IA3).

[0446]Em geral, os compostos de Fórmula (IA4), em que W é



[0447](isto é, A é –O–, cada um dentre A¹ e A² é –N=) podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral conforme descrito no Esquema de Reação 4.

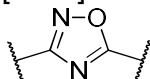
Esquema de Reação 4



[0448]Os materiais de partida para o esquema de reação anterior se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por indivíduos versados na técnica ou por métodos aqui revelados. Em geral, os compostos da revelação são preparados no esquema de reação anterior da seguinte forma:

[0449]O ácido carboxílico de partida 401 reage com hidrazida 402 na presença de um reagente de acoplamento, como, sem limitação, HATU e uma base, como, sem limitação, trietilamina para gerar o composto de 1,2-diacil hidrazina 403. A ciclodesidratação do composto 403 na presença de um reagente de desidratação, como, sem limitação, trifetilfosfina/tetrabrometo de carbono para gerar a 1,3,4-oxadiazola 404. Esse composto de oxadiazola é acoplado ao reagente de boro 406 sob as condições de reação de acoplamento de Suzuki para produzir o composto de Fórmula (IA4).

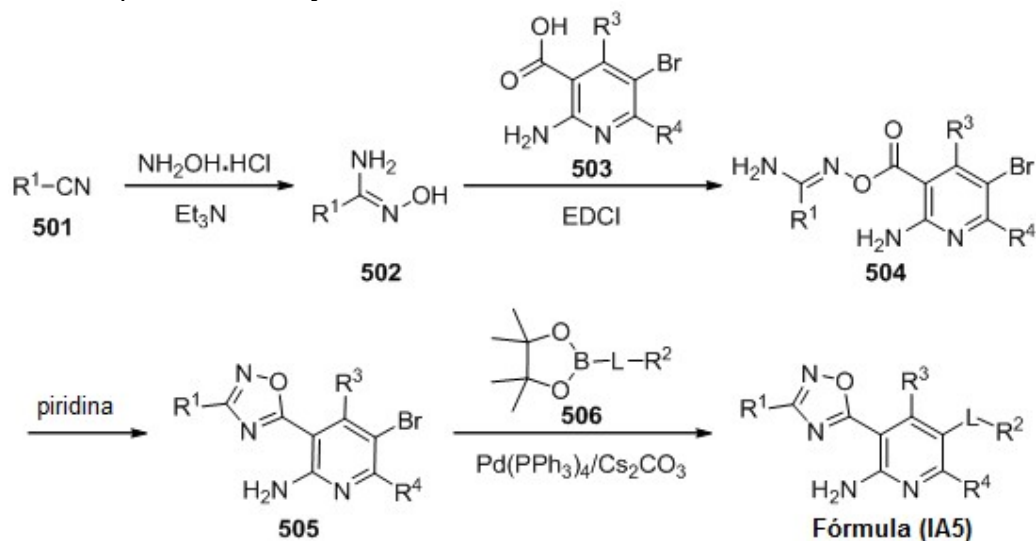
[0450]Os compostos de Fórmula (IA5) desta revelação em que W é



[0451](isto é, A é –N=, A¹ é –N=, A² é –O–) podem ser sintetizados seguindo o

procedimento geral conforme descrito no Esquema de Reação 5.

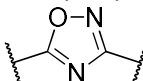
Esquema de Reação 5



[0452] Os materiais de partida para o esquema de reação anterior se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por indivíduos versados na técnica ou por métodos aqui revelados. Em geral, os compostos da revelação são preparados no esquema de reação anterior da seguinte forma:

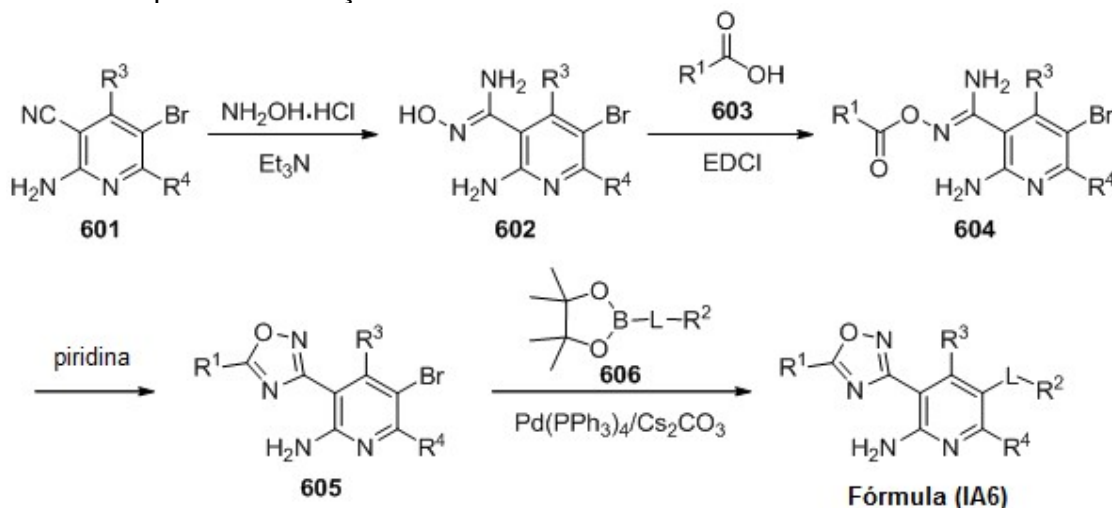
[0453] O composto de nitrila 501 é tratado com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base, como, sem limitação, trietilamina sob refluxo para gerar um composto de amidoxima 502. Uma reação de condensação do composto de amidoxima 502 com um ácido nicotínico apropriadamente substituído 503 na presença de um agente de acoplamento, como, sem limitação, EDCI gera o composto 504. Sob refluxo na presença de piridina, o composto 504 é ciclizado para produzir o composto de 1,2,4-oxadiazola 505. Esse composto de oxadiazola é acoplado a um reagente de boro 506 sob as condições de reação de acoplamento de Suzuki para produzir o composto de Fórmula (IA5).

[0454] Os compostos de Fórmula (IA6) desta revelação em que W é



[0455](isto é, A é $-N=$, A¹ é $-O-$, A² é $-N=$) podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral conforme descrito no Esquema de Reação 6.

Esquema de Reação 6



[0456] Os materiais de partida para o esquema de reação anterior se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por indivíduos versados na técnica ou por métodos aqui revelados. Em geral, os compostos da revelação são preparados no esquema de reação anterior da seguinte forma:

[0457] O composto de nitrila 601 é tratado com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base, como, sem limitação, trietilamina sob refluxo para gerar um composto de amidoxima 602. A condensação de amidoxima 602 com ácido carboxílico 303 na presença de um agente de acoplamento, como, sem limitação, EDCI gera o composto 604. Sob refluxo na presença de piridina, o composto 604 é ciclizado para produzir o composto de 1,2,4-oxadiazola 605. Esse composto de oxadiazola é acoplado ao reagente de boro 606 sob as condições de reação de acoplamento de Suzuki para produzir o composto de Fórmula (I) da revelação.

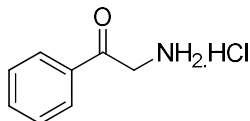
[0458] Detalhes mais específicos sobre técnicas sintéticas para compostos de Fórmula (I), (IA) e (IB) e suas subestruturas são fornecidos no presente documento. Exceto onde proporcionado em contrário, todos os reagentes e condições de reação

empregados em síntese são conhecidos pelos indivíduos versados na técnica e se encontram disponíveis a partir de fontes comerciais ordinárias.

PREPARAÇÕES

[0459]Preparação 1

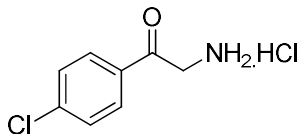
[0460]Preparação de cloridrato de 2-amino-1-feniletanona



[0461]A uma solução de 2-bromo-1-feniletanona (5,00 g, 25,0 mmol) em 25 mL de clorofórmio foi adicionada por gotejamento uma solução de hexametilenotetramina (3,50 g, 25,0 mmol) em 15 mL de clorofórmio. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora para render um sólido branco. O sólido branco coletado por filtração foi dissolvido em 50 mL de metanol e 10,0 mL de ácido hidrocloreto concentrado foi adicionado. A mistura foi refluxada durante 3 horas para produzir precipitados brancos. Os precipitados foram coletados por filtração e lavados com tetraidrofurano para produzir cloridrato de 2-amino-1-feniletanona como um sólido branco em um rendimento de 66% (2,80 g) que foi usado diretamente para a próxima etapa de reação sem purificação adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,49 (br s, 3H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 4,54 (s, 2H).

[0462]Preparação 1,1

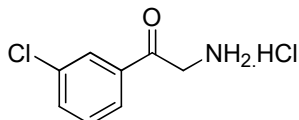
[0463]Preparação de cloridrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanona



[0464]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 1, fazendo variações usando 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona para substituir 2-bromo-1-feniletanona, cloridrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanona foi obtido como um sólido branco em um rendimento quantitativo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,52 (br s, 3H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 4,53 (s, 2H).

[0465]Preparação 1,2

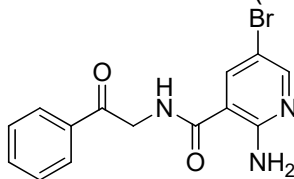
[0466]Preparação de cloridrato de 2-amino-1-(3-clorofenil)etanona



[0467]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 1, fazendo variações usando 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona para substituir 2-bromo-1-feniletanona, cloridrato de 2-amino-1-(3-clorofenil)etanona foi obtido como um sólido branco em rendimento de 96%, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,54 (br s, 3H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 4,57 (s, 2H).

[0468]Preparação 2

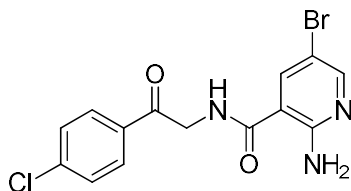
[0469]Preparação de 2-amino-5-bromo-*N*-(2-oxo-2-feniletil)nicotinamida



[0470]A uma suspensão de ácido 2-amino-5-bromopiridina-3-carboxílico (0,43 g, 2,00 mmol) e cloridrato de 2-amino-1-feniletanona (0,51 g, 3,00 mmol) em 40 mL de diclorometano adicionou-se 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1,19 g, 6,00 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após a remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com 1:1 acetato de etila:hexano para produzir 2-amino-5-bromo-*N*-(2-oxo-2-feniletil)nicotinamida como um sólido amarelo em um rendimento de 72% (0,48 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,24 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,57 (br s, 2H), 4,91 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

[0471]Preparação 2,1

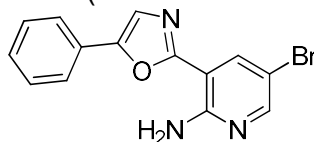
[0472]Preparação de 2-amino-5-bromo-*N*-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil) nicotinamida



[0473] Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 2, fazendo variações usando cloridrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanona para substituir cloridrato de 2-amino-1-fenil-etanona, 2-amino-5-bromo-*N*-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-nicotinamida foi obtido como um sólido amarelo em um rendimento de 55%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,58 (br s, 2H), 4,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H).

[0474] Preparação 3

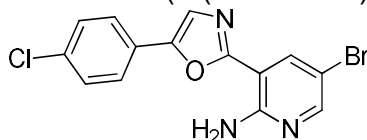
[0475] Preparação de 5-bromo-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina



[0476] Uma mistura de 2-amino-5-bromo-*N*-(2-oxo-2-feniletil)nicotinamida (450 mg, 1,35 mmol) em 10 mL de ácido sulfúrico concentrado foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi misturada com 20 mL de água gelada e neutralizada com amônia aquosa para render precipitados amarelos. Após filtração por sucção, os precipitados amarelos foram lavados com água para produzir 5-bromo-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina como um sólido amarelado em um rendimento de 88% (375 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,54-7,34 (m, 4H), 6,85 (br s, 2H).

[0477] Preparação 3,1

[0478] Preparação de 5-bromo-3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-2-amina

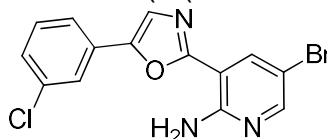


[0479] Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 3, fazendo variações usando 2-amino-5-bromo-*N*-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)nicotinamida para

substituir 2-amino-5-bromo-*N*-(2-oxo-2-feniletil)nicotinamida, 5-bromo-3-(5-(4-clorofenil)-oxazol-2-il)piridin-2-amina foi obtido como um sólido amarelo em 86%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,50-7,38 (m, 3H), 6,75 (br s, 2H).

[0480]Preparação 4

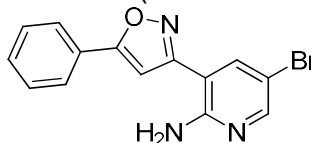
[0481]Preparação de 5-bromo-3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-2-amina



[0482]A uma suspensão de ácido 2-amino-5-bromopiridina-3-carboxílico (1,75 g, 8,09 mmol) e cloridrato de 2-amino-1-(3-clorofenil)etanona (2,50 g, 12,1 mmol) em 100 mL de diclorometano adicionou-se 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,19 g, 16,2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro para render precipitados amarelos. Após a filtração, os precipitados amarelos foram lavados com diclorometano para produzir um sólido amarelo que foi misturado com 10 mL de ácido sulfúrico concentrado e foi agitado em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura de reação foi misturada com 40 mL de água gelada e neutralizada com uma solução amônia para render precipitados amarelos. Após filtração por sucção, os precipitados amarelos foram lavados com água para produzir 5-bromo-3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-2-amina como um sólido laranja em 77% (2,00 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 6,78 (br s, 2H).

[0483]Preparação 5

[0484]Preparação de 5-bromo-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina



[0485]A.A uma solução de 2-aminopiridina-3-carbaldeído (10,1 g, 81,0 mmol)

em acetonitrila (150 mL) adicionou-se *N*-bromosuccinimida (15,1g, 84,0 mmol). a mistura resultante foi agitada em refluxo durante 2 horas. Após ser resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada. O sólido coletado foi lavado com metanol, e seco *in vacuo* para produzir 2-amino-5-bromopiridina-3-carbaldeído como um sólido marrom em um rendimento de 79% (12,9 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,81 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,78 (br s, 2H).

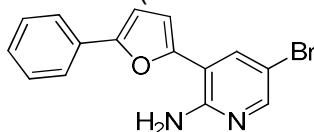
[0486]B. Uma mistura de 2-amino-5-bromopiridina-3-carbaldeído (8,90 g, 44,3 mmol), cloridrato de hidroxilamina (3,72 g, 53,1 mmol) e acetato de sódio (4,36 g, 53,1 mmol) em 95% etanol (150 mL) foi agitada sob refluxo durante 3 horas. Após ser resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido novamente em acetato de etila (500 mL), lavada com salmoura (2 x 300 mL). A fase aquosa foi novamente lavada com acetato de etila (2 x 250 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (2 x 250 mL), seca e filtrada. O solvente do filtrado foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi seco *in vacuo* para produzir 2-amino-5-bromopiridina-3-carbaldeído oxima como um sólido amarelo em um rendimento de 90% (8,60 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,4 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (br s, 2H).

[0487]C. A uma suspensão de 2-amino-5-bromopiridina-3-carbaldeído oxima (4,32 g, 20,0 mmol) adicionou-se *N*-clorosuccinimida (2,99 g, 22,0 mmol). A mistura foi agitada em 50 °C de um dia para o outro e, em seguida, em temperatura ambiente, e seguida pela adição de diclorometano (100 mL), fenilacetileno (2,24 mL, 20,0 mmol) e trietilamina (4,20 mL, 30,0 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, então, diluída com acetato de etila (500 mL), lavada com salmoura (4 x 300 mL). A fase aquosa foi novamente lavada com acetato de etila (1 x 300 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (3 x 150 mL), seca e filtrada. O solvente do filtrado foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com hexanos:acetato de etila (de 10:1 a 5:1) para

produzir 5-bromo-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina como um sólido amarelo em um rendimento de 6% (366 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,40-6,25 (br s, 2H).

[0488]Preparação 6

[0489]Preparação de 5-bromo-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina



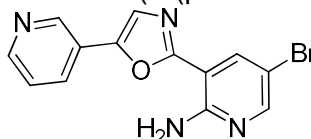
[0490]A. Uma mistura de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (2,00 g, 11,9 mmol) e trietilamina (1,44 g, 14,2 mmol) em clorofórmio foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com uma solução de ácido hidrocloreto a 0,1 M (2×20 mL) e salmoura (20 mL). A solução orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi seco *in vacuo* para produzir 1-fenilprop-2-en-1-ona como um líquido amarelo em um rendimento de 91% (1,42 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,97-7,92 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 17,2, 10,8$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 10,8, 1,6$ Hz, 1H).

[0491]B. Uma mistura de 1-fenilprop-2-en-1-ona (1,40 g, 10,6 mmol), 2-amino-5-bromopiridina-3-carbaldeído (1,70 g, 8,48 mmol) e trietilamina em 5 mL de dioxano foi aquecida a 100°C durante 10 minutos, seguida pela adição de cloreto de 3-benzil-5-(2-hidroxietil)-4-metil tiazólio (0,49 g, 1,59 mmol) em 20 mL de dioxano por gotejamento em 0,5 hora. A mistura resultante foi aquecida a 100°C de um dia para o outro, então, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com acetato de etila a 10% em hexano para produzir 1-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-4-fenilbutano-1,4-diona como um sólido amarelo em um rendimento de 13% (300 mg), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 4H).

[0492]C. Uma mistura de 1-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-4-fenilbutano-1,4-di-ona (300 mg, 0,900 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (0,860 g, 4,50 mmol) em 10 mL de tolueno foi adicionada a 100°C durante 2 horas, então, concentrada. O resíduo foi neutralizado com bicarbonato de sódio saturado, em seguida, extraído com diclorometano (3 × 20 mL). A solução orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente do filtrado foi removido *in vacuo* ando resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com 20% acetato de etila em hexano para produzir 5-bromo-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina como um sólido amarelo em um rendimento de 48% (136 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,23 (br s, 2H).

[0493]Preparação 7

[0494]Preparação de 5-bromo-3-(5-(piridin-3-il)oxazol-2-il)piridin-2-amina



[0495]A. A uma solução de 1-(piridin-3-il)etanona (10,0 g, 82,4 mmol) em 100 mL de ácido acético adicionou-se ácido hidrobromico a 48% (w/v) em ácido acético (21,8 mL, 123,6 mmol), seguida pela adição de bromina por gotejamento. A mistura resultante foi aquecida a 60 °C durante 2 horas para render precipitados brancos. Após a filtração, o sólido foi lavado com éter para produzir um sólido branco que foi misturado com 200 mL de acetonitrila e diformilamida sódica (16,9 g, 178 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 60 °C durante 3 horas. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir *N*-formil-*N*-(2-oxo-2-(piridin-3-il)etil)formamida como uma cera amarelada em um rendimento de 23% (1,6 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,23 (m, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,89-8,83 (m, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 5,10 (s, 2H).

[0496]B. A uma solução de *N*-formil-*N*-(2-oxo-2-(piridin-3-il)etil)formamida

(1,60 g, 8,33 mmol) em 150 mL de etanol adicionaram-se 10,0 mL de ácido hidrocloreto concentrado. A mistura foi aquecida a 50 °C de um dia para o outro para render precipitados brancos que foram coletados por filtração e lavados com etanol gelado para produzir cloridrato de 2-amino-1-(piridin-3-il)etanona como um sólido branco em um rendimento de 81% (1,17 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,25-9,22 (m, 1H), 8,93-8,90 (m, 1H), 8,62-8,53 (br s, 3H), 8,63-8,49 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 2H).

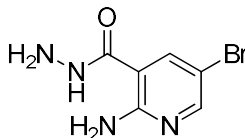
[0497]C.A uma suspensão de ácido 2-amino-5-bromopiridina-3-carboxílico (0,566 g, 2,60 mmol) e cloridrato de 2-amino-1-(piridin-3-il)etanona (0,500 g, 2,90 mmol) em 40 mL de diclorometano adicionou-se HATU (1,97 g, 5,20 mmol), seguido pela adição de *N,N*-diisopropiletilamina (1,00 mL, 5,80 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro para render precipitados brancos. Após a filtração, os precipitados brancos foram lavados com água para produzir 2-amino-5-bromo-*N*-(2-oxo-2-(piridin-3-il)etil)piridina-3-carboxamida como um sólido branco em um rendimento de 69% (0,60 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,17-9,14 (m, 1H), 9,00 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,82-8,78 (m, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 8,18-8,13 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,21 (br s, 2H), 4,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H).

[0498]D.A uma suspensão fria (0 °C) de 2-amino-5-bromo-*N*-(2-oxo-2-(piridin-3-il)etil)piridina-3-carboxamida (0,56 g, 1,67 mmol) em 25 mL de diclorometano adicionou-se trietilamina (1,14 mL, 8,35 mmol), seguido pela adição de trifetilfosfina (0,55 g, 2,09 mmol) e tetrabromometano (0,69 g, 2,09 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com 3:2 acetato de etila:diclorometano para produzir a sólido amarelo que foi adicionalmente purificado por recristalização em metanol para produzir 5-bromo-3-(5-(piridin-3-il)oxazol-2-il)piridin-2-amina como um sólido amarelo claro em um rendimento de 35% (0,185 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,02-8,98 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* =

2,4 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 6,75 (br s, 2H).

[0499]Preparação 8

[0500]Preparação de 2-amino-5-bromonicotino hidrazida



[0501]1.A uma suspensão de ácido 2-aminonicotínico 1 (13,8 g, 100 mmol) em 100 mL de ácido acético adicionou-se bromo (5,70 mL, 110 mmol) por gotejamento durante 20 minutos. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, evaporada, triturada com éter (50 mL). O sólido foi coletado por filtração, lavado com dietil éter (2 x 20 mL) e seco em ar. O produto, hidrobrometo de ácido 2-amino-5-bromonicotínico, foi obtido como um sólido marrom em um rendimento de 93 % (27,8 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,00 (br s, 4H).

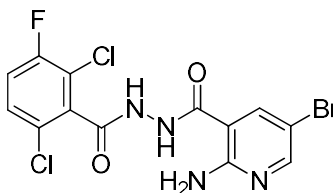
[0502]2.A uma suspensão de hidrobrometo de ácido 2-amino-5-bromonicotínico (18,8 g, 60,0 mmol) em 150 mL de metanol adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (6 mL). A mistura foi aquecida a 75 °C durante 2 dias, evaporada, diluída com água (100 mL), basificada com bicarbonato de sódio sólido para obter um pH 7 a 8, e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos foram lavados com salmoura (50 mL), secos em sulfato de sódio e filtrados. O filtrado foi seco *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluída com acetato de etila/hexanos (1/4) para produzir metil 2-amino-5-bromonicotinato como um sólido branco em um rendimento de 36% (5,0 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

[0503]3.A uma solução de metil 2-amino-5-bromonicotinato (4,95 g, 21,4 mmol) em tetraidrofurano/metanol (30 mL/30 mL) adicionaram-se 5,2 mL de hidrato de hidrazina (NH₂NH·H₂O). A mistura foi agitada a 75 °C durante 18 horas, e resfriada. O sólido foi coletado por filtração, lavada com metanol (2 x 10 mL) e seco em ar para

produzir 2-amino-5-bromonicotino hidrazida como um sólido branco (3,6 g). O filtrado foi evaporado e purificado por cromatografia em coluna eluída com metanol a 5% em diclorometano para produzir outro 1,1 g de 2-amino-5-bromonicotino hidrazida como um sólido branco (total 4,7 g, 95%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,74 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,42 (s, 2H).

[0504]Preparação 9

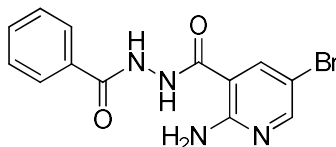
[0505]Preparação de 2-amino-5-bromo-*N'*-(2,6-dicloro-3-fluorobenzoil) nicotino hidrazida



[0506]A uma solução resfriada (0 °C) de 2-amino-5-bromonicotino hidrazida (0,71 g, 3,08 mmol) em 18 mL de piridina adicionou-se uma solução de cloreto de 2,6-dicloro-3-fluorobenzoil (bruto, 3,24 mmol, preparado a partir de ácido 2,6-dicloro-3-fluorobenzóico (0,68 g, 3,24 mmol) com cloreto de oxalil) em diclorometano (5 mL) por gotejamento. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente de um dia para o outro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluída com metanol a 3% em diclorometano para produzir 2-amino-5-bromo-*N'*-(2,6-dicloro-3-fluorobenzoil)nicotino-hidrazida como um sólido branco em um rendimento de 26% (0,34 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,8 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,24-8,18 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,24 (br s, 2H).

[0507]Preparação 9,1

[0508]Preparação de 2-amino-*N'*-benzoyl-5-bromonicotino hidrazida

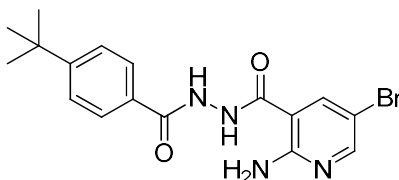


[0509]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 9, fazendo

variações usando cloreto de benzoila para substituir cloreto de 2,6-dicloro-3-fluorobenzoil para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 2-amino-*N'*-benzoil-5-bromonicotino hidrazida foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 72%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,5 (s, 2H), 8,20-8,15 (m, 2H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,59-7,46 (m, 3H), 7,22 (br s, 2H).

[0510]Preparação 9,2

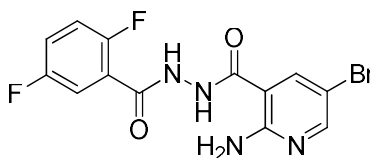
[0511]Preparação de Síntese de 2-amino-5-bromo-*N'*-(4-(*terc*-butil)benzoil)nicotino hidrazida



[0512]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 9, fazendo variações usando cloreto de 4-*terc*-butilbenzoil para substituir cloreto de 2,6-dicloro-3-fluorobenzoil para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 2-amino-5-bromo-*N'*-(4-(*terc*-butil)benzoil)-nicotino hidrazida foi obtido como um sólido branco em um rendimento quantitativo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,5 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,22 (br s, 2H), 1,23 (s, 9H).

[0513]Preparação 9,3

[0514]Preparação de 2-amino-5-bromo-*N'*-(2,5-difluorobenzoil)nicotino hidrazida

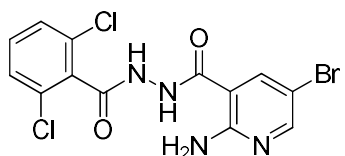


[0515]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 9, fazendo variações usando cloreto de 2,5-difluorobenzoil para substituir cloreto de 2,6-dicloro-3-fluorobenzoil para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 2-amino-5-bromo-*N'*-(2,5-difluorobenzoil)-nicotino hidrazida foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 94%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,6 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,19

(d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,23 (br s, 2H).

[0516]Preparação 9,4

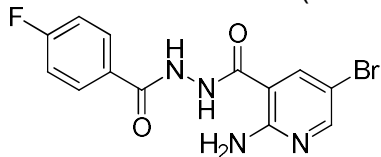
[0517]Preparação de 2-amino-5-bromo-*N'*-(2,6-diclorobenzoil)nicotino hidrazida



[0518]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 9, fazendo variações usando cloreto de 2,6-diclorobenzoil para substituir cloreto de 2,6-dicloro-3-fluorobenzoil para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 2-amino-5-bromo-*N'*-(2,6-diclorobenzoil)nicotino hidrazida foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 97%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,7 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,25-8,17 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,23 (br s, 2H).

[0519]Preparação 9,5

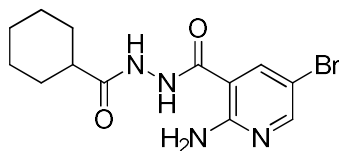
[0520]Preparação de 2-amino-5-bromo-*N'*-(4-fluorobenzoil)nicotino hidrazida



[0521]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 9, fazendo variações usando cloreto de 4-fluorobenzoil para substituir cloreto de 2,6-dicloro-3-fluorobenzoil para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 2-amino-5-bromo-*N'*-(4-fluorobenzoil)nicotina hidrazida foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 71%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,5 (s, 2H), 8,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,98-7,82 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,21 (br s, 2H).

[0522]Preparação 9,6

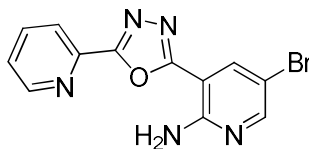
[0523]Preparação de 2-amino-5-bromo-*N'*-(cicloexanocarbonil)nicotino hidrazida



[0524]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 9, fazendo variações usando cloreto de cicloexanocarbonil para substituir cloreto de 2,6-dicloro-3-fluorobenzoil para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 2-amino-5-bromo-*N'*-(cicloexanocarbonil)nicotino hidrazida foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 16%, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,26 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 8,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (br s, 2H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 4H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 2H), 1,39-1,11 (m, 3H).

[0525]Preparação 10

[0526]Preparação de 5-bromo-3-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina

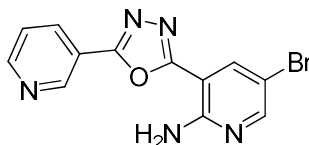


[0527]Ácido picolílico (149 mg, 99 %, 1,20 mmol), 2-amino-5-bromo-*N'*-nicotinilnicotino hidrazida (231 mg, 1,00 mmol) e 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio 3-oxid hexafluorofosfato (576 mg, 1,50 mmol) foram dissolvidos em *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL), seguido pela adição de trietilamina (0,282 mL, 2,00 mmol). a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, e em seguida, diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com salmoura (2 x 50 mL), e seca em sulfato de sódio. Após a filtração e remoção do solvente, o resíduo foi seco sob vácuo para produzir um sólido amarelo *N'*-(2-amino-5-bromonicotinoil)picolino hidrazida que foi suspensa em diclorometano (20 mL), seguida pela adição de trietilamina (0,697 mL, 5,00 mmol), trifetilfosfina (331 mg, 1,25 mmol) e tetracloreto de carbono (419 mg, 99 %, 1,25 mmol). A mistura resultante foi agitada em tempera-

tura ambiente durante 3 horas, e, então, concentrada. O resíduo foi tratado com metanol (5,0 mL), e filtrado. O sólido coletado foi lavado com metanol e seco *in vacuo* para produzir 5-bromo-3-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina como um sólido amarelo em um rendimento de 59% (188 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 6,90-6,70 (br s, 2 H).

[0528]Preparação 10,1

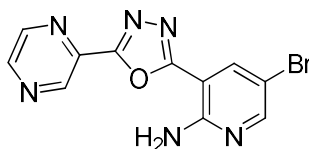
[0529]Preparação de 5-bromo-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina



[0530]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 10, fazendo variações usando ácido nicotínico para substituir ácido picolínico para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 5-bromo-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina foi obtido como um sólido amarelo em um rendimento de 62 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,38 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 6,85-6,55 (br s, 2H).

[0531]Preparação 10,2

[0532]Preparação de 5-bromo-3-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina

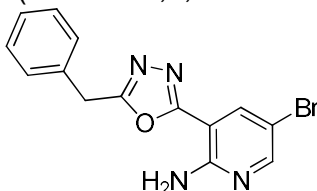


[0533]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 10, fazendo variações usando ácido pirazina-2-carboxílico para substituir ácido picolínico para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 5-bromo-3-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina foi obtido como um sólido amarelado em um rendimento de 57%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,33 (s, 1H), 8,64-8,60 (m, 2H), 8,18 (d, $J = 2,4$

Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20-7,05 (br s, 2H).

[0534]Preparação 10,3

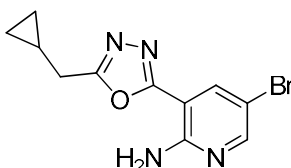
[0535]Preparação de 3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-bromopiridin-2-amina



[0536]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 10, fazendo variações usando ácido 2-fenil acético para substituir ácido picolínico para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-bromopiridin-2-amina foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 49%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 6,80-6,55 (br s, 2H), 4,28 (s, 2H).

[0537]Preparação 10,4

[0538]Preparação de 5-bromo-3-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina

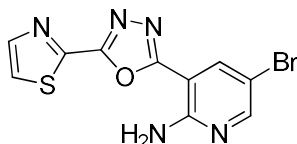


[0539]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 10, fazendo variações usando ácido 2-ciclopropil acético para substituir ácido picolínico para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 5-bromo-3-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-amina foi obtido como um sólido amarelado em um rendimento de 38%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,85-6,60 (br s, 2H), 2,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,27-1,16 (m, 1H), 0,71-0,65 (m, 2H), 0,39-0,36 (m, 2H).

[0540]Preparação 10,5

[0541]Preparação de 5-bromo-3-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-

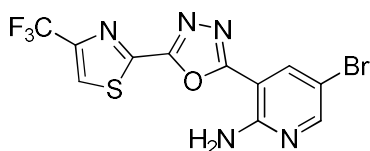
amina



[0542]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 10, fazendo variações usando ácido tiazola-2-carboxílico para substituir ácido picolínico para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 5-bromo-3-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina foi obtido como um sólido amarelo em um rendimento de 53%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,00-6,85 (br s, 2H).

[0543]Preparação 10,6

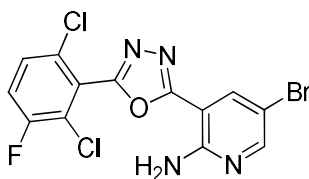
[0544]Preparação de 5-bromo-3-(5-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina



[0545]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 10, fazendo variações usando ácido 4-(trifluorometil)tiazola-2-carboxílico para substituir ácido picolínico para reagir com 2-amino-5-bromonicotino hidrazida, 5-bromo-3-(5-(4-(trifluorometil)-tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina foi obtido como um sólido amarelo em um rendimento de 35%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,85-6,55 (br s, 2H).

[0546]Preparação 11

[0547]Preparação de 5-bromo-3-(5-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina

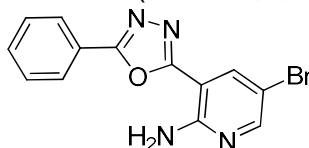


[0548]A uma suspensão de 2-amino-5-bromo-*N'*-(2,6-dicloro-3-fluorobenzoi)-

nicotino hidrazida (0,34 g, 0,81 mmol) em 20 mL de diclorometano adicionaram-se trietilamina (0,59 mL, 4,30 mmol), trifenilfosfina (0,28 g, 1,05 mmol) e tetrabromometano (CBr₄) (0,35 g, 1,05 mmol). A mistura foi agitada durante 18 horas, e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluída com acetato de etila/diclorometano (1/20) para produzir 5-bromo-3-(5-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina como um sólido marrom pálido em um rendimento de 38% (0,125 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,53 (br s, 2H).

[0549]Preparação 11,1

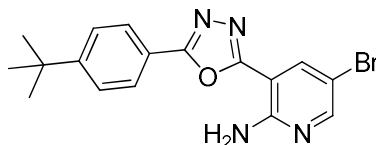
[0550]Preparação de 5-bromo-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina



[0551]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 11, fazendo variações usando 2-amino-*N'*-benzoyl-5-bromonicotino hidrazida para substituir 2-amino-5-bromo-*N'*-(2,6-dicloro-3-fluorobenzoyl)nicotino hidrazida, 5-bromo-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 89%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21-8,16 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,48 (br s, 2H).

[0552]Preparação 11,2

[0553]Preparação de 5-bromo-3-(5-(4-(*tert*-butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina

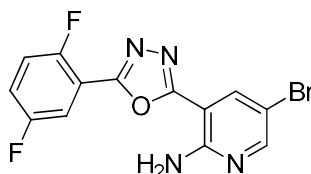


[0554]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 11, fazendo variações usando 2-amino-5-bromo-*N'*-(4-(*tert*-butil)benzoyl)nicotino hidrazida para substituir 2-amino-5-bromo-*N'*-(2,6-dicloro-3-fluorobenzoyl)nicotino hidrazida, 5-bromo-3-(5-(4-(*tert*-butil)-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina foi obtido como um

sólido branco em um rendimento de 82%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,49 (br s, 2H), 1,31 (s, 9H).

[0555]Preparação 11,3

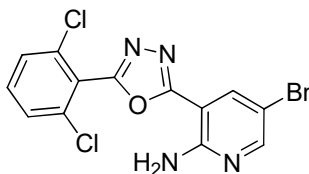
[0556]Preparação de 5-bromo-3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina



[0557]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 11, fazendo variações usando 2-amino-5-bromo- N' -(2,5-difluorobenzoil)nicotino hidrazida para substituir 2-amino-5-bromo- N' -(2,6-dicloro-3-fluorobenzoil)nicotino hidrazida, 5-bromo-3-(5-(2,5-difluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina foi obtido como um sólido amarelo pálido em um rendimento de 87%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,49 (br s, 2H).

[0558]Preparação 11,4

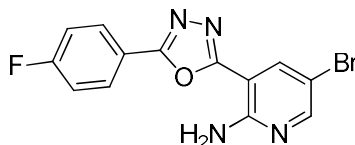
[0559]Preparação de 5-bromo-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina



[0560]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 11, fazendo variações usando 2-amino-5-bromo- N' -(2,6-diclorobenzoil)nicotino hidrazida para substituir 2-amino-5-bromo- N' -(2,6-dicloro-3-fluorobenzoil)nicotino hidrazida, 5-bromo-3-(5-(2,6-dicloro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 70%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,53 (br s, 2H).

[0561]Preparação 11,5

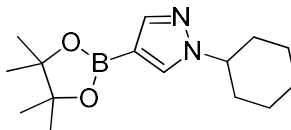
[0562]Preparação de 5-bromo-3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-amina



[0563]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 11, fazendo variações usando 2-amino-5-bromo-*N'*-(4-fluorobenzoil)nicotino hidrazida para substituir 2-amino-5-bromo-*N'*-(2,6-dicloro-3-fluorobenzoil)nicotino hidrazida, 5-bromo-3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina foi obtido como um sólido amarelo pálido em um rendimento de 83%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27-8,23 (m, 2H), 7,48 (br s, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H).

[0564]Preparação 12

[0565]Preparação de 1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazola



[0566]1.A uma solução resfriada (0 °C) de cicloexanol (2,50 g, 25,0 mmol) em diclorometano (50 mL) adicionou-se trietilamina (7,00 mL, 50,0 mmol), seguido pela adição de cloreto de metanosulfonil (2,91 mL, 37,5 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, diluída com diclorometano (50 mL), lavada com 1 N de solução de ácido hidrocórico (20 mL), bicarbonato de sódio saturado (30 mL), água (30 mL), salmoura (30 mL) e seca. O metanossulfonato de cicloexila bruto foi obtido como um óleo amarelo pálido após a remoção do solvente (4,47 g, rendimento de 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4,75-4,67 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,46-1,25 (m, 3H).

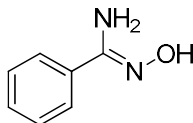
[0567]2.A uma solução resfriada (0 °C) de 4-bromo-1*H*-pirazola (2,21 g, 15,0

mmol) em dimetilformamida (25 mL) adicionou-se hidreto de sódio a 60% (0,900 g, 22,5 mmol) em porções. Após 30 minutos, uma solução de metanossulfonato de cicloexila (2,84 g, 16,0 mmol) em dimetilformamida (4 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 105 °C durante 20 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi diluído com acetato de etila (100 mL), lavado com água (2 x 20 mL), salmoura (20 mL) e seco. O resíduo após a remoção dos solventes foi purificado por cromatografia em coluna instantânea eluída com acetato de etila a 5% em hexanos para produzir 4-bromo-1-cicloexil-1*H*-pirazola como um sólido branco em um rendimento de 33% (1,14 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 3H), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 1H).

[0568]3. A uma solução de 4-bromo-1-cicloexil-1*H*-pirazola (1,13 g, 4,95 mmol) em sulfóxido de dimetila (10 mL) adicionou-se acetato de potássio (1,47 g, 15 mmol), pinacol diboro (1,52 g, 6,00 mmol). A mistura foi desgaseificada durante 10 minutos, seguida pela adição de PdCl₂(dppf) (0,300 g, 0,400 mmol). A mistura foi desgaseificada por outros 10 minutos e aquecida a 90 °C durante 20 horas, diluída com acetato de etila (80 mL), lavada com água (2 x 20 mL), salmoura (20 mL) e seca. O resíduo após a remoção dos solventes foi purificado por cromatografia em coluna instantânea eluída com acetato de etila a 10% em hexanos para produzir 1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazola como um sólido branco em um rendimento de 20% (0,265 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,48-1,34 (m, 3H), 1,32 (s, 12H).

[0569]Preparação 13

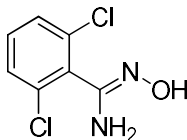
[0570]Preparação de *N'*-hidróxi benzamidina



[0571] Uma mistura de benzonitrila (5,00 g, 48,5 mmol), cloridrato de hidroxilamina (8,42 g, 121 mmol) e trietilamina (30 mL) foi refluxada em 30 mL de etanol durante 7 horas. Após a remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo (suspensão branca) foi misturado com água e extraído com acetato de etila (3 × 50 mL). A solução orgânica coletada foi seca em sulfato de sódio. *N'*-hidróxi benzamidina foi obtida como uma goma cinza em um rendimento de 70% (4,60 g) após a remoção do solvente *in vacuo*. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,65-7,60 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 3H), 4,95 (br s, 2H).

[0572] Preparação 13,1

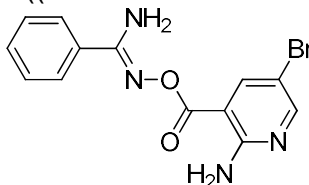
[0573] Preparação de (Z)-2,6-dicloro-*N'*-hidróxi benzamidina



[0574] Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 13, fazendo variações usando 2,6-diclorobenzonitrila para substituir benzonitrila, (Z)-2,6-dicloro-*N'*-hidróxi benzamidina foi obtida como um sólido branco em um rendimento de 37%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,38 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 5,88 (br s, 2H).

[0575] Preparação 14

[0576] Preparação de *N'*-((2-amino-5-bromonicotinoil)oxi)benzimidamida

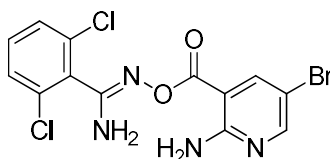


[0577] A uma mistura de *N'*-hidróxi benzamidina (0,50 g, 3,68 mmol) e ácido 2-amino-5-bromopiridina-3-carboxílico (0,83 g, 4,05 mmol) em 30 mL de diclorometano adicionou-se 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,45 g, 7,36 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Após a remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com metanol a 5% em diclorometano para produzir um óleo amarelo que foi tratado

com diclorometano e etil éter para produzir *N'*-((2-amino-5-bromonicotinoil)oxi)-benzimidamida como um sólido amarelo em um rendimento de 32% (0,25 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,34 (br s, 2H), 7,04 (br s, 2H).

[0578]Preparação 14,1

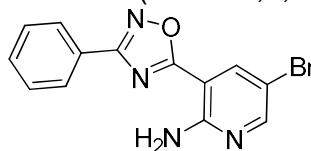
[0579]Preparação de (Z)-*N'*-((2-amino-5-bromonicotinoil)oxi)-2,6-diclorobenzimidamida



[0580]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 14, fazendo variações usando (Z)-2,6-dicloro-*N'*-hidróxi benzamidina para substituir *N'*-hidróxi benzamidina para reagir com ácido 2-amino-5-bromopiridina-3-carboxílico, (Z)-*N'*-((2-amino-5-bromonicotinoil)oxi)-2,6-diclorobenzimidamida foi obtida como um sólido amarelado em um rendimento de 41%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,34 (br s, 4H).

[0581]Preparação 15

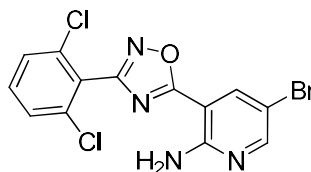
[0582]Preparação de 5-bromo-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina



[0583]Uma solução de *N'*-((2-amino-5-bromonicotinoil)oxi)benzimidamida (0,30 g, 0,90 mmol) em 5 mL de piridina foi refluxada durante 3 horas. Após o resfriamento, os precipitados foram formados. Após a remoção de piridina através de filtração por gravidade, os precipitados foram lavados com água para produzir 5-bromo-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina como um sólido amarelado em um rendimento de 92% (0,25 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,66 (br s, 2H), 7,60-7,54 (m, 3H).

[0584]Preparação 15,1

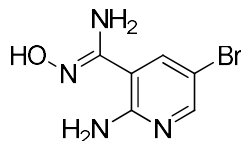
[0585]Preparação de 5-bromo-3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina



[0586]Seguindo o procedimento conforme descrito na Preparação 15, fazendo variações usando *N'*-((2-amino-5-bromonicotinoil)oxi)-2,6-diclorobenzimidamida para substituir *N'*-((2-amino-5-bromonicotinoil)oxi)benzimidamida, 5-bromo-3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina foi obtido como um sólido amarelado em um rendimento de 67%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 6,80 (br s, 2H).

[0587]Preparação 16

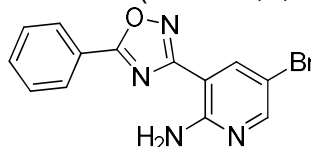
[0588]Preparação de (Z)-2-amino-5-bromo-*N'*-hidroxinicotinimidamida



[0589]Uma solução de 2-amino-5-bromopiridina-3-carbonitrila (2,00 g, 10,1 mmol), cloridrato de hidroxilamina (1,06 g, 15,3 mmol) e 24 mL de trietilamina em 40 mL de etanol foi refluxada durante 3 horas. A mistura resultante foi despejada em água gelada para render um sólido branco. O sólido foi separado por filtração e lavado com água. O filtrado foi extraído com acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas, secas em sulfato de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi evaporado para produzir um sólido branco que foi combinado com o sólido branco obtido anteriormente para produzir (Z)-2-amino-*N'*-(benzoiloxi)-5-bromonicotinimidamida em um rendimento quantitativo (2,30 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,95 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (br s, 2H), 5,93 (s, 2H).

[0590]Preparação 17

[0591]Preparação de 5-bromo-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

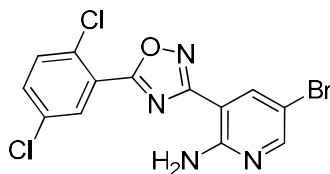


[0592]A.Uma mistura de ácido benzóico (319 mg, 2,60 mmol), 2-amino-5-bromo-*N'*-hidroxipiridina-3-carboxamida (400 mg, 1,73 mmol) e 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (627 mg, 3,24 mmol) em diclorometano (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas e um sólido branco foi precipitado. O sólido foi coletado por filtração, lavado com diclorometano e seco *in vacuo* para produzir (Z)-2-amino-*N'*-(benzoiloxi)-5-bromonicotinimidamida como um sólido branco em um rendimento de 73% (422 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,18 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 2H), 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (br s, 2H), 7,04 (br s, 2H).

[0593]B.Uma suspensão de (Z)-2-amino-*N'*-(benzoiloxi)-5-bromo-nicotinimidamida (405 mg, 1,21 mmol) em piridina (6,0 mL, 77,0 mmol) foi agitada a 110 a 115 °C de um dia para o outro. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob alto vácuo. O resíduo foi azeotropado com tolueno (4 X 10 mL), e seco sob vácuo durante 30 minutos. O resíduo seco foi tratado com metanol (10 mL), e um precipitado foi obtido. O precipitado foi coletado por filtração, e lavado com metanol (~20 mL), e seco sob vácuo para produzir 5-bromo-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina como um sólido amarelo (285 mg, 74%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 6,30-6,17 (br s, 2H).

[0594]Preparação 18

[0595]Preparação de 5-bromo-3-(5-(2,5-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

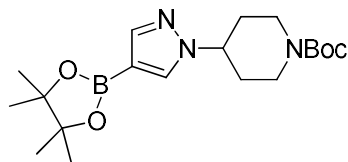


[0596]A. A uma solução de 2-amino-5-bromo-*N'*-hidroxipiridina-3-carboxamida (74 mg, 0,344 mmol) e ácido 2,5-diclorobenzóico (72 mg, 0,378 mmol) em 5 mL de diclorometano adicionou-se 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (98 mg, 0,516 mmol) e 1 mL de *N,N*-dimetilformamida. A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, seguida pela adição de água para arrefecer bruscamente a reação. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (2 × 10 mL). A solução orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro. Após a filtração e remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna para produzir (Z)-2-amino-5-bromo-*N'*-((2,5-diclorobenzoyl)oxi)-nicotinimidamida como um sólido branco em um rendimento de 72 % (96 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (br s, 2H), 7,08 (br s, 2H).

[0597]B. Uma solução de (Z)-2-amino-5-bromo-*N'*-((2,5-diclorobenzoyl)oxi)-nicotinimidamida (170 mg, 0,463 mmol) em 5 mL de piridina foi refluxada durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e piridina foi removida *in vacuo*. O sólido branco resultante foi lavado com água e coletado por filtração. O sólido branco coletado foi lavado com uma mistura de acetato de etila:diclorometano (1:10) para remover o material de partida restante para produzir 5-bromo-3-(5-(2,5-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina puro como um sólido amarelo em um rendimento de 34% (60 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31-8,28 (m, 2H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,12 (br s, 2H).

[0598]Preparação 19

[0599]Preparação de *tert*-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato



[0600]A. A uma solução fria (0 °C) de *tert*-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (175 g, 0,87 mol) em 750 mL de diclorometano adicionou-se trietilamina (237 mL, 1,74 mol) por gotejamento, seguida pela adição de cloreto de mesila (101 mL, 1,31 mol) por gotejamento. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, então, diluída com 400 mL de diclorometano e lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 × 750 mL), água (1 × 600 mL) e salmoura (1 × 600 mL). A solução orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, e filtrada. A remoção do solvente produziu *tert*-butil 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato como um sólido amarelo em um rendimento de 96,8% (235 g). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,90-4,82 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,34-3,25 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

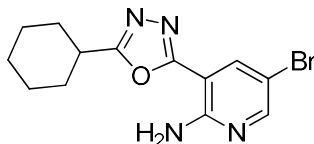
[0601]B. A uma solução fria (0 °C) de 4-bromo-1*H*-pirazola (14,9 g, 0,10 mol) em 80 mL de diclorometano adicionou-se hidreto de sódio (8,13 g, 0,20 mol) por porções. A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora, seguida pela adição de uma solução de *tert*-butil 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato (34,0 g, 0,12 mol) em 30 mL de *N,N*-dimetilformamida. A mistura resultante foi aquecida a 110 °C de um dia para o outro. A purificação por cromatografia em coluna produziu *tert*-butil 4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato como um óleo amarelo em um rendimento de 58% (19,5 g). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,35-4,20 (m, 3H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

[0602]C. Uma mistura de *tert*-butil 4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (20,0 g, 0,61 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (30,8 g, 0,12 mmol) e acetato de potássio (17,8 g, 0,18 mol) em 50 mL de sulfóxido de dimetila foi purgada com gás nitrogênio durante 10 minutos. Após a adição de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (3,55 g,

4,85 mmol), a mistura foi purgada com gás nitrogênio durante outros 10 minutos, aquecida a 80 °C de um dia para o outro sob uma atmosfera de nitrogênio e filtrada através de celite e lavada com acetato de etila. O filtrado foi extraído com acetato de etila (2 × 200 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro. Após a filtração e remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com hexano para produzir um óleo que foi recristalizado a partir de hexano para produzir *tert*-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato como um sólido branco em um rendimento de 44% (10 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,32-4,13 (m, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,31 (s, 12H).

[0603]Preparação 20

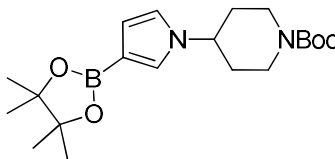
[0604]Preparação de 5-bromo-3-(5-cicloexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina



[0605]A uma suspensão de 2-amino-5-bromo-*N'*-(cicloexanocarbonil)-nicotino hidrazida (0,20 g, 0,59 mmol) em 15 mL de diclorometano adicionou-se trietilamina (0,40 mL, 2,93 mmol) e anidrido acético (13 µL, 0,14 mmol), seguido pela adição de trifetilfosfina (0,19 g, 0,73 mmol) e tetrabromometano (0,24 g, 0,73 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após a remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com 1:1 acetato de etila:hexano para produzir 5-bromo-3-(5-cicloexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina como um sólido branco em um rendimento de 77% (0,14 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (br s, 2H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,50-1,30 (m, 3H).

[0606]Preparação 21

[0607]Preparação de *tert*-butil 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)piperidina-1-carboxilato



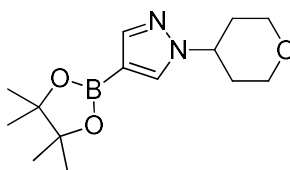
[0608]A. A uma solução gelada de pirrola (611 mg, 9,11 mmol) em 6 mL de *N,N*-dimetilformamida adicionou-se lentamente hidreto de sódio (364 mg, 9,11 mmol, 60% em óleo mineral). Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura resultante foi resfriada até 0 °C, seguida pela lenta adição de 1-(*tert*-butoxi-carbonil)piperidin-4-il metanossulfonato. A mistura foi, então, aquecida até 110°C e agitada de um dia para o outro. Após a remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com acetato de etila a 20% em hexano para produzir *tert*-butil 4-(1*H*-pirrol-1-il)piperidina-1-carboxilato como um óleo incolor em um rendimento de 21% (317 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,75-6,71 (m, 2H), 6,18-6,15 (m, 2H), 4,32-4,20 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

[0609]B. A uma solução de *tert*-butil 4-(1*H*-pirrol-1-il)piperidina-1-carboxilato (1,03 g, 3,72 mmol) em 30 mL de tetraidrofurano anidro a -78°C adicionou-se tribrometo fosforoso (60 mg, 0,220 mmol) e *N*-bromosuccinimida (663 mg, 3,72 mmol) em sequência. A mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora, e foi deixada no congelador (-15 °C) de um dia para o outro. Um sólido branco foi precipitado após a adição de trietilamina (0,42 g, 1 equiv) e hexanos (40 mL) à mistura. A suspensão foi filtrada através de uma almofada de óxido de alumínio neutro e seca em sulfato de sódio. A remoção do solvente do filtrado produziu *tert*-butil 4-(3-bromo-1*H*-pirrol-1-il)piperidina-1-carboxilato (1,23 g) como um óleo amarelado que foi usado para a próxima etapa de reação sem purificação adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,71-6,69 (m, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 6,16-6,13 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[0610]C.Uma solução de *terc*-butil 4-(3-bromo-1*H*-pirrol-1-il)piperidina-1-carboxilato (1,23 g, 3,7 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,90 g, 7,4 mmol) e acetato de potássio (1,09 g, 11,1 mmol) em 20 mL de dioxano em um tubo vedado foi desgaseificada com gás nitrogênio durante 10 minutos, seguida pela adição de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) (270 mg, 0,37 mmol). A mistura foi desgaseificada durante outros 10 minutos. O tubo foi vedado e aquecido a 80°C de um dia para o outro. A solução resultante foi lavada com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e evaporadas e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com acetato de etila a 15% em hexanos para produzir *terc*-butil 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-1-il)piperidina-1-carboxilato como um óleo incolor em um rendimento de 14% (70 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,17 (m, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,51-6,49 (m, 1H), 4,28-4,19 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (s, 12 H).

[0611]Preparação 22

[0612]Preparação de 1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazola



[0613]A.A uma solução resfriada (0 °C) de tetraidro-2*H*-piran-4-ol (5,00 g, 49,0 mmol) em diclorometano (85 mL) adicionou-se trietilamina (5,95 mL, 58,8 mmol), seguida pela adição de cloreto de metano sulfonil (6,74 mL, 58,8 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, diluída com diclorometano (85 mL), então, sequencialmente lavada com 0,5 N de solução de ácido hidrolórico (40 mL), bicarbonato de sódio saturado (50 mL), água (50 mL), salmoura (50 mL), seca em sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi evaporado para produzir o

produto bruto de tetraidro-2*H*-piran-4-il metanossulfonato (8,6 g, 97,4%) como um sólido amarelo pálido. ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 4,95-4,85 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H).

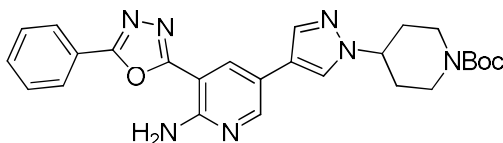
[0614]B.A uma solução resfriada (0 °C) de 4-bromo-1*H*-pirazola (3,00 g, 20,4 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) adicionou-se hidreto de sódio a 60% (0,90 g, 22,5 mmol) em porções, seguido pela adição de a solução de tetraidro-2*H*-piran-4-il metanossulfonato (5,52 g, 30,6 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) 30 minutos depois. A mistura foi aquecida a 110 °C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente e misturada com água (50 mL). Os precipitados obtidos foram coletados por filtração, lavados com água e secos para produzir 4-bromo-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazola (2,90 g, 62%) como um sólido marrom. ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 7,47 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 4H).

[0615]C.A uma solução de 4-bromo-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazola (2,90 g, 12,6 mmol) em sulfóxido de dimetila (25 mL) adicionou-se acetato de potássio (4,94 g, 50,4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (6,40 g, 25,2 mmol). A mistura foi desgaseificada durante 10 minutos, e, então, adicionou-se [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paládio(II) (0,922 g, 1,26 mmol). A mistura foi desgaseificada durante outros 10 minutos e aquecida a 90 °C de um dia para o outro, diluída com acetato de etila (80 mL), lavada com água (2 × 20 mL), salmoura (20 mL), seca e filtrada. O solvente do filtrado foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna eluída com acetato de etila a 20% em hexanos para produzir 1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazola (0,66 g, 19%) como um sólido branco. ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 4H), 1,32 (s, 12H).

Exemplos

Exemplo 1

Síntese de *terc*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato



[0616]A uma solução de 5-bromo-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina (0,112 g, 0,353 mmol) em sulfóxido de dimetila (5 mL) adicionaram-se *terc*-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (0,160 g, 0,424 mmol), acetato de potássio (0,140 g, 1,40 mmol) e PdCl₂(dppf) (26,0 mg, 0,035 mmol). A mistura foi desgaseificada com gás nitrogênio durante 5 minutos, evaporada, aquecida a 100 °C durante 20 horas, resfriada, diluída com 50 mL de acetato de etila, lavada com água (10 mL), e salmoura (10 mL). A fase orgânica foi seca *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluída com acetato de etila a 60% em hexanos para produzir o composto título como um sólido marrom pálido em um rendimento de 24% (42 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19-8,15 (m, 3H), 7,78 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 6,63 (br s, 2H), 4,38-4,23 (m, 3H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,06-1,83 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

[0617]A tabela abaixo mostra exemplos adicionais de compostos de Fórmula (IA4) que foram preparados de acordo com o processo anterior.

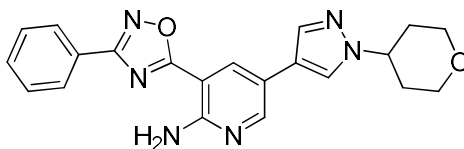
Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
1.1	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	5-bromo-3-(5-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina e <i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 16%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,42 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,62 (br s, 2H), 4,35-4,22 (m, 3H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).
1.2	<i>tert</i> -butil 4-(4-(5-(5-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-aminopiridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	3-(5-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-bromopiridin-2-amina e <i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 22%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,39 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 6,61 (br s, 2H), 4,38-4,20 (m, 3H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,04-1,83 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).
1.3	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	5-bromo-3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina e <i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 18%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,41 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,60 (br s, 2H), 4,36-4,22 (m, 3H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).
1.4	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	5-bromo-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina e <i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 34%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,42 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 6,63 (br s, 2H), 4,36-4,18 (m, 3H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
1.5	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	5-bromo-3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-amina e <i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 35%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 8,14 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,60 (br s, 2H), 4,39-4,23 (m, 3H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,04-1,83 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).
1.6	3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-amina e éster pinacol do ácido pirazola-4-borônico; 12%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,9 (br s, 1H), 8,58-8,55 (m, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,32 (br s, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 373,2, 374,2 e 375,2 (<i>M</i> + 1).
1.7	3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	Éster pinacol do ácido pirazola-4-borônico e 5-bromo-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina; 21%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,9 (br s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,26-8,19 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,26 (br s, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 305,3 (<i>M</i> + 1).
1.8	3-(5-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(5-(4-(<i>tert</i> -butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina e éster pinacol do ácido pirazola-4-borônico; 21%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,52 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,25 (br s, 2H), 1,33 (s, 9H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 361,3 (<i>M</i> + 1).
1.9	3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina e éster pinacol do ácido pirazola-4-borônico; 20%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,54 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,28 (br s, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 341,3 (<i>M</i> + 1).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
1.10	3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-amina e éster pinacol do ácido pirazola-4-borônico; 26%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,51 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,30-8,24 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,24 (br s, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 323,3 (<i>M</i> + 1).
1.11	3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-amina e 1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola; 38%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,40 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 3H), 6,86-6,60 (br s, 2H), 4,15-4,11 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,33-1,20 (m, 2H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 455,3, 456,3 e 457,3 (<i>M</i> + 1).

Exemplo 2

Síntese de 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina



[0618] Uma mistura de 5-bromo-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina (100 mg, 0,33 mmol), 1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazola (0,11 g, 0,40 mmol) e carbonato de cério (0,54 g, 1,65 mmol) em 5 mL de 10:1 dioxano:água em um tubo vedado foi desgaseificada durante 10 minutos, seguido pela adição de tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (38 mg, 0,03 mmol). A mistura foi desgaseificada durante outros 10 minutos e, em seguida, aquecida a 100 °C de um dia para o outro. Após a remoção dos solventes *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com acetato de etila para produzir o composto título

como um sólido amarelado em um rendimento de 20% (25 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,48 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 6,66 (br s, 2H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 4H); MS (ES $^+$): m/z 389,3 ($M + 1$).

[0619]A tabela abaixo mostra exemplos adicionais de compostos de Fórmula (IA5) que foram preparados de acordo com o processo anterior.

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
2.1	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina; 60%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 6,68 (br s, 2H), 4,38-4,22 (m, 3H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).
2.2	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina; 46%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 6,85-6,65 (br s, 2H), 4,38-4,20 (m, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).
2.3	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina; 34%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,36 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,43 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,75-6,60 (br s, 2H), 4,38-4,20 (m, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
2.4	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina; 62%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,57 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,85-6,65 (br s, 2H), 4,38-4,20 (m, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).
2.5	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina; 46%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,35 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,70-6,55 (br s, 2H), 4,38-4,20 (m, 3H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,86 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,70-0,58 (m, 2H), 0,38-0,28 (m, 2H).
2.6	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-bromopiridin-2-amina; 36%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,34 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 6,70-6,50 (br s, 2H), 4,38-4,20 (m, 5H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).
2.7	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina; 62%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,41 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 6,85-6,65 (br s, 2H), 4,38-4,20 (m, 3H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

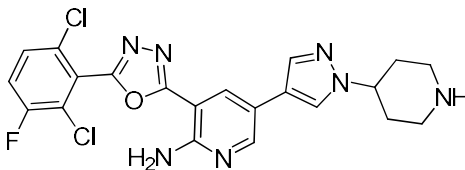
Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
2.8	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina; 36%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,43 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,70-6,55 (br s, 2H), 4,38-4,20 (m, 3H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).
2.9	3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola e 5-bromo-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina; 5%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,60 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,27-8,22 (m, 2H), 7,96 (br s, 2H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 305,3 (M + 1).
2.10	3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola e 5-bromo-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina; 5%	¹ H NMR (400 MHz, 15% CD ₃ OD in CDCl ₃): δ 8,42 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,81 (s, 2H), 7,54-7,46 (m, 3H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 305,3 (M + H).
2.11	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-cicloexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-cicloexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina; 33%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,35 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,59 (br s, 2H), 4,38-4,34 (m, 3H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 4H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,46-1,38 (m, 2H).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
2.12	5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina e 1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola; 15%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,47 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,19-1,14 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 6,65 (br s, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 3H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 1H); MS (ES+) <i>m/z</i> 387,4 (<i>M</i> + 1).
2.13	3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina e 1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola; 35%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,44 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 6,70-6,55 (br s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 4H). MS (ES+): <i>m/z</i> 457,2 e 459,2 (<i>M</i> + 1).
2.14	5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola e 5-bromo-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina; 50%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,41 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,20-8,14 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 6,75-6,50 (br s, 2H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,63-3,54 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 4H). MS (ES+): <i>m/z</i> 389,4 (<i>M</i> + 1), 411,4 (<i>M</i> + Na).
2.15	5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola e 5-bromo-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina; 8%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,20-8,14 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 6,70-6,50 (br s, 2H), 4,20-4,13 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 1H). MS (ES+): <i>m/z</i> 387,4 (<i>M</i> + 1), 409,4 (<i>M</i> + Na).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
2.16	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	5-bromo-3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-e <i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 20%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,46 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 6,70-6,50 (br s, 2H), 4,37-4,14 (m, 3H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,07-1,88 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).
2.17	3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina e 1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola; 6%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,48 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 6,54 (br s, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 457,2, 458,2 e 459,2 (<i>M</i> + 1).
2.18	3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina e 1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola; 20%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,48 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 6,54 (br s, 2H), 4,22-4,13 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,48-1,46 (m, 1H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 455,3, 456,3 e 457,3 (<i>M</i> + 1).
2.19	<i>tert</i> -butil 4-(3-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)piperidina-1-carboxilato	5-bromo-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina e <i>tert</i> -butil 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 46%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,45 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (<i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,55 (br s, 2H), 6,43-6,40 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Exemplo 3

Síntese de 3-(5-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina



[0620]A uma solução de *terc*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (30,0 mg, 0,052 mmol) em diclorometano (3 mL) adicionou-se uma solução de 2 N de ácido clorídrico em dietil éter (1,00 mL, 2,00 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, diluída com bicarbonato de sódio saturado (5 mL), e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (10 mL), secos e evaporados para produzir o composto título como um sólido marrom pálido em um rendimento de 92% (23 mg). ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 8,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,61 (br s, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H); MS (ES⁺): *m/z* 474,2, 475,2 e 476,3 (*M* + 1).

[0621]A tabela abaixo mostra exemplos adicionais de compostos de Fórmula (IA4) que foram preparados de acordo com o processo anterior.

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
3.1	3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 76%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,19-8,15 (m, 3H), 7,77 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 6,59 (br s, 2H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 388,3 (<i>M</i> + 1).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
3.2	3-(5-(4-(<i>tert</i> -butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(5-(5-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-aminopiridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 100%	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃): δ 8,39 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 6,60 (br s, 2H), 4,35-4,27 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 444,4 (<i>M</i> + 1).
3.3	3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 88%	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃) δ 8,42 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,58 (br s, 2H), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 424,3 (<i>M</i> + 1).
3.4	3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 90%	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃) δ 8,42 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 6,62 (br s, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,98-1,76 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 456,2, 457,3 e 458,3 (<i>M</i> + 1).
3.5	3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 87%	¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃): δ 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 8,14 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,60 (br s, 2H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 406,4 (<i>M</i> + 1).

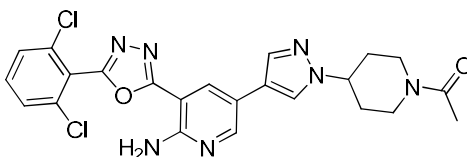
Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
3.6	3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxilato; 77%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,46 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 6,66 (br s, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 388,4 (<i>M</i> + 1).
3.7	3-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 77%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,36 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,87 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 1H), 0,67-0,61 (m, 2H), 0,38-0,32 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 366,4 (<i>M</i> + 1).
3.8	5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 61%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,79 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,42-2,26 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 389,3 (<i>M</i> + 1).
3.9	5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 68%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,36 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,81-8,76 (m, 1H), 8,65-8,60 (m, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 0,4 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 389,4 (<i>M</i> + 1).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
3.10	5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 100%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,54 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,87-8,82 (m, 2H), 8,80 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 0,40 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 0,80 Hz, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,42-2,26 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 390,4 (<i>M</i> + 1).
3.11	3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 57%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,34 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 0,80 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 0,80 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,34-2,16 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 402,4 (<i>M</i> + 1).
3.12	5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 80%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,80 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 395,3 (<i>M</i> + 1).
3.13	5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 96%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,71 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 4H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 463,3 (<i>M</i> + 1).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
3.14	3-(5-cicloexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-cicloexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 95%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,45 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,19 (br s, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 1H); (ES ⁺): <i>m/z</i> 394,4 (<i>M</i> + 1).
3.15	3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 98%	¹ H NMR (400 M Hz, CD ₃ OD): δ 8,49 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 3H), 4,37-4,27 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 457,3, 458,3 e 459,3 (<i>M</i> + 1).
3.16	3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)piridin-2-amina	<i>terc</i> -butil 4-(3-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 69%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,45 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,52 (br s, 2H), 6,41-6,38 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 455,1, 456,1 e 457,1 (<i>M</i> + 1).

Exemplo 4

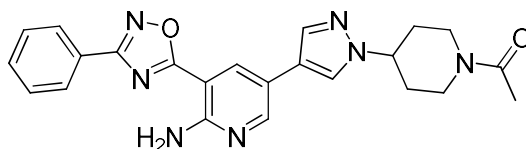
Síntese de 1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona



[0622]A uma solução de 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (62,0 mg, 0,136 mmol) em diclorometano (3 mL) adicionou-se anidrido acético (0,013 mL, 0,136 mmol), seguido pela adição de trietilamina (0,098 mL, 0,700 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, diluída com diclorometano (20 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado (10 mL) e salmoura (10 mL). Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluída com metanol a 5% em diclorometano para produzir o composto título como um sólido marrom pálido em um rendimento de 81% (55 mg). ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,10 (br s, 2H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 2H); MS (ES⁺): *m/z* 498,3, 499,3 e 500,3 (*M* + 1).

Exemplo 4,1

Síntese de 1-(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona

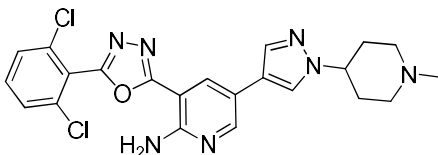


[0623]Seguindo o procedimento conforme descrito no Exemplo 4, fazendo variações usando 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina para substituir 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina para reagir com anidrido acético, o composto título foi obtido como um sólido amarelo pálido em um rendimento de 60%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18-8,13 (m, 2H),

7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 6,67 (br s, 2H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,90-1,74 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 430,5 ($M + 1$).

a.Exemplo 5

b.Síntese de 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridina-2-amina



[0624]A uma solução resfriada (0 °C) de 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridina-2-amina (62,0 mg, 0,136 mmol) em diclorometano/metanol (2 mL/2 mL) adicionou-se formaldeído a 37% em água (0,0110 mL, 0,148 mmol). Cianoboroidreto de sódio (11,0 mg, 0,148 mmol) foi adicionado 10 minutos depois. A mistura foi agitada a 0 °C durante 1 hora, então, em temperatura ambiente durante 1 hora, e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea eluída com metanol a 3 a 5% em diclorometano contendo hidróxido de amônio a 0,1% para produzir o composto título como um sólido amarelo em um rendimento de 81% (52 mg). ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 6,62 (br s, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,22-3,03 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,34-2,20 (m, 4H), 2,20-2,08 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 470,3, 471,3 e 472,4 ($M + 1$).

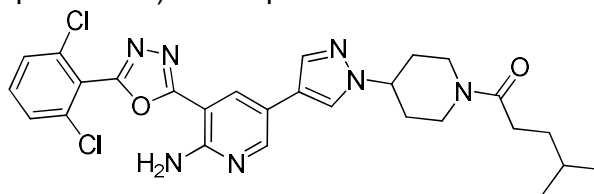
[0625]A tabela abaixo mostra exemplos adicionais de compostos de Fórmula (IA4) que foram preparados de acordo com o processo anterior.

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
5.1	5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)píridin-2-amina	3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)píridin-2-amina e formaldeído; 58%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,27-8,23 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 6,19 (br s, 2H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,09 (m, 6H); (ES+): m/z 402,4 ($M + 1$).
5.2	5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)píridin-2-amina	3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)píridin-2-amina e formaldeído; 39%	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17-8,13 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,48 (br s, 2H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 4H); MS (ES+): m/z 402,4 ($M + 1$).
5.3	3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)píridin-2-amina	3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)píridin-2-amina e formaldeído; 28%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 6,52 (br s, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 6H); MS (ES+): m/z 470,3, 471,3 e 472,3 ($M + 1$).
5.4	3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)píridin-2-amina	3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)píridin-2-amina e acetaldeído; 43%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 6,52 (br s, 2H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,30-2,03 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 4H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); (ES+): m/z 416,4 ($M + 1$).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
5.5	3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-dodecilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina e dodecil aldeído; 20%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,47 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 3H), 6,52 (br s, 2H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 4H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 18H), 0,89 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 624,5, 625,5 e 626,5 (<i>M</i> + 1).
5.6	3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina e acetaldeído; 25%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 3H), 6,70-6,40 (br s, 2H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 2H), 2,30-2,00 (m, 6H), 1,14 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 484,3, 485,3 e 486,4 (<i>M</i> + 1).
5.7	3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	acetaldeído e 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina; 61%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,41 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 6,72-6,54 (br s, 2H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,28-2,04 (m, 6H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 484,3, 485,3 e 486,3 (<i>M</i> + 1).
5.8	3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-dodecilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	dodecil aldeído e 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina; 51%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,41 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 6,76-6,50 (br s, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,39 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,25-2,00 (m, 6H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 18H), 0,88 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 624,4, 625,4 e 626,4 (<i>M</i> + 1).

Exemplo 6

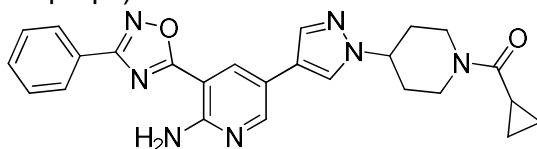
Síntese de 1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-4-metilpentan-1-ona



[0626]A uma mistura de 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (63,0 mg, 0,138 mmol), ácido 4-metilpentanóico (0,021 mL, 0,166 mmol) e 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio 3-oxid hexafluorofosfato (78,7 mg, 99%, 0,20 mmol) dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL) adicionou-se trietilamina (0,039 mL, 0,276 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, e diluída com acetato de etila (30 mL), lavada com salmoura (2 x 30 mL), e seca em sulfato de sódio. Após a filtração e remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com diclorometano:metanol:NH₄OH (de 200:6:1 a 200:8:1) para produzir o composto título como um sólido amarelo em um rendimento de 39% (30,0 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 3H), 6,86-6,60 (br s, 2H), 4,80-4,073 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). MS: (ES⁺): *m/z* 554,4, 555,3, e 556,3 (*M* + 1), 576,3, 577,3 e 578,3 (*M* + Na).

Exemplo 7

Síntese de 4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona

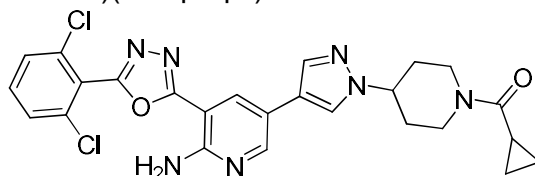


[0627]A uma solução de 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-

1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (60 mg, 0,15 mmol) em 1 mL de piridina adicionou-se cloreto de ciclopropanocarbonil (28 μ L, 0,30 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, seguida pela adição de 20 mL de água para render precipitados amarelos. Os precipitados foram coletados por filtração, lavados com água e purificados por cromatografia em coluna eluída com metanol a 5% em diclorometano para produzir o composto título como um sólido amarelo em um rendimento de 66% (45 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18-8,13 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H), 6,69 (br s, 2H), 4,85-4,73 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,38-2,20 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,84-0,78 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 456,5 ($M + 1$).

Exemplo 7,1

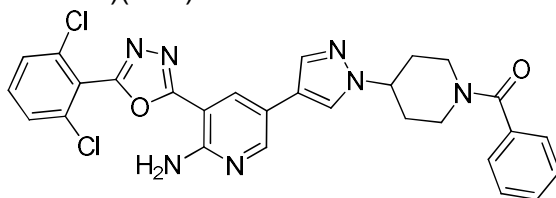
Síntese de (4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona



[0628]Seguindo o procedimento conforme descrito no Exemplo 7, fazendo variações usando 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-amina para substituir 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina para reagir com cloreto de ciclopropanecarbonil, o composto título foi obtido como um sólido amarelado em um rendimento de 41%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 6,82 (br s, 2H), 4,82-4,69 (m, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 3,38-3,22 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,36-2,14 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 2H), 0,82-0,75 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 524,3, 525,3 e 526,3 ($M + 1$).

Exemplo 7,2

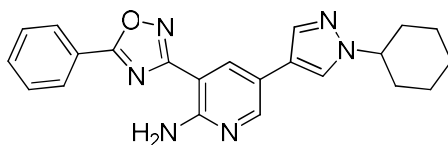
Síntese de 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona



[0629]Seguindo o procedimento conforme descrito no Exemplo 7, fazendo variações usando 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-amina para substituir 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina para reagir com cloreto de benzoíla, o composto título foi obtido como um sólido amarelado em um rendimento de 83%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 5H), 6,74 (br s, 2H), 4,95-4,75 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,05-3,78 (m, 1H), 3,25-1,95 (m, 2H), 2,35-2,18 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 2H); MS (ES⁺): *m/z* 560,3, 561,3 e 562,3 (*M* + 1).

Exemplo 8

Síntese de 5-(1-cicloexil-1H-pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

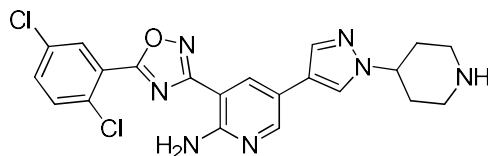


[0630]Em um tubo vedado, uma mistura de 5-bromo-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina (70,0 mg, 0,221 mmol), 1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola (61,0 mg, 0,221 mmol) e carbonato de cério (145 mg, 0,442 mmol) em 1,4-dioxano/água (2,0 mL, 4:1) foi desgaseificada com gás nitrogênio durante 10 minutos, seguido pela adição de tetrakis(trifenilfosfina)paládio (26,0 mg, 22,1 μmol). A mistura foi desgaseificada durante outros 10 minutos. A mistura resultante foi vedada e aquecida a 100 °C de um dia para o outro. Após ser resfriada até a

temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada através de uma torta de celite, e lavada com diclorometano e metanol. O filtrado foi concentrado e o resíduo tratado com diclorometano/metanol, e filtrado. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com diclorometano:metanol de 100:1 a 50:1 para produzir o composto título como um sólido branco em um rendimento de 41% (35 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 6,25-6,10 (br s, 2H), 4,21-4,12 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 3H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 1H). MS (ES $^+$): m/z 387,3 ($M + 1$), 409,4 ($M + \text{Na}$).

Exemplo 9

Síntese de 3-(5-(2,5-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



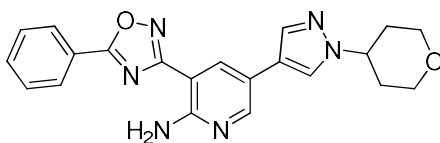
[0631]A. Uma mistura de 5-bromo-3-(5-cicloexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina (80 mg, 0,208 mmol), *tert*-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (94 mg, 0,249 mmol) e carbonato de cério (338 mg, 1,04 mmol) em um tubo vedado com 5 mL de 10:1 dioxano:água foi desgaseificada com nitrogênio durante 10 minutos, seguido pela adição de tetrakis(trifenilfosfina)-paládio(0) (24 mg, 0,021 mmol). A mistura foi desgaseificada durante outros 10 minutos e, então, vedada e aquecida a 110 °C de um dia para o outro. Após a remoção dos solventes, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna e cromatografia preparativa em camada delgada eluída com acetato de etila a 40% em hexano para produzir *tert*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,5-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato como um sólido amarelado em um rendimento de 30% (33 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J =$

2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,19 (br s, 2H), 4,38-4,20 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

[0632]B. A uma suspensão de *terc*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,5-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (20 mg, 0,15 mmol) em 5 mL de diclorometano adicionaram-se 3 mL de 2M de HCl em éter. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Após a remoção dos solventes *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia preparativa em camada delgada eluída com 1:10:89 hidróxido de amônio:metanol:diclorometano para produzir o composto título como um sólido branco em um rendimento de 68% (11 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,19 (br s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 456,3 e 458,3 ($M + 1$).

Exemplo 10

Síntese de 3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina

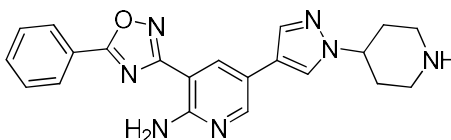


[0633]Uma mistura de 5-bromo-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,16 mmol), 1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazola (55 mg, 0,20 mmol), e carbonato de cério (0,22 g, 0,82 mmol) em 3 mL de 10:1 dioxano:água em um tubo vedado foi purgada com gás nitrogênio durante 10 minutos, seguido pela adição de tetrakis(trifenilfosfina)-paládio(0) (10 mg, 0,008 mmol). A mistura foi purgada durante outros 10 minutos aquecida a 110 °C de um dia para o outro. Após a remoção dos solventes, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna e cromatografia preparativa em camada delgada eluída com

metanol a 2% em diclorometano para produzir o composto título como um sólido branco em um rendimento de 39% (25 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 6,20 (br s, 2H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,63-3,54 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 4H); MS (ES⁺): m/z 389,2 ($M + 1$).

Exemplo 11

Síntese de 3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



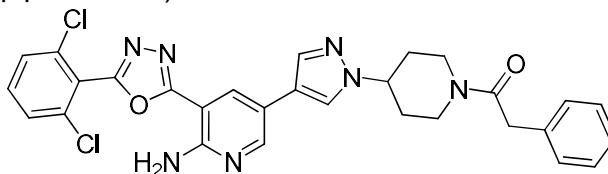
[0634]A. Uma mistura de 5-bromo-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina (100 mg, 0,33 mmol), *tert*-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (0,15 mg, 0,40 mmol), e carbonato de cério (0,54 g, 1,65 mmol) em 5 mL de 10:1 dioxano:água em um tubo vedado foi purgada com gás nitrogênio durante 10 minutos, seguido pela adição de tetrakis(trifenil-fosfina)paládio(0) (19 mg, 0,05 mmol). A mistura foi purgada durante outros 10 minutos e, então, aquecida a 110 °C de um dia para o outro. Após a remoção dos solventes, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com metanol a 2% em diclorometano para produzir *tert*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato como um sólido amarelado em um rendimento de 63% (100 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 6,19 (br s, 2H), 4,47-4,20 (m, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

[0635]B. A uma suspensão de *tert*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (100 mg, 0,20 mmol) em 5 mL de diclorometano adicionaram-se 3 mL de 2M de HCl em éter. A mistura resultante

foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, então, diluída com 20 mL de diclorometano, e lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturado. A solução orgânica foi coletada e seca em sulfato de sódio anidro. Após a filtração e remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com 1:10:89 hidróxido de amônio:metanol:diclorometano para produzir o composto título como um sólido amarelo em um rendimento de 50% (40 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 6,19 (br s, 2H), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 388,4 ($M + 1$).

Exemplo 12

Síntese de 1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona

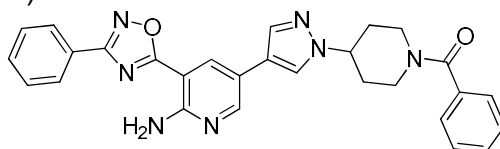


[0636]A uma suspensão de 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,11 mmol) em 5 mL de diclorometano em temperatura ambiente adicionou-se trietilamina (77 μL , 0,55 mmol), seguida pela adição de cloreto de fenilacetil (18 μL , 0,13 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após a remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna e cromatografia preparativa em camada delgada eluída com acetato de etila puro para produzir o composto título como um sólido amarelo em um rendimento de 34% (21 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 6,64 (br s, 2H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,76-1,60 (m, 1H);

MS (ES⁺): *m/z* 596,2, 597,2 e 598,2 (M + Na).

Exemplo 12,1

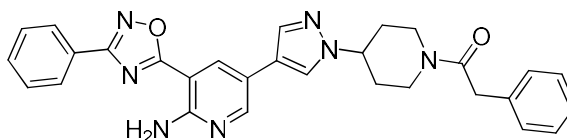
Síntese de 4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona



[0637]Seguindo o procedimento conforme descrito no Exemplo 12, fazendo variações usando 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina para substituir 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina para reagir com cloreto de benzoíla, o composto título foi obtido como um sólido amarelado pálido em um rendimento de 45%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,47-7,43 (m, 5H), 6,68 (br s, 2H), 4,98-4,82 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,25-3,00 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 2H), 2,20-2,03 (m, 2H); MS (ES⁺): *m/z* 492,4 (M + 1).

Exemplo 12,2

Síntese de 1-(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona

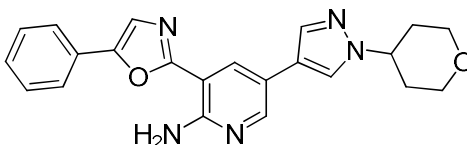


[0638]Seguindo o procedimento conforme descrito no Exemplo 12, fazendo variações usando 3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina para substituir 3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina para reagir com cloreto de fenilacetil, o composto título foi obtido como um sólido amarelado pálido em um rendimento de 49%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19-8,13 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,39-7,24 (m, 5H), 6,68 (br s, 2H),

4,85-4,75 (m, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H); MS (ES⁺): *m/z* 506,4 (M + 1).

Exemplo 13

Síntese de 3-(5-feniloxazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina



[0639] Uma mistura de 5-bromo-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina (60 mg, 0,20 mmol), 1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazola (56 mg, 0,20 mmol) e carbonato de cério (0,32 g, 1,00 mmol) em um tubo vedado com 5 mL de 10:1 dioxano:água foi desgaseificada durante 10 minutos. Após a adição de tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (23 mg, 0,02 mmol), a mistura foi desgaseificada durante outros 10 minutos. A mistura resultante foi vedada e aquecida a 100 °C de um dia para o outro. Após a remoção do solvente *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com acetato de etila para produzir o composto título como um sólido amarelo em um rendimento de 18% (14 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,42-7,36 (m, 1H), 6,68 (br s, 2H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 4H); MS (ES⁺): *m/z* 388,3 (M + 1).

[0640] A tabela abaixo mostra exemplos adicionais de compostos de Fórmula (IA1) que foram preparados de acordo com o processo anterior.

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
13.1	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-feniloxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina; 75%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,30 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,68 (br s, 2H), 4,38-4,22 (m, 3H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).
13.2	3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-2-amina e 1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola; 12%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 4H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (br s, 2H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 422,3 (<i>M</i> + 1).
13.3	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-2-amina; 90%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,31 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 3H), 7,47-7,42 (m, 3H), 6,68 (br s, 2H), 4,38-4,22 (m, 3H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).
13.4	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-2-amina; 43%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,40 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,68 (br s, 2H), 4,40-4,25 (m, 3H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

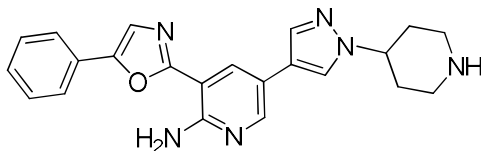
Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
13.5	3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola e 5-bromo-3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-2-amina; 19%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,33 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,66 (br s, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 3H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 1H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 420,3 e 422,3 (<i>M</i> + 1).
13.6	3-(5-(4-Chlorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridina-2-amina	1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola e 5-bromo-3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-2-amina; 4%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,34-8,30 (m, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,4Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,47-7,43 (m, 3H), 6,65 (s, 2H), 4,22-4,12 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 3H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 1H); (ES ⁺): <i>m/z</i> 420,4, e 422,4 (<i>M</i> + 1).
13.7	5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina	1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola e 5-bromo-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina; 24%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,64 (br s, 2H), 4,22-4,10 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 3H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 1H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 386,4 (<i>M</i> + 1).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
13.8	5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina	1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola e 5-bromo-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina; 35%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,31 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,28-6,18 (br s, 2H), 4,20-4,12 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,36-1,23 (m, 1H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 386,2 (<i>M</i> + 1).
13.9	5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina	1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola e 5-bromo-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina; 24%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,31 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,38-6,28 (br s, 2H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 4H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 386,2 (<i>M</i> + 1).
13.10	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina; 44%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,32-6,24 (br s, 2H), 4,37-4,16 (m, 3H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,10-1,88 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).
13.11	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenilfuran-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	<i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato e 5-bromo-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina; 64%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 5,22 (br s, 2H), 4,36-4,20 (m, 3H), 2,95-2,70 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
13.12	5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina	1-cicloexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola e 5-bromo-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina; 24%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,23 (br s, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 385,3 (<i>M</i> + 1), 407,3 (<i>M</i> + Na).
13.13	5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina	5-bromo-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina e 1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazola; 29%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,22 (br s, 2H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 4H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 387,4 (<i>M</i> + 1).
13.14	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-3-il)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	5-bromo-3-(5-(piridin-3-il)oxazol-2-il)piridin-2-amina e <i>tert</i> -butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 59%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,04-9,01 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 6,72 (br s, 2H), 4,40-4,20 (m, 3H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

a.Exemplo 14

b.Síntese de 3-(5-feniloxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina



[0641]A uma solução de *tert*-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-feniloxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato (60 mg, 0,12 mmol) em 4 mL de diclorometano adicionou-se 1,0 mL de 2 M de ácido clorídrico em etil éter. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, lavada com bicarbonato de sódio saturado (3 × 20 mL) e a camada orgânica foi separada da camada aquosa. A solução aquosa foi extraída com diclorometano (2 × 20 mL). A solução orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e filtrada. Após a remoção do solvente da camada orgânica *in vacuo*, o resíduo foi purificado por cromatografia preparativa em camada delgada eluída com 1:10:89 hidróxido de amônio:metanol:dicloro-metano para produzir o composto título como um sólido amarelo em um rendimento de 56% (26 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H); MS (ES⁺): *m/z* 387,4 (*M* + 1).

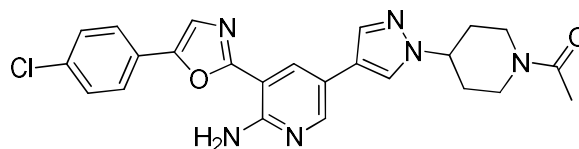
[0642]A tabela abaixo mostra exemplos adicionais de compostos de Fórmula (IA1) que foram preparados de acordo com o processo anterior.

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
14.1	3-(5-(4-clo-rofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clo-rofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 53%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,40 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 4H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,34 (br s, 2H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 421,3 (<i>M</i> + 1).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
14.2	3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 98%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,32 (br s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 421,3 e 423,3 (<i>M</i> + 1).
14.3	3-(5-fenilsoxazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenilsoxazol-3-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 31%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,35-6,20 (br s, 2H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 387,4 (<i>M</i> + 1).
14.4	3-(5-fenilfuran-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenilfuran-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 65%	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,13 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 4H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H). MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 386,4 (<i>M</i> + 1).
14.5	5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-3-il)oxazol-2-il)piridin-2-amina	<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-3-il)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato; 69%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,41-9,37 (m, 1H), 9,27-9,18 (m, 1H), 9,10-8,98 (m, 1H), 8,95 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,73-8,68 (m, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,28-2,12 (m, 4H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 388,2 (<i>M</i> + 1).

Exemplo 15

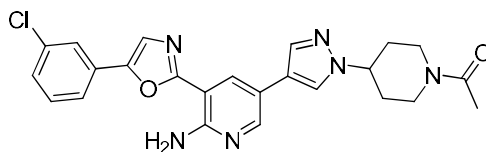
Síntese de 1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona



[0643]A uma solução de 3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (60 mg, 0,14 mmol) em 5 mL de diclorometano a 0 °C adicionou-se anidrido acético (13 µL, 0,14 mmol), seguido pela adição de trietilamina (99 µL, 0,71 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 30 minutos, então, aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. O solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com metanol a 5% em diclorometano seguido pela recristalização a partir de metanol para produzir o composto título como um sólido amarelado em um rendimento de 51% (33 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 4H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,34 (br s, 2H), 4,49-4,37 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H); MS (ES⁺): *m/z* 463,4 e 465,4 (*M* + 1).

Exemplo 15,1

Síntese de 1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona

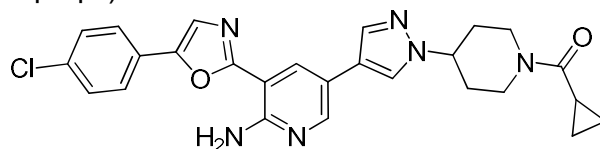


[0644]Seguindo o procedimento conforme descrito no Exemplo 15, fazendo variações usando 3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina para substituir 3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina para reagir com anidrido acético, o composto título foi obtido como um sólido amarelo em um rendimento de 65%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

8,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 6,70 (br s, 2H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 485,3 e 487,3 (M + Na).

Exemplo 16

Síntese de (4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona



[0645]A uma solução de 3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (60 mg, 0,14 mmol) em 1 mL de piridina adicionou-se cloreto de ciclopropanocarbonil (15 μ L, 0,17 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com metanol a 5% em diclorometano seguido por recristalização a partir de um solvente misturado de metanol e água para produzir o composto título como um sólido laranja em um rendimento de 63% (43 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 3H), 6,72 (br s, 2H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 3,40-3,22 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 2H), 0,85-0,74 (m, 2H); MS (ES⁺): m/z 511,4 e 513,4 (M + Na).

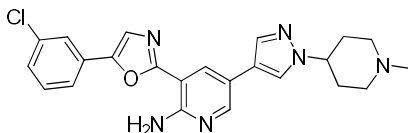
[0646]A tabela abaixo mostra exemplos adicionais de compostos de Fórmula (IA1) que foram preparados de acordo com o processo anterior.

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
16.1	(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona	3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina e cloreto de ciclopropano-carbonil; 36%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,67 (br s, 2H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,17-1,95 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,82-0,76 (m, 2H); MS (ES ⁺): m/z 489,3 e 491,3 ($M + 1$).
16.2	(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona	3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina e cloreto de benzoíla; 30%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 5H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 6,69 (br s, 2H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,25-3,00 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H); MS (ES ⁺): m/z 525,3 e 527,3 ($M + 1$).
16.3	1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona	3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina e cloreto de fenilacetil; 37%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 3H), 6,70 (br s, 2H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H); MS (ES ⁺): m/z 539,3 e 541,3 ($M + 1$).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
16.4	(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona	Cloreto de benzoíla e 3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina; 54%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 3H), 7,48-7,42 (m, 8H), 6,69 (br s, 2H), 4,95-4,80 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,25-3,00 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 525,3 e 527,3 (<i>M</i> + 1).
16.5	1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona	Cloreto de fenilacetil e 3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina; 36%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,29 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 6,68 (br s, 2H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 539,3 e 541,3 (<i>M</i> + 1).
16.6	1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	Cloreto de pivaloíla e 3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina; 10%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 6,67 (br s, 2H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,48-4,35 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,33 (s, 9H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 505,5 e 507,5 (<i>M</i> + 1).
16.7	(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(4-fluorofenil)metanona	Cloreto de 4-fluorobenzoil e 3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina; 12%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,70 (br s, 2H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H); MS (ES ⁺): <i>m/z</i> 543,3 e 545,3 (<i>M</i> + 1).

Exemplo 17

Síntese de 3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina



[0647]A uma solução de 3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,12 mmol) em 4 mL de diclorometano e metanol (1:1) a 0°C adicionou-se formaldeído (10 µL, 0,14 mmol), seguido pela adição de cianoboroidreto de sódio (9 mg, 0,14 mmol). A mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante uma hora adicional. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluída com 1:10:89 hidróxido de amônio:metanol :diclorometano para produzir o composto título como um sólido amarelo em um rendimento de 83% (43,2 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,67 (br s, 2H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 6H); MS (ES⁺): *m/z* 435,3 e 437,3 (*M* + 1).

[0648]A tabela abaixo mostra exemplos adicionais de compostos de Fórmula (IA4) que foram preparados de acordo com o processo anterior.

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
17.1	3-(5-(4-Chlorofenil)-oxazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina e formaldeído; 75%	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70-7,66 (m, 3H), 7,48-7,44 (m, 3H), 6,63 (br s, 2H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,09 (m, 6H); (ES ⁺): <i>m/z</i> 435,4 e 437,4 (<i>M</i> + 1).

Ex. No.	Nome Químico	Material de partida e Rendimento	Dados de Caracterização
17.2	5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina	3-(5-feniloxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina e acetaldeído; 13%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,66 (br s, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 4H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ES+): m/z 415,4 ($M + 1$).
17.3	5-(1-(1-dodecylpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina	3-(5-feniloxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina e dodecil aldeído; 23%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,65 (br s, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 4H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 18H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ES+): m/z 555,5 ($M + 1$).
17.4	5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina	3-(5-fenilisoxazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina e formaldeído; 61%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,32-6,22 (br s, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28-2,06 (m, 6H); MS (ES+): m/z 401,4 ($M + 1$).
17.5	5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina	3-(5-fenilfuran-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina e formaldeído; 30%	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,32-2,10 (m, 6H); MS (ES+): m/z 400,4 ($M + 1$).

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

Exemplo 18

[0649] Ensaios de atividade enzimática de quinase

Preparação de proteínas quinases recombinantes ativas:

[0650]Tyro3 humano recombinante (extremidade 455, o número de acesso de gene NM_006293), Axl humano (extremidade 473, o número de acesso de gene NM_021913) e Mer humano (578-872, o número de acesso de gene NM_006343) foram independentemente expressos por baculovírus em células de inseto Sf9 usando uma etiqueta GST N-terminal. As proteínas recombinantes foram armazenadas a -70 °C em um meio contendo 50mM de Tris-HCl, pH 7,5, 150mM de NaCl, 10mM de glutathione, 0,1mM de EDTA, 0,25mM de DTT, 0,1mM de PMSF e 25% de glicerol. As proteínas recombinantes foram aliquotadas em quantidades menores após a centrifugação para evitar a manipulação repetida e múltiplos ciclos de congelamento/descongelamento para um desempenho mais favorável.

Preparação de reagentes de ensaio:

[0651]Tampão de Ensaio de Quinase: Essa solução tampão consiste nos seguintes componentes: 25mM de MOPS, pH 7,2, 12,5mM de β -glicerol-fosfato, 25mM de $MgCl_2$, 5mM de EGTA, 2mM de EDTA e DTT a 0,25mM que foi adicionado antes do uso.

[0652]Tampão de Diluição de Quinase: O Tampão de Ensaio de Quinase foi diluído em uma razão 1:4 (diluição 5x) com água destilada.

[0653]Coquetel de ensaio de [^{33}P]-ATP: Em uma área de trabalho radioativa designada, um coquetel de ensaio de 250 μ M de [^{33}P]-ATP foi preparado pela adição dos seguintes componentes: 150 μ L de 10mM de solução de estoque de ATP, 100 μ L de [^{33}P]-ATP (1mCi/100 μ L), 5,75mL de tampão de ensaio de quinase. Essa solução foi armazenada em 1mL de alíquotas a -20 °C.

[0654]Solução de estoque de ATP (10mM): A solução de estoque de ATP foi preparada dissolvendo-se 55mg de ATP em 10mL de tampão de ensaio de quinase. A mesma foi armazenada em alíquotas de 200 μ L a -20 °C.

[0655]Solução de Estoque de Quinase Ativa: A proteína quinase recombinante

ativa (0,1µg/µL) foi diluída com Tampão de Diluição de Quinase e a atividade foi analisada usando um método de diluição em série. A atividade específica é expressa em nmoL/min/mg.

[0656]Substratos: poli(4:1 glu:tyr) é o substrato usado para cada quinase Tyro3, Axl e Mer: O substrato peptídico foi dissolvido em água para gerar a concentração final de 1 mg/mL.

[0657]Solução de composto de teste: O composto de teste foi dissolvido em DMSO para obter 10 mM de solução. A solução de ensaio foi preparada adicionando-se 5 µL dessa solução a 955 µL de 10% de DMSO/água para obter a concentração final de 50 µM.

Procedimento de ensaio:

[0658]A atividade enzimática de todas as três quinases foi determinada como se segue. Com o uso de uma placa de 96 poços, os poços foram divididos em três categorias: Poços em branco, Poços de fundo e Poços de teste. Em Poços de teste, 5 µL da solução de composto de teste e 5 µL da solução de substrato foram adicionados. Em poços de controle, 5 µL de 10% de DMSO/água e 5 µL da solução de substrato foram adicionados. Em Poços em branco, 10 µL de 10% de DMSO/água foram adicionados. A cada poço foram adicionados 10µL de Solução de Estoque de Quinase Ativa para constituir o volume em cada poço a 20 µL. Todas as amostras de teste, controles e amostras padrão foram executados em duplicata. A reação foi iniciada pela adição de 5 µL de coquetel de ensaio de [³³P]-ATP, conduzindo o volume final para 25µL em cada poço. A mistura foi incubada em temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi concluída transferindo-se 10 µL da mistura de reação para uma placa de filtro Millipore MultiScreen (número cat. MSPHN6B50). A placa de filtro foi lavada em uma solução de 1% de ácido fosfórico com agitação suave constante durante 15 minutos e essa etapa foi repetida uma vez. Após a placa ser seca ao ar, o fluido de cintilação foi adicionado a cada poço e a radioatividade em cada poço em CPM foi

contada por um Microbeta TriLux. O CPM corrigido em cada poço de teste foi determinado subtraindo-se o valor médio de valores de poço em branco. A porcentagem de inibição da atividade enzimática de quinase pelo composto de teste foi determinada usando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ de Inibição} = \left(1 - \frac{\text{Média de CPM corrigido em poços de teste}}{\text{Média de CPM corrigido em poços de controle}} \right) \times 100$$

[0659] Os valores IC₅₀ foram determinados de maneira similar após uma diluição em série do composto de teste. A porcentagem de inibição em cada concentração foi calculada seguindo a fórmula acima. A IC₅₀ foi estimada a partir da curva de % de Inibição contra Concentração em unidade logarítmica usando Prism 5, versão 5,01.

[0660] A tabela a seguir resume a atividade inibidora em Tyro3, Axl e Mer dos compostos da revelação. “+” representa a IC₅₀ é > 10 µM; “++” representa 1 µM < IC₅₀ < 10 µM; “+++” representa 0,5 µM < IC₅₀ < 1 µM e “++++” representa IC₅₀ < 0,5 µM.

Nome Químico	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	++	++
<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-(<i>tert</i> -butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	+++	+++ +
<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	+++	ND
<i>tert</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	++	++
3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++
3-(5-(4-(<i>tert</i> -butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	+	++	+
3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	++
3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++

Nome Químico	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	+	+	+
3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	+	+	+
<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	+++ +	++
<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	+++	++
<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	+++ +	++
<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	+++ +	+++
<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	+++ +	++
<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	+++	++
<i>terc</i> -butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-(trifluorometil)-tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	+++ +	+
3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	++
3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++	+++	++
5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina	++	++	+
3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	++	++	+
3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	++	++
5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina	++++	++	++
3-(5-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +

Nome Químico	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
3-(5-(4-(<i>terc</i> -butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	ND
3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	ND
3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++
3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-cicloexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona	++++	+++ +	+++ +
1-(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++
5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +

Nome Químico	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-dodecylpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	++	+++ +
3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-dodecylpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	+++	++	++
1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	+++	+++ +	+++ +
(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona	++	++	++
(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona	++++	+++ +	++
(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona	++++	+++ +	+++ +
5-(1-cicloexil-1H-pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina	+	+	+
3-(5-(2,5-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++
3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	+++	+++ +	++
3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona	++	++	++
(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona	++	++	++
1-(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona	++	+++	++
3-(5-feniloxazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+
terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-feniloxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	+++	+++ +	++
3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	+	+	+
terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato	++	+++	++
3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-cicloexil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	++	++	++

Nome Químico	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	+	+	+
5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina	++	++	+
5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina	++	++	++
3-(5-fenilisoxazol-3-il)-5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	++
5-(1-cicloexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina	++	++	++
3-(5-fenilfuran-2-il)-5-(1-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++	++	++
3-(5-feniloxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-fenilisoxazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-fenilfuran-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++
5-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-3-il)oxazol-2-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona	+	+	+
1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona	++++	+++ +	+++ +
(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona	++++	+++ +	+
(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona	+++	+++ +	++
(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona	++++	+++ +	++
1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona	++++	+++ +	++
(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona	++++	+++ +	++
1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona	++++	+++ +	++
1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	++++	+++ +	++

Nome Químico	IC ₅₀ (nM)		
	Tyro3	Axl	Mer
(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-il)(4-fluorofenil)metanona	++++	+++ +	++
3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(1-dodecilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++
5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-3-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	+++ +
5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina	++++	+++ +	++

Exemplo 19

[0661]Ensaio de viabilidade celular

[0662]Linhagens celulares e reagentes: Células A549 foram cultivadas em Meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM, HyClone) contendo 10% de soro fetal bovino (FBS, Life technologies) e mantidas em um incubador umidificado a 37 °C com CO₂ a 5%.

[0663]Protocolo de viabilidade celular: 5 x 10³A549 células em 180 µL de DMEM contendo 0,5% de FBS foram inoculadas em placas de fundo plano de 96 poços (Costar) e incubadas em um incubador umidificado a 37 °C com de CO₂ a 5% durante 24 horas. O composto de teste (20 µL) em concentrações diferentes após uma diluição em série foi adicionado aos poços a um volume final de 200 µL por poço. Os poços com concentração de composto zero foram usados como os Poços de controle e os Poços de teste continham concentrações diferentes do composto de teste. Aos Poços em branco apenas o meio foi adicionado. Após 48 horas de incubação, 40 µL de MTS (Promega) foram adicionados a cada poço e as placas foram incubadas durante 10 minutos a 1 hora a 37 °C. A viabilidade celular foi estimada por medição de densidade óptica em 490 nm usando um espectrofotômetro de microplacas (Molecular

Devices).

Exemplo 20

[0664]Ensaio de incorporação de timidina

[0665] 1×10^4 A549 células em 180 μL de DMEM contendo 0,5% de FBS foram inoculadas em uma Isoplaca branca de 96 poços (PerkinElmer) e incubadas em um incubador umidificado a 37 °C com 5% de CO_2 durante 24 horas. O composto de teste em concentrações diferentes após uma diluição em série foi adicionado aos poços a um volume final de 200 μL por poço. Os poços com concentração de composto zero foram usados como os Poços de controle e os poços contendo concentrações diferentes do composto de teste foram usados como os Poços de teste. Aos Poços em branco somente água foi adicionada. Após incubação de 24 horas, cada poço foi rotulado com 1 μCi de [^3H]timidina (atividade específica, 26,8 Ci/mmol, PerkinElmer), e as placas foram novamente incubadas a 37°C de um dia para o outro. Após a incubação, 50 μL de ácido tricloroacético frio foram adicionados em cada poço e as placas foram incubadas a 4°C durante 1 a 2 horas. As placas foram subsequentemente lavadas com água destilada 5 vezes e secas ao ar em temperatura ambiente. o líquido de cintilação foi adicionado a cada poço e a radioatividade em CPM foi contada usando um contador MicroBeta TriLux (PerkinElmer). O CPM corrigido em cada poço foi determinado subtraindo-se o valor médio dos valores de Poço em branco. A porcentagem de inibição da incorporação de timidina em concentrações testadas pelo composto de teste foi determinada usando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ de Inibição} = \left(1 - \frac{\text{Média de CPM corrigido em poços de teste}}{\text{Média de CPM corrigido em poços de controle}} \right) \times 100$$

[0666]A IC_{50} foi, então, estimada a partir da curva de % de Inibição contra concentração em unidade logarítmica usando Prism 5, versão 5,01.

Exemplo 21

[0667]Ensaio de formação de colônias (método #1)

[0668]Células A549 foram tratadas com o composto de teste em concentrações diferentes (5, 1 e 0,2 μ M) em DMEM contendo 0,5% de FBS a 37°C durante 1 hora. Após o tratamento, as células foram inoculadas no ágar contendo o composto de teste em concentrações diferentes como definido acima em placas de 6 poços e as placas foram incubadas a 37°C durante 2 semanas. DMEM contendo as concentrações variadas do composto de teste foi adicionado sobre o ágar e trocado a cada 2 a 3 dias. As colônias viáveis foram coradas com violeta cristal e contadas. Esse exemplo serve para demonstrar a capacidade de os compostos de teste impedirem a formação de colônias.

Exemplo 22

[0669]Ensaio de formação de colônias (método #2)

[0670]17,500 células A549 foram inoculadas em ágar em cada poço de placas de 6 poços e cultivadas em DMEM contendo 10% de FBS a 37°C durante seis dias e as colônias foram formadas. O composto de teste dissolvido em DMEM com concentrações diferentes foi adicionado aos poços de teste das placas e DMEM sem o composto de teste ou com DMSO diluído foi adicionado aos poços de controle. As placas foram incubadas a 37°C durante 18 a 20 dias, durante tal período, o DMEM contendo 10% de FBS e as concentrações variadas de compostos de teste foi trocado a cada 2 a 3 dias. As colônias viáveis foram coradas com violeta cristal e contadas. Esse exemplo serve para demonstrar a capacidade de os compostos de teste inibirem o crescimento de colônias após os mesmos serem estabelecidos e/ou eliminarem as colônias estabelecidas.

Exemplo 23

[0671]Ensaio Western blot

[0672] 5×10^5 A549 células foram privadas de alimento em DMEM não contendo FBS em uma placa de 6 poços de um dia para o outro, e tratadas com concentrações diferentes de compostos de teste em meio isento de soro durante 30 minutos

a 37°C. As células foram subsequentemente estimuladas com ou sem Gas6 (400 ng/mL) durante 30 minutos a 37°C. As proteínas totais foram extraídas de células tratadas com composto de teste usando tampão RIPA gelado (50 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 1% (v/v) de Triton-X 100, 0,1 (w/v) de SDS) suplementado com coquetel inibidor de protease e inibidores de fosfatase. As concentrações de proteína foram determinadas usando o ensaio de Bradford. Vinte microgramas de proteínas totais foram fracionados em 10% de géis SDS-PAGE e transferidos para a membrana de nitrocelulose (Bio-rad). A eficiência de transferência e o carregamento foram confirmados por coloração reversível da membrana com solução de Ponceau S (MP Biomedicals) após a transferência de proteína. As membranas foram bloqueadas em temperatura ambiente com 5% de leite em pó desnatado em solução salina tamponada com Tris (TBS) contendo 0,1% de Tween-20 (TBST) durante 1 hora e incubadas com anticorpos primários contra Axl, Tyro3, fosfo-AKT (Ser⁴⁷³), AKT total ou β -actina a 4°C. Após incubação de um dia para o outro, as membranas foram lavadas com TBST e incubadas com um anticorpo marcado com peroxidase de rábano secundária (HRP) (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.) durante 1 hora em temperatura ambiente. As membranas foram lavadas em TBST após incubação com anticorpos secundários. Os complexos de anticorpo ligados foram detectados e visualizados usando o substrato Luminata Classico Western HRP Substrate (Millipore).

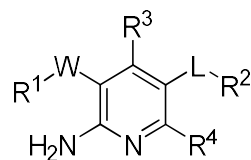
[0673]Todas as patentes U.S., publicações de pedido de patente U.S., pedido de patente U.S., patentes estrangeiras, pedidos de patente estrangeiros e publicações de não patente mencionados neste relatório descritivo e/ou listados na Página de Dados do Pedido são incorporados no presente documento a título de referência em sua totalidade.

[0674]A partir da descrição anterior será avaliado que, embora modalidades específicas da revelação tenham sido descritas no presente documento para propósitos de ilustração, várias modificações podem ser feitas sem que se desvie do espírito

e escopo da revelação. Consequentemente, a revelação não é limitada exceto pelas reivindicações em anexo.

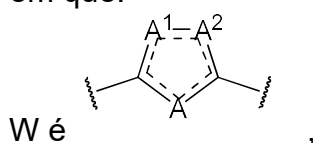
REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



Fórmula (I) ,

em que:



cada A, A¹ e A² é igual ou diferente e independentemente -N=, -CR⁵= ou -O-;

L é uma heterociclila ou heteroarila selecionada a partir do grupo que consiste em azepinil, acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzotiadiazolil, benzonaftofuranil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzodioxinil, benzopiranil, benzopiranonil, benzofuranil, benzofuranonil, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinil, carbazolil, cinnolinil, dibenzofuranil, furanil, furanonil, isotiazolil, imidazolil, indazolil, isoindolil, indolinil, isoindolinil, indolizinil, isoxazolil, naftiridinil, oxdiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, oxiranil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, pirrolil, pirazolil, pirimidinil, piridazinil, quinazolinil, quinoxalinil, quinolinil, quinuclidinil, isoquinolinil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil e triazinil;

R¹ é alquila C₁₋₃, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquila C₃₋₆ alquila C₁₋₃, arila C₆₋₁₂, benzila, heterociclila de 5 membros ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos selecionados de N, S e O, heteroarila de 5 membros ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos selecionados de N, S e O;

R² é hidrogênio, heterociclila de 5 membros ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos selecionados de N, S e O, cicloalquila C₃₋₆, heteroarila de 5 membros ou 6 membros tendo um ou mais heteroátomos selecionados de N, S e O ou arila C₆₋₁₂;

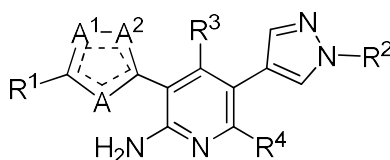
cada R³ e R⁴ é igual ou diferente e independentemente selecionado a partir

de hidrogênio, alquila C₁₋₅, halo ou haloalquila C₁₋₅;

R⁵, em cada ocorrência, é hidrogênio, alquila C₁₋₅ ou haloalquila C₁₋₅; e

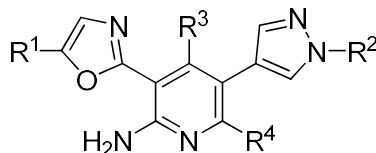
um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L é uma porção pirazolil divalente e o composto é representado pela Fórmula (IA):



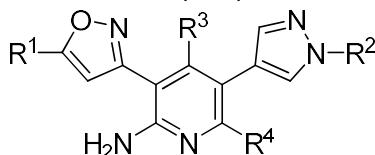
Fórmula (IA)

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (IA1):



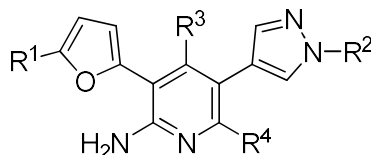
Fórmula (IA1)

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (IA2):



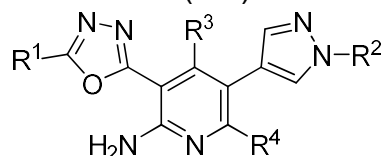
Fórmula (IA2)

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (IA3):



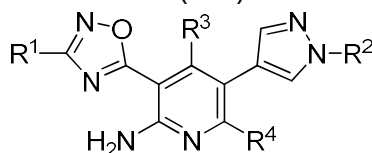
Fórmula (IA3)

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (IA4):



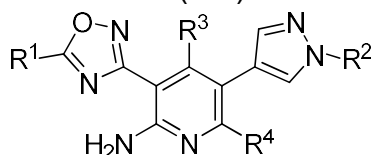
Fórmula (IA4)

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (IA5):



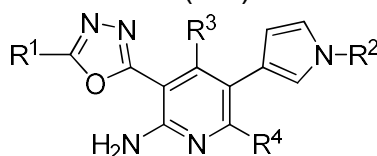
Fórmula (IA5)

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (IA6):



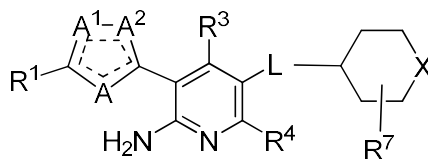
Fórmula (IA6)

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (IA7):



Fórmula (IA7)

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (IB):



Fórmula (IB)

em que:

cada A, A¹ e A² é igual ou diferente e independentemente -N=, -CR⁵= ou -O-;

cada R³, R⁴ e R⁵ é independentemente hidrogênio ou alquila C₁₋₅;

L é azepinil, acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzotiadiazolil, benzonaftofuranil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzodioxinil, benzopiranil, benzopiranonil, benzofuranil, benzofuranonil, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinil, carbazolil, cinnolinil, dibenzofuranil, furanil, furanonil, isotiazolil, imidazolil, indazolil, isoindolil, indolinil, isoindolinil, indolizinil, isoxazolil, niftiridinil, oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, oxiranil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, pirrolil, pirazolil, pirimidinil, piridazinil, quinazolinil, quinoxalinil, quinolinil, quinuclidinil, isoquinolinil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil e triazinil;

R⁷ é hidrogênio, alquila C₁₋₅, alcóxi C₁₋₅ ou halo;

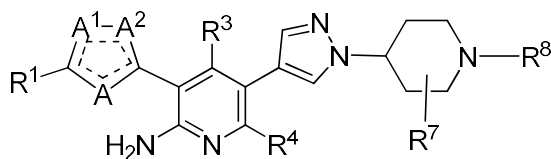
X é -O-, -NR⁸- ou -C(R⁹)₂-;

R⁸ é hidrogênio, alquila C₁₋₅ ou -C(O)R¹⁰-;

cada R⁹ é independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₅, alcóxi C₁₋₅ ou halo; e

R¹⁰ é alquila C₁₋₅, cicloalquila C₃₋₆, arila C₆₋₁₂, alcóxi C₁₋₅ ou benzila.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (IB1):



Fórmula (IB1)

em que:

cada A, A¹ e A² é igual ou diferente e independentemente -N=, -CR⁵= ou -O-;

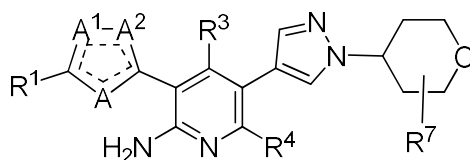
R¹ é arila C₆₋₁₂, cicloalquila C₃₋₆, benzila ou cicloalquila C₃₋₆ alquila C₁₋₃;

cada um dentre R³, R⁴ e R⁷ é hidrogênio,

R⁸ é hidrogênio, alquila C₁₋₅ ou -C(O)R¹⁰-; e

R¹⁰ é alquila C₁₋₅, cicloalquila C₃₋₆, arila C₆₋₁₂, alcóxi C₁₋₅ ou benzila.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (IB2):



Fórmula (IB2)

em que:

cada A, A¹ e A² é igual ou diferente e independentemente -N=, -CR⁵= ou -O-;

cada um dentre R³, R⁴ e R⁷ é hidrogênio.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:

tert-butil-4-(4-(6-amino-5-(5-feniloxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

3-(5-feniloxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

tert-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona;

(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;

3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona;

3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;

(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona;

1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona;

(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona;

1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona;

3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona;

(4-(4-(6-amino-5-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(4-fluorofenil)metanona;

5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina;

3-(5-feniloxazol-2-il)-5-(1-(tetrahidro-2piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-(tetrahidro-2piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;
 3-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-5-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;
 5-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-feniloxazol-2-il)piridin-2-amina;
 5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-3-il)oxazol-2-il)piridin-2-
 amina;
 5-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-amina;
 3-(5-fenilisoxazol-3-il)-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-
 amina;
 3-(5-fenilisoxazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;
 5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenilisoxazol-3-il)piridin-2-
 amina;
 3-(5-fenilfuran-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;
 5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina;
 5-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina;
 3-(5-fenilfuran-2-il)-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-
 amina;
terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-
 1-il)piperidina-1-carboxilato;
 3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-
 amina;
 3-(5-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pi-
 razol-4-il)piridin-2-amina;
 3-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-
 il)piridin-2-amina;
terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-
 il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona;

3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-4-metilpentan-1-ona;

(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;

(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona;

1-(4-(4-(6-amino-5-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona;

3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(1-dodecilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(pirazin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(4-(trifluorometil)-tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

3-(5-(ciclopropilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

terc-butil 4-(4-(6-amino-5-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato;

3-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

5-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

5-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-amina;

3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

1-(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona;

(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona;

5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina;

(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona;

1-(4-(4-(6-amino-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-feniletanona;

3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

5-(1-(1-etilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina;

3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(1-dodecilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

5-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina;

5-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-amina;

3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(3-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

5-(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

3-(5-(2,5-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

3-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-2-amina; ou

3-(5-(2,6-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-il)piridin-2-amina.

14. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

15. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar uma doença selecionada a partir do grupo que compreende leucemia e linfomas, endometriose, reestenose, aterosclerose/trombose, psoríase, degeneração macular relacionada à idade ou retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade, rejeição de transplante renal, artrite reumatoide, osteoartrite, osteoporose, catarata, tumores metastáticos e cânceres tais como câncer de mama, câncer renal, câncer endometrial, câncer ovariano, câncer da tireoide e carcinoma pulmonar de células não-pequenas, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, câncer gástrico e melanoma uveal, câncer pancreático e glioblastoma.