

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

(21) **PI0609965-3 A2**

(22) Data de Depósito: 31/03/2006
(43) Data da Publicação: 11/10/2011
(RPI 2127)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 413/14
A61K 31/495
A61P 35/00

(54) Título: COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODOS PARA PRODUZIR UM EFEITO ANT-PROLIFERATIVO EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO MÉDICA, PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE TUMORES, E PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO

(57) Resumo: COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODOS PARA PRODUZIR UM EFEITO ANTI-PROLIFERATIVO EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO MÉDICA, PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE TUMORES, E PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO. Um composto de fórmula (I), em que os substituintes são como definidos no texto para uso na inibição da atividade do receptor do fator de crescimento 1 semelhante à insulina em um animal de sangue quente, tal como o homem.

(30) Prioridade Unionista: 05/04/2005 GB 0506883.8,
21/12/2005 GB 0525953.6

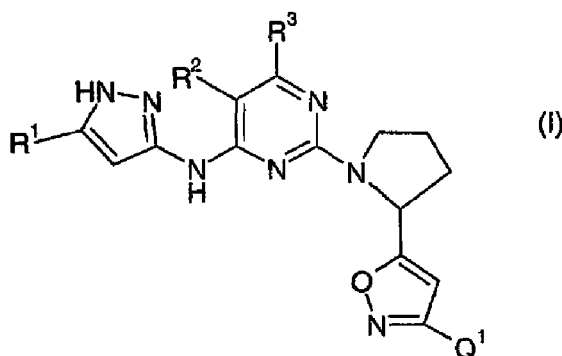
(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): Andrew Peter Thomas, Thorsten Nowak

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006001195 de
31/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/106307de
12/10/2006





PI0609965-3

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODOS PARA PRODUIR UM EFEITO ANTI-PROLIFERATIVO EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO MÉDICA, PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE TUMORES, E PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

10 Esta invenção refere-se a certos novos derivados de pirimidina ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que possuem atividade anti-tumor e são, portanto, úteis nos métodos de tratamento do corpo humano ou animal. A invenção também refere-se a processos para a manufatura dos derivados de pirimidina, composições farmacêuticas contendo-os e seu uso em métodos terapêuticos, por exemplo, na manufatura de medicamentos para uso na prevenção ou tratamento de doença de tumor sólido em um animal de sangue quente, tal como o homem.

20 O eixo do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) consiste de ligandos, receptores, proteínas de ligação e proteases. Os dois ligandos, IGF-I e IGF-II, são peptídeos mitogênicos, que sinalizam através da interação com o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1R), um receptor de superfície de célula hetero-tetramérica. A ligação de um ou outro ligando estimula a ativação de um domínio da tirosina quinase na região intracelular da cadeia- β e resulta em fosforilação de diversos resíduos da tirosina, resultando no recrutamento e ativação de várias moléculas sinalizadoras. O domínio intracelular mostrou transmitir sinais para mitogênese, sobrevivência, transformação e diferenciação de células. A estrutura e função do IGF-1R foi revista por Adams et al (Cellular and Molecular Life Sciences, 57, 1050-1093, 2000). O IGF-IIR (também

conhecido como receptor de manose 6-fosfato) não tem tal domínio de quinase e não sinaliza a mitogênese, mas pode atuar para regular a disponibilidade do ligando na superfície da célula, neutralizando o efeito do IGF-1R. As proteínas de ligação de IGF (IGFBP) controlam a disponibilidade do IGF circulante e a liberação do IGF destes pode ser mediada por clivagem proteolítica. Estes outros componentes do eixo de IGF foram recapitulados por Collett-Solberg and Cohen (Endocrina, 12, 121-136, 2000).

Há uma considerável evidência ligando a sinalização de IGF com a transformação celular e o início e progressão dos tumores. O IGF foi identificado como o principal fator de sobrevivência que protege da morte de células induzida por oncogene (Harrington et al, EMBO J, 13, 3286-3295, 1994). As células sem o IGF-1R mostraram ser refratárias à transformação por diversos diferentes oncogenes (incluindo o antígeno SV40T e ras), que eficientemente transformam as correspondentes células tipo selvagem (Sell et al., Mol. Cell Biol., 14, 3604-12, 1994). A supra-regulação dos componentes do eixo IGF foi descrita em várias linhagens e tecidos de células tumorais, particularmente tumores da mama (Surmacz, Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia, 5, 95-105, 2000), próstata (Djavan et al, World J. Urol, 19, 225-233, 2001, e O'Brien et al, Urology, 58, 1-7, 2001) e cólon (Guo et al, Gastroenterology, 102, 1101-1108, 1992). Contrariamente, o IGF-IIR tem estado implicado como um supressor de tumor e é deletado em alguns cânceres (DaCosta et al, Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia, 5, 85-94, 2000). Há um número crescente de estudos epidemiológicos ligando o IGF circulante aumentado (ou relação aumentada de IGF-1R para IGFBP3) com o risco de câncer (Yu e Rohan, J. Natl. Cancer Inst., 92, 1472-1489, 2000). Modelos de camundongos transgênicos também implicam na sinalização de IGF no início da proliferação das células tumorais (Lamm and Christofori, Cancer Res. 58, 801-807, 1998, Foster et al, Cancer Metas. Rev., 17, 317-324, 1998, e DiGiovanni et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 97, 3455-3460,

2000).

Diversas estratégias *in vitro* e *in vivo* forneceram a prova principal de que a inibição da sinalização IGF-1R inverte o fenótipo transformado e inibe o crescimento das células tumorais. Estas incluem a
5 neutralização de anticorpos (Kalebic et al *Cancer Res.*, 54, 5531-5534, 1994),
oligonucleotídeos anti-sentido (Resnicoff et al, *Cancer Res.*, 54, 2218-2222,
1994), oligonucleotídeos formadores da tríplice-hélice (Rinninsland et al,
Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 5854-5859, 1997), mRNA anti-sentido (Nakamura
et al, *Cancer Res.*, 60, 760-765, 2000) e receptores dominantes negativos
10 (D'Ambrosio et al, *Cancer Res.*, 56, 4013-4020, 1996). Os oligonucleotídeos
anti-sentido mostraram que a inibição da expressão do IGF-1R resulta na
indução da apoptose em células *in vivo* (Resnicoff et al, *Cancer Res.*, 55,
2463-2469, 1995) e foram levadas pra dentro do homem (Resnicoff et al,
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 40 Abs 4816, 1999). Entretanto, nenhuma
15 destas abordagens é particularmente atrativa para o tratamento da doença de
tumor sólido principal.

Uma vez que a sinalização de IGF está implicada no crescimento e sobrevivência de células tumorais e a função de IGF-1R de bloqueio pode reverter isto, a inibição do domínio da tirosina quinase de IGF-
20 1R é uma terapia apropriada para tratar câncer. Estudos *in vitro* e *in vivo*, com
o uso de variantes de IGF-1R negativas dominantes, sustentam isto. Em
particular, uma mutação pontual no sítio de ligação ATP, que bloqueia a
atividade da tirosina quinase receptora, provou-se eficaz em prevenir o
crescimento das células tumorais (Kulik et al, *Mol. Cell. Biol.*, 17, 1595-1606,
25 1997). Diversas provas irrefutáveis implicam que as células normais são
menos susceptíveis à apoptose causada pela inibição da sinalização de IGF,
indicando que uma margem terapêutica é possível com tal tratamento
(Baserga, *Trends Biotechnol.*, 14, 150-2, 1996).

Há alguns relatos de inibidores seletivos da tirosina quinase de

IGF-1R. (Parrizas et al., *Endocrinology*, 138:1427-33 (1997)). Estes compostos eram de potência e seletividade modestas em relação ao receptor da insulina. Telik Inc. descreveu heteroaril-aril uréias que têm seletividade em relação aos receptores da insulina, porém a potência contra células tumorais in vitro é ainda modesta (Pedido de Patente PCT Publicado No. WO 00/35455).
5 Novartis descreveu um composto de pirazolopirimidina (conhecido como NVP-AEW541), que é relatado inibir a tirosina quinase de IGF-1R (Garcia-Echeverria et al, *Cancer Cell*, 5:231-39 (2004)). Axelar descreveu derivados de podofilotoxina como inibidores da tirosina quinase IGFR específicos
10 (Vasilcanu et al, *Oncogene*, 23: 7854-62 (2004)) e Aventis descreveu derivados da uréia cíclicos e seu uso como inibidores da tirosina quinase IGFR (WO 2004/070050).

Adicionalmente, diversos anticorpos anti-IGFR são informados bloquearem a sinalização do receptor e apresentarem inibição do
15 crescimento de tumor em modelos animais (Cohen et al, *Clin. Canc. Res.*, 11: 2063-73 (2005); Burtrum et al, *Canc. Res.*, 63: 8912-21 (2003); Goetsch et al, *Int. J. Cancer*, 113: 316-28 (2005) e Maloney et al, *Canc. Res.*, 63: 5073-83 (2003)).

Os derivados de pirimidina, substituídos nas posições 2 e 4 por
20 um grupo amino substituído, tendo atividade inibidora da tirosina quinase de IGF-1R são descritos no WO 03/048133. Não são descritos compostos em que o átomo de nitrogênio do substituinte amino faz parte de um anel heterocíclico.

O WO 02/50065 descreve que certos derivados de pirimidina
25 substituída por pirazolil-amino têm atividade inibidora da proteína quinase, especialmente como inibidores de Aurora-2 e glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) e são úteis para tratar doenças tais como câncer, diabetes e doença de Alzheimer. Os compostos descritos têm um substituinte amino na posição-2 do anel pirimidina, porém novamente não há descrição de compostos em

que o átomo de nitrogênio do substituinte amino faz parte de um anel heterocíclico.

Os derivados de pirimidina substituída por pirazolil-amino, tendo atividade inibidora de Aurora-2 e glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3), em que a posição-2 do anel pirimidina é substituída por um anel heterocíclico ligado-N, são descritos genericamente em WO 02/22601, WO 02/22602, WO 02/22603, WO 02/22604, WO 02/22605, WO 02/22606, WO 02/22607 e WO 02/22608. Não há descrição de um composto em que o anel heterocíclico ligado-N é ele próprio substituído por um grupo isoxazolila, grupo isoxazolila este sendo substituído por um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros substituído.

O WO/60816 descreve que certos derivados de pirimidina substituída têm atividade inibidora da proteína quinase. Não há descrição no WO 01/60816 de derivados de pirimidina tendo um substituinte pirazolil-amino na posição-4 do anel pirimidina e um anel pirrolidina ligado por N na posição-2 do anel pirimidina.

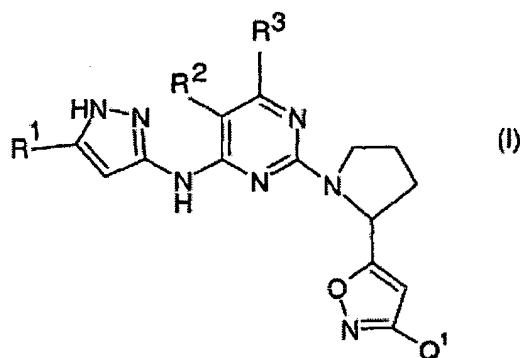
Derivados de pirimidina substituída são também descritos nos WO 00/39101, WO 2004/056786, WO 2004/080980 e WO 2004/048365, porém nenhum destes documentos descreve derivados de pirimidina tendo um anel pirrolidina ligado-N na posição-2 do anel pirimidina, anel pirrolidina este sendo ele próprio substituído por um grupo isoxazolila, grupo isoxazolila este sendo substituído por um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros substituído.

O WO 2005/040159 (Pedido de Patente Internacional No. PCT/GB2004/004307) descreve certos derivados de pirimidina e seu uso na modulação da atividade do receptor I do fator de crescimento semelhante à insulina.

Descobrimos agora que um certo grupo seletivo de compostos de pirimidina, que contêm um grupo 2-(isoxazol-5-il)pirrolidin-1-ila na

posição-2 do anel pirimidina, em que o anel isoxazol é substituído por um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros substituído, possui potente atividade anti-tumor. Sem desejarmos implicar que os compostos descritos na presente invenção possuem atividade farmacológica somente em virtude de um efeito em um único processo biológico, acredita-se que os compostos fornecem um efeito anti-tumor por meio da inibição da atividade da tirosina quinase de IGF-1R.

De acordo com um primeiro aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula (I)



em que:

R¹ é selecionado de metila, etila, isopropila e ciclopropila;

R² é selecionado de hidrogênio e halogênio;

R³ é selecionado de hidrogênio, hidróxi e halogênio, ou de um grupo (C1-C6)alquila, (C2-C6)alquenila, (C2-C6)alquinila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alquilcarbonila, (C1-C6)alcoxicarbonila, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, (C3-C8)cicloalquilamino, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla,

-C(O)R^{3b}, -NHR^{3b}, -SR^{3a} ou -N(R^{3c})C(O)R^{3a}, em que R^{3a} é selecionado de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, R^{3b} é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel, selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e R^{3c} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila,

ou R³ é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros,

monocíclico, saturado, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

5 cada um de cujos grupos ou anéis dentro de R^3 podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometila, tri-[(C1-C4)alquil]silila, ciano, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alquilamino(C1-C6)alquila, di-[(C1-C6)alquil]amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, carbamoíla, 10 (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, (C1-C6)alquiltio, (C1-C6)alquilsulfonila, (C1-C6)alquilsulfinila, (C1-C6)alcanoíla, um grupo alcanoilamino -N(R^{3d})C(O) R^{3e} em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila e R^{3e} são selecionados de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, cujo 15 anel pode opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos (C1-C4)alquila, hidróxi ou ciano;

20 Q^1 é um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

e em que Q^1 é substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi (qualquer um dos grupos (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi podem ser 25 opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C4)alcóxi, halogênio, amino, hidróxi e trifluorometila,), oxo, halogênio, nitro, ciano, -NR⁴R⁵, carbóxi, hidróxi, (C2-C6)alquenila, (C3-C8)cicloalquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alquilcarbonila, (C2-C6)alcanoilamino, fenilcarbonila, -S(O)_n(C1-C6)alquila, -C(O)_nR⁶R⁷ e -

SO₂NR⁸R⁹, em que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são, cada um independentemente, selecionados de hidrogênio e (C1-C6)alquila, ou R⁴ e R⁵, ou R⁶ e R⁷, ou R⁸ e R⁹, quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, podem, cada um independentemente, formar um anel heterocíclico saturado e n é 0, 1 ou 2,

e em que qualquer anel monocíclico saturado opcionalmente contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

desde que o composto de fórmula (I) não seja:

10 5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila}-4-(5-metila,-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

20 S-6-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

25 S-6-morfolino-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

5 S-5-fluoro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

10 S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

15 S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

20 S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

25 S-6-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina; ou

S-6-morfolino-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina.

De acordo com um segundo aspecto da invenção, é fornecido

um composto de fórmula (I) como definido acima, em que:

R^1 é selecionado de metila, etila, isopropila e ciclopropila;

R^2 é selecionado de hidrogênio e halogênio;

R^3 é selecionado de hidrogênio, hidróxi e halogênio, ou de um

5 grupo (C1-C6)alquila, (C2-C6)alquenila, (C2-C6)alquinila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alquilcarbonila, (C1-C6)alcoxicarbonila, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, (C3-C8)cicloalquilamino, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, $-C(O)R^{3b}$, $-NHR^{3b}$, $-SR^{3a}$ ou $-N(R^{3c})C(O)R^{3a}$ em que R^{3a} é selecionado de um grupo (C1-C6)alquila ou
10 (C1-C6)alcóxi, R^{3b} é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e R^{3c} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila,

ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros,
15 monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

cada um de cujos grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6) alquila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcóxi(C1-
20 C6)alquila, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometila, tri-[(C1-C4)alquil]silila, ciano, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alquilamino(C1-C6)alquila, di-[(C1-C6)alquil]amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, (C1-C6)alquiltio,
25 (C1-C6)alquilsulfonila, (C1-C6)alquilsulfinila, (C1-C6)alcanoíla, um grupo alcanoilamino $-N(R^{3d})C(O)R^{3e}$ em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila e R^{3e} é selecionado de um (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, cujo anel pode opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de

nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos (C1-C4)alquila, hidróxi ou ciano;

Q^1 é um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

e em que Q^1 é substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de grupos (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi (qualquer um dos grupos (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (halogênio, amino, hidróxi e trifluorometila,), halogênio, nitro, ciano, $-NR^4R^5$, carbóxi, hidróxi, (C2-C6)alquenila, (C3-C8)cicloalquila, (C1-C6)alcoxycarbonila, (C1-C6)alquilcarbonila, (C2-C6)alcanoilamino, fenilcarbonila, $-S(O)_n(C1-C6)alquila$, $-C(O)_nR^6R^7$ e $-SO_2NR^8R^9$, em que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 cada um independentemente selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila, ou R^4 e R^5 , ou R^6 e R^7 , ou R^8 e R^9 , quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, podem, cada um independentemente, formar um anel heterocíclico saturado e n is 0, 1 ou 2,

e em que qualquer anel monocíclico saturado opcionalmente contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

De acordo com um terceiro aspecto da invenção, é provido um composto de Fórmula (I) (ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) como definido acima, desde que, quando Q^1 contiver um substituinte na posição-orto relativa ao ponto de fixação do anel Q^1 com o grupo isoxazolila, o substituinte não seja hidróxi ou metóxi.

De acordo com um quarto aspecto da invenção, é fornecido um composto de Fórmula (I) (ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) como definido acima, desde que o substituinte de Q^1 não seja hidróxi ou

metóxi.

Neste relatório, a menos que de outro modo indicado, o termo “alquila”, quando usado sozinho ou em combinação, inclui grupos alquila tanto de cadeia reta e ramificada, tais como propila, isopropila e terc-butila.

5 Entretanto, referências a grupos alquila individuais, tais como “propila” são específicas para a versão de cadeia reta somente e referências a grupos alquila de cadeia reta individuais, tais como “isopropila”, são específicos para somente a versão de cadeia ramificada. Um grupo (C1-C6)alquila tem de um a seis átomos de carbono incluindo metila, etila, n-propila, terc-butila, n-
10 pentila, n-hexila e similares. Referências a “(C1-C4)alquila” serão entendidas, portanto, como significando um componente alquila de cadeia reta ou ramificada, tendo de um a quatro átomos de carbono.

Uma convenção análoga aplica-se a outros termos genéricos, por exemplo, os termos “(C1-C6)alcóxi” e “(C1-C4)alcóxi”, quando usados
15 sozinhos ou em combinação, serão entendidos referirem-se a grupos de cadeia reta ou ramificada, tendo de um a seis, ou de um a quatro, átomos de carbono respectivamente e incluem tais grupos como metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi e butóxi.

Um grupo “(C2-C6)alquenila” inclui grupos alquenila tanto de
20 cadeia reta como ramificada, tendo de dois a seis átomos de carbono, tais como vinila, isopropila, alila e but-2-enila. Similarmente, um grupo “(C2-C6)alquinila” inclui grupos alquinila tanto de cadeia reta como ramificada, tendo de dois a seis átomos de carbono, tais como etinila, 2-propinila e but-2-inila.

25 O termo “(C3-C8)cicloalquila”, quando usado sozinho ou em combinação, refere-se a um componente alicíclico saturado, tendo de três a oito átomos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila. Referências a “(C3-C6)cicloalquila” serão entendidas, portanto, como significando um componente alicíclico

saturado, tendo de três a seis átomos de carbono, exemplos representativos dos quais são listados acima.

Como aqui usado, o termo “halogênio” inclui fluoro, cloro, bromo e iodo.

5 A expressão “opcionalmente substituído” é usada aqui para indicar substituição opcional pelo grupo ou grupos especificados em qualquer posição disponível adequada.

Um “heteroátomo” é um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio. Onde anéis incluírem átomos de nitrogênio, estes podem ser substituídos quando necessário para atender às exigências de ligação de
10 nitrogênio ou podem ser ligados ao resto da estrutura por meio do átomo de nitrogênio. Os átomos de nitrogênio podem também ser na forma de N-óxidos. Os átomos de enxofre podem ser na forma de S, S(O) ou SO₂.

Valores adequados para radicais genéricos referidos acima
15 incluem aqueles dados abaixo.

Um valor adequado para um substituinte de R³, quando for um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, cujo anel pode opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre” é um anel carbocíclico contendo 3, 4, 5, 6 ou
20 7 átomos (que é um anel alicíclico tendo somente átomos de carbono) ou um anel heterocíclico contendo 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos, dos quais pelo menos um é um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Quando o anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de
25 nitrogênio, oxigênio e enxofre” for um anel heterocíclico, o anel heterocíclico adequadamente contém de um a quatro (por exemplo, de um a três, u um ou dois) heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. A menos que de outro modo especificado, o anel heterocíclico pode ser ligado a carbono ou nitrogênio. Exemplos de anéis carbocíclicos de 3, 4,

5, 6 ou 7 membros, monocíclicos, saturados, adequados, incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila. Exemplos de anéis heterocíclicos de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclicos saturados adequados incluem oxiranila, azetidinila, dioxanila, trioxanila, oxepanila, ditianila, tritianila, oxatianila, tiomorfolinila, pirrolidinila, piperidinila, imidazolidinila, morfolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila e piperazinila (particularmente azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila e piperazinila). Um anel heterocíclico que contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo pode, por exemplo, ser 2-oxopirrolidinila, 2-tioxopirrolidinila, 2-oxoimidazolidinila, 2-tioxoimidazolidinila, 2-oxopiperidinila, 2,5-dioxopirrolidinila, 2,5-dioxoimidazolidinila ou 2,6-dioxopiperidinila.

Um valor adequado para R^{3b} , quando for um "um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros, monocíclico saturado, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre" é um anel heterocíclico contendo quatro, cinco ou seis átomos no anel, exemplos representativos dos quais são listados acima.

Um valor adequado para R^3 , quando for um "anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico saturado, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre", é um anel heterocíclico contendo cinco ou seis átomos, exemplos representativos dos quais são listados acima.

Um valor adequado para Q^1 , quando for um "anel heteroaromático de 5 ou 6 membros, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre", é um anel monocíclico aromático, totalmente insaturado, contendo cinco ou seis átomos, dos quais pelo menos um é um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, anel este podendo, a menos que de outro modo especificado, ser ligado por carbono ou nitrogênio. Particularmente, o anel

heteroaromático de 5 ou 6 membros pode conter de um a quatro (por exemplo, de um a três, ou um ou dois) heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de tais anéis heteroaromáticos incluem piridila, imidazolila, isoxazolila, pirazolila, furila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, oxadiazolila, isotiazolila, triazolila, tetrazolila e tienila.

Onde R^4 e R^5 , ou R^6 e R^7 , ou R^8 e R^9 formarem um anel heterocíclico saturado, o único heteroátomo presente é o átomo de nitrogênio a que R^4 e R^5 , ou R^6 e R^7 , ou R^8 e R^9 são ligados. O anel heterocíclico saturado é preferivelmente um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros, incluindo o átomo de nitrogênio a que R^4 e R^5 , ou R^6 e R^7 , ou R^8 e R^9 são ligados.

Para evitação de qualquer dúvida, o átomo de nitrogênio do anel pirrolidina a que o grupo pirimidina é ligado não é quaternizado; isto é, o grupo piridina é ligado ao átomo de nitrogênio no anel pirrolidina via substituição de um grupo NH do anel pirrolidina.

Valores adequados para qualquer um dos substituintes aqui, por exemplo, os grupos "R" (R^1 a R^{12} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} ou R^{3e}) ou para vários grupos dentro de um grupo Q^1 , incluem:

para halogênio: fluoro, cloro, bromo e iodo;

para (C1-C6)alquila: metila, etila, propila, isopropila, terc-butila, n-pentila e n-hexila;

para (C2-C6)alquenila: vinila, isopropenila, alila e but-2-enila;

para (C2-C6)alquinila: etinila, 2-propinila e but-2-inila;

para (C1-C6)alcóxi: metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi e butóxi;

para (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi: metoximetóxi, metoxietóxi, etoximetóxi, propoximetóxi e butoximetóxi;

para (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alquila: metoximetila, metoxietila, etoximetila, propoximetila, e butoximetila;

para tri-[(C1-C4)alquil]silila trimetilsilila, trietilsilila, dimetil-etilsilila e

- metil-dietilsilila;
- para (C1-C6)alquiltio: metiltio, etiltio e propiltio;
- para (C1-C6)alquilamino: metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino e butilamino;
- 5 para di-[(C1-C6)alquil]amino: dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino e diisopropilamino;
- para amino(C1-C6)alquila: aminometila, aminoetila, aminopropila e aminobutila;
- para(C1-C6)alquilamino(C1-C6)alquil: metilaminometila,
- 10 metilaminoetila, metilaminopropila, etilaminometila, etilaminoetila, propilaminometila, isopropilaminoetila, e butilaminometila;
- para di-[(C1-C6)alquil]amino(C1-C6)alquila: dimetilaminometila,
- 15 dimetilaminoetila, dimetilaminobutila, dietilaminometila, dietilaminoetila, dietilaminopropila, N-etil-N-metilaminometila, N-etil-N-metilaminometila, e diisopropilaminoetila;
- 20 para (C1-C6)alquilcarbonila: metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila e terc-butilcarbonila;
- para (C1-C6)alcoxicarbonila: metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila e terc-butoxicarbonila;
- para (C1-C6)alquilcarbamoíla: N-metilcarbamoíla, N-etilcarbamoíla e N-
- 25 propilcarbamoíla;
- para di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla: N,N-dimetilcarbamoíla, N-etil-N-metilcarbamoíla e N,N-dietilcarbamoíla;
- para (C3-C8)cicloalquila: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e ciclo-heptila;

para (C3-C8)cicloalquilamino: ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclo-hexilamino e ciclo-heptilamino;

para (C1-C6)alcanoíla: formila, acetila, propionila, butirila e isobutirila;

para (C2-C6)alcanoílamino: acetamido e propionamido;

para (C1-C6)alquilsulfonila: metilsulfonila e etilsulfonila; e

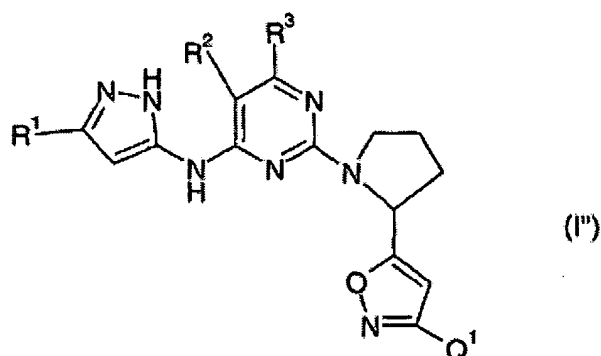
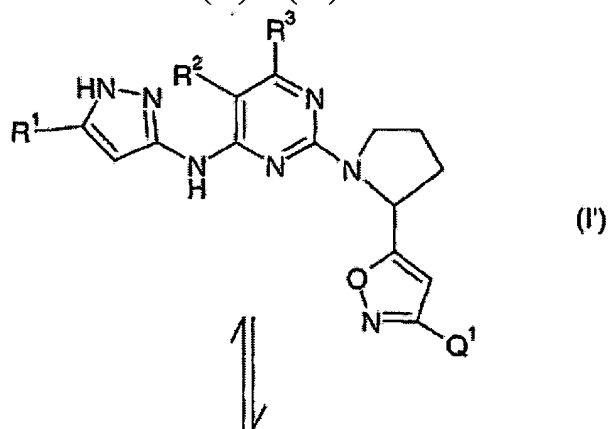
para (C1-C6)alquilsulfinila: metilsulfinila e etilsulfinila.

Onde os compostos de acordo com a presente invenção contiverem um ou mais átomos de carbono assimetricamente substituídos, a invenção inclui todos os estereoisômeros, incluindo enantiômeros e diastereômeros e misturas incluindo duas misturas racêmicas.

Assim, deve ser entendido que, na medida em que certos dos compostos de fórmula (I) definidos acima podem existir em formas opticamente ativas ou racêmicas, em virtude de um ou mais átomos de carbono assimétricos, a invenção inclui em sua definição qualquer tal forma opticamente ativa ou racêmica, que possua a atividade acima mencionada. Em particular, o composto de Fórmula (I) tem um centro quiral no anel pirrolidina no átomo de carbono do anel pirrolidina ligado ao grupo isoxazolila. A presente invenção abrange todos tais estereoisômeros tendo atividade como aqui definida, por exemplo, os isômeros (2R) e (2S) (em particular os isômeros (2S)). Deve ainda ser entendido que nos nomes dos compostos quirais (R,S) indica qualquer mistura escalêmica ou racêmica, enquanto (R) e (S) indicam os enantiômeros. Na ausência de (R,S), (R) ou (S) no nome dever ser entendido que o nome refere-se a qualquer mistura escalêmica ou racêmica, em que uma mistura escalêmica contém enantiômeros R e S em quaisquer proporções relativas e uma mistura racêmica contém enantiômeros R e S na relação 50:50. A síntese das formas opticamente ativas pode ser realizada por técnicas padrão de química orgânica bem conhecidas na arte, por exemplo, por síntese de materiais de partida opticamente ativos ou por

resoluções de uma forma racêmica. Os racematos podem ser separados em enantiômeros individuais empregando-se procedimentos conhecidos (cf. Advanced Organic Chemistry: 3a. Edição: autor J March, páginas 104 e 107). Um procedimento adequado envolve a formação de derivados diastereoméricos, por reação do material racêmico com um auxiliar quiral, seguido por separação, por exemplo, por cromatografia, dos diastereômeros e então clivagem da espécie auxiliar. Similarmente, a atividade acima mencionada pode ser avaliada utilizando-se técnicas de laboratório padrão, referidas aqui a seguir.

Deve também ser entendido que, na medida em que certos compostos de fórmula (I) definidos acima podem existir em formas tautoméricas, a invenção inclui em sua definição qualquer tal forma tautomérica que possua a atividade acima mencionada. Assim, a invenção refere-se a todas as formas tautoméricas dos compostos de Fórmula (I), que inibam a atividade da tirosina quinase IGF-1R em um humano ou animal. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem existir nas seguintes formas tautoméricas alternativas (I') e (I''):



Deve ser entendido que certos compostos de fórmula (I) podem existir em formas solvatadas bem como não-solvatadas, tais como, por exemplo, formas hidratadas. Deve ser entendido que a invenção abrange todas tais formas solvatadas que inibam a atividade da tirosina quinase de IGF-1R em um humano ou animal.

Deve também ser entendido que certos compostos de fórmula (I) podem exibir polimorfismo e que a invenção abrange todas tais formas que inibem a atividade da tirosina quinase de IGF-1R em um humano ou animal.

Os compostos da presente invenção podem ser providos como sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de base tais como um sal de metal alcalino, por exemplo, sódio, um metal alcalino terroso, por exemplo, cálcio ou magnésio, um sal de amina orgânica, por exemplo, trietilamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, procaína, dibenzilamina, N,N-dibenziletilamina ou aminoácidos por exemplo lisina. Em outro aspecto, onde o composto é suficientemente básico, sais adequados incluem sais de adição de ácido, tais como metanossulfonato, fumarato, cloridreto, bromidreto, citrato, maleato e sais formados com ácido fosfórico e sulfúrico.

Em um aspecto da invenção, um valor adequado para R^1 é metila, etila, ou isopropila, particularmente metila, ou etila, mais particularmente metila.

Em um outro aspecto da invenção, um valor adequado para R^1 é metila, ou ciclopropila.

Em um outro aspecto da invenção, um valor adequado para R^1 is ciclopropila.

Em um aspecto da invenção, um valor adequado para R^2 is hidrogênio, cloro ou fluoro, particularmente hidrogênio ou cloro.

Em um outro aspecto da invenção, um valor adequado para R^2 é hidrogênio.

Em um aspecto da invenção, R^3 é selecionado de hidrogênio, hidróxi e halogênio, ou de um grupo (C1-C6)alquila, (C2-C6)alquenila, (C2-C6)alquinila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcoxicarbonila, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil] amino, (C3-C8)cicloalquilamino, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, -C(O) R^{3b} , -NHR^{3b} ou -SR^{3a}, em que R^{3a} é um grupo (C1-C6)alquila e R^{3b} é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros, monocíclico saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio e oxigênio. Cada um destes grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um ou dois, particularmente um) substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometila, tri-[(C1-C4)alquil]silila, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, (C1-C6)alquiltio, (C1-C6)alquilsulfonila, (C1-C6)alcanoíla, um grupo alcanoílamino -N(R^{3d})C(O) R^{3e} em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila e R^{3e} é selecionado de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5 ou 6 membros, monocíclico saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um ou dois, particularmente um) grupos (C1-C4)alquila, hidróxi ou ciano. Qualquer anel monocíclico saturado dentro de R^3 opcionalmente contém 1 ou 2 substituintes oxo.

Em um outro aspecto da invenção, R^3 é selecionado de hidrogênio, hidróxi ou halogênio, ou de um grupo (C1-C4)alquila, (C2-

C4)alquenila, (C2-C4)alquinila, (C1-C3)alcóxi, amino, (C1-C3)alquilamino,
 di-[(C1-C3)alquil]amino, (C3-C6)cicloalquilamino, carbamoíla, (C1-
 C3)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C3)alquil]carbamoíla, $-C(O)R^{3b}$, $-NHR^{3b}$ ou
 grupo $-SR^{3a}$, em que R^{3a} é um grupo (C1-C3)alquila e R^{3b} é um anel
 5 heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo
 pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e
 enxofre, ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico,
 saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de
 nitrogênio e oxigênio. Cada um destes grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser
 10 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como definido acima,
 em particular por um ou mais (por exemplo um ou dois, particularmente um)
 substituintes independentemente selecionados de (C1-C3)alquila, (C1-
 C3)alcóxi, (C1-C3)alcóxi(C1-C3)alquila, (C1-C3)alcóxi(C1-C3)alcóxi,
 halogênio, hidróxi, trifluorometila, amino, (C1-C3)alquilamino, di-[(C1-
 15 C3)alquil]amino, amino(C1-C3)alquila, carbamoíla, (C1-
 C3)alquilcarbamoíla, (C1-C3)alquiltio, (C1-C3)alquilsulfonila, (C1-
 C3)alcanoíla, um grupo alcanoílamino $-N(R^{3d})C(O)R^{3e}$ em que R^{3d} é
 selecionado de hidrogênio e (C1-C3)alquila e R^{3e} é selecionado de um grupo
 (C1-C3)alquila ou (C1-C3)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5 ou 6 membros,
 20 monocíclico saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou
 mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer
 um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais
 grupos (por exemplo um ou dois, particularmente um) (C1-C2)alquila, hidróxi
 ou ciano. Qualquer anel monocíclico saturado dentro de R^3 opcionalmente
 25 contém 1 substituinte oxo.

Em um outro aspecto da invenção, R^3 é selecionado de
 hidrogênio, hidróxi ou halogênio, ou de um grupo (C1-C4)alquila, (C2-
 C4)alquenila, (C2-C4)alquinila, (C1-C3)alcóxi, amino, (C1-C3)alquilamino,
 di-[(C1-C3)alquil]amino, (C3-C6)cicloalquilamino, carbamoíla, (C1-

C3)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C3)alquil]carbamoíla, $-C(O)R^{3b}$, $-NHR^{3b}$ ou $-SR^{3a}$, em que R^{3a} é um grupo (C1-C3)alquila e R^{3b} é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio e oxigênio. Cada um destes grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como definido acima, em particular por um ou mais (por exemplo um ou dois) substituintes independentemente selecionados de ciano, (C1-C3)alquila, (C1-C3)alcóxi, (C1-C3)alcóxi(C1-C3)alquila, (C1-C3)alcóxi(C1-C3)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometila, amino, (C1-C3)alquilamino, di-[(C1-C3)alquil]amino, amino(C1-C3)alquila, carbamoíla, (C1-C3)alquilcarbamoíla, (C1-C3)alquiltio, (C1-C3)alquilsulfonila, (C1-C3)alcanoíla, um grupo alcanoílamino $-N(R^{3d})C(O)R^{3e}$ em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-C3)alquila e R^{3e} é selecionado de um grupo (C1-C3)alquila ou (C1-C3)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5 ou 6 membros, monocíclico saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um ou dois, particularmente um) grupos (C1-C2)alquila, hidróxi ou ciano. Qualquer anel monocíclico saturado dentro de R^3 opcionalmente contém 1 substituinte oxo.

Em um aspecto da invenção, R^3 , quando é substituído, pode ser substituído por um ou mais (por exemplo, um, dois ou três, particularmente um ou dois, mais particularmente um) substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alcóxi (tal como metóxi ou etóxi), (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi (tal como metoxietóxi) ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros (por exemplo, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico,

saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre (tal como ciclopentila, ciclo-hexila, pirrolidinila, piperidinila, dioxanila, morfolinila, tetraidrofurana ou piperazinila).

5 Em um outro aspecto da invenção, R^3 , quando é substituído, pode ser substituído por um ou mais (por exemplo, um ou dois, particularmente um) substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometila, amino, (C1-C6)alquilamino e di-[(C1-C6)alquil]amino, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7
10 membros (por exemplo, 4, 5, 6 ou 7 membros), monocíclico, saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

 Em um outro aspecto da invenção, R^3 , quando é substituído, pode ser substituído por um ou mais (por exemplo, um ou dois) substituintes
15 independentemente selecionados de (C1-C6)alcóxi, hidróxi e ciano, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros (por exemplo, de 3 membros) monocíclico, saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de
20 cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos ciano.

 Em um outro aspecto da invenção, quando R^3 contiver um substituinte que seja um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros (por exemplo, 4, 5, 6 ou 7 membros), monocíclico, saturado, anel este podendo opcionalmente
25 compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, esse anel preferivelmente compreende nitrogênio e, opcionalmente, um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Por exemplo, o substituinte do anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, de R^3 pode ser pirrolidina.

 Em um outro aspecto da invenção, quando R^3 contém um

substituinte que é um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, esse anel preferivelmente não compreende heteroátomos. Por exemplo, o substituinte do anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado de R^3 pode ser ciclopropila. O substituinte do anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado de R^3 (tal como ciclopropila) pode ser opcionalmente substituído por um ou mais ciano grupos.

Em um outro aspecto da invenção, R^3 é selecionado de hidrogênio ou de um grupo (C1-C4)alquila ou (C1-C3)alcóxi, ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio e oxigênio. Cada um destes grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um ou dois, particularmente um) substituintes como definido acima, em particular por um ou mais substituintes independentemente selecionados de hidróxi e (C1-C3)alcoxi.

Em um outro aspecto da invenção, R^3 é selecionado de hidrogênio e halogênio, ou de um grupo (C1-C4)alquila ou (C1-C3)alcóxi, ou R é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio e oxigênio. Cada um destes grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um ou dois, particularmente um) substituintes como definido acima, em particular por um ou mais substituintes independentemente selecionados de hidróxi e (C1-C3)alcoxi.

Em um outro aspecto da invenção, R^3 é selecionado de hidrogênio e halogênio (tal como cloro), ou de um grupo (C1-C3)alquila ou (C1-C3)alcóxi, ou R^3 é um anel heterocíclico de 6 membros, monocíclico, saturado, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de

nitrogênio e oxigênio. Cada um destes grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um ou dois) substituintes como definido acima, em particular por um ou mais substituintes independentemente selecionados de ciano, hidróxi, ciclopropila e (C1-C3)alcóxi (tal como metóxi ou etóxi), qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos ciano.

Em ainda outro aspecto da invenção, R^3 é selecionado de halogênio, ou de um grupo (C1-C4)alquila ou (C1-C3)alcóxi, ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio e oxigênio. Cada um destes grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um ou dois, particularmente um) substituintes como definido acima, em particular por um ou mais substituintes independentemente selecionados de hidróxi e (C1-C3)alcóxi.

Em um outro aspecto da invenção, R^3 é selecionado de hidrogênio ou halogênio, ou de um grupo (C1-C6)alquila, (C2-C6)alquenila, (C2-C6)alquinila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alquilcarbonila, (C1-C6)alcóxicarbonila, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil] amino, carbamoíla, $-C(O)R^{3b}$, $-NHR^{3b}$ ou $-SR^{3a}$ (em que R^{3a} e R^{3b} são como definidos acima), ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, cada um destes grupos ou anéis podendo ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um ou dois, particularmente um) substituintes como definido aqui antes.

Em um outro aspecto da invenção, R^3 é selecionado de hidrogênio ou de um grupo substituído ou não substituído, selecionado de (C1-C6)alquila (por exemplo (C1-C4)alquila, tal como metila, etila, propila, isopropila ou terc-butil), (C1-C6)alcóxi (por exemplo (C1-C4)alcóxi, tal como metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi ou butóxi), (C1-C6)alquilcarbonila (por

exemplo (C1-C4alquilcarbonila, tal como metilcarbonil), (C1-C6)alcoxicarbonila (por exemplo (C1-C4)alcoxicarbonila, tal como metoxicarbonila), (C1-C6)alquilamino (por exemplo (C1-C4)alquilamino, tal como metilamino ou etilamino), (C3-C8)cicloalquilamino ou -SR^{3a} (em que
 5 R^{3a} é como definido acima).

Em um outro aspecto da invenção, valores adequados para R³ incluem, por exemplo, hidrogênio, hidróxi, cloro, fluoro ou iodo, ou um grupo metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, terc-butila, etenila, propenila, butenila, pentenila, etinila, propinila, butinila, metóxi, etóxi, propóxi, terc-
 10 butóxi, metoxicarbonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclobutilamino, ciclo-hexilamino, carbamoíla, N-metilcarbamoíla, N-etilcarbamoíla, N-propilcarbamoíla, N-butilcarbamoíla, N,N-dimetilcarbamoíla, N-etil-N-metilcarbamoíla, pirrolidinilcarbonila,
 15 morfolinilcarbonila, azetidinilcarbonila, metiltio, etiltio, piperidinilamino, tetraidropiranilamino, pirrolidinila, morfolinila ou piperazinila, cada um destes grupos ou anéis podendo ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo um ou dois, particularmente um) substituintes como definido acima.

20 Em ainda outro aspecto da invenção, valores adequados para R³ incluem, por exemplo, hidrogênio, hidróxi, cloro, fluoro, bromo, iodo, metila, etila, propila, iso-propila, butila, terc-butila, trifluorometila, hidroximetila, metoximetila, etoximetila, (2-metoxietóxi)metila, aminometila, metilaminometila, etilaminometila, morfolinometila, piperazin-1-ilmetila, 4-
 25 metilpiperazin-1-ilmetila, pirrolidin-1-ilmetila, 2-hidroxietila, 2-metoxietila, 2-etoxietila, 2-(etoxicarbonil)etila, 2-(N-metilcarbamoíl)etila, 3-hidroxipropila, 3-metoxipropila, 3-etoxipropila, 3-aminoprop-1-ila, 3-N,N-dimetilaminopropila, 3-(terc-butoxicarbonilamino)prop-1-ila, 3-pirrolidin-1-ilpropila, etenila, propenila, butenila, pentenila, 3-hidroxiprop-1-en-1-ila, 3-

aminoprop-1-en-1-ila, 2-(metoxicarbonil)eten-1-ila, 3-(terc-
 butoxicarbonilamino)prop-1-en-1-ila, etinila, propinila, butinila, pentinila, 3-
 hidroxiprop-1-in-1-ila, 3-metoxiprop-1-in-1-ila, 2-(trimetilsilil)etinila, 3-
 aminoprop-1-in-1-ila, 3-metilaminoprop-1-in-1-ila, 3-(dimetilamino)prop-1-
 5 in-1-ila, 3-(N-metilacetamido)prop-1-in-1-ila, 3-acetamidoprop-1-in-1-ila,
 metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, pentóxi, (5-oxopirrolidin-2-il)metóxi,
 tetraidrofurán-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-etoxietóxi, 2-(2-
 hidroxietóxi)etóxi, 2-metoxietóxi, (2-metoxietóxi)etóxi, 2-{N-[2-
 hidroxietila,]-N-metil-amino}etóxi, 2-morfolinoetóxi, 2-(2-oxopirrolidin-1-
 10 il)etóxi, 2-(imidazolid-2-on-1-il)etóxi, 3-hidroxipropilóxi, 2-hidroxiprop-1-
 ilóxi, 3-metoxiprop-1-ilóxi, 2-metoxiprop-1-ilóxi, 3-morfolinoprop-1-ilóxi, 3-
 (metiltio)prop-1-ilóxi, 3-(metilsulfonil)propil-1-óxi, metoxicarbonila, terc-
 butoxicarbonila, N-(terc-butoxicarbonil)amino, metilamino, 2-
 metoxietilamino, 2-aminoetilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, (N-2-
 15 metoxietila,)-N-metilamino, 3-isopropoxiprop-1-ilamino, 2-(2-
 hidroxietóxi)etilamino, 2-(acetoamido)etilamino, 2-(morfolin-4-il)etilamino,
 2-metilprop-1-ilamino, 2-hidroxiprop-1-ilamino, 3-metoxipropilamino, 3-
 etoxipropilamino, 2-isopropoxietilamino, tetraidrofurán-2-ilmetilamino,
 dimetilamino, N-(2-hidroxietila,)-N-etilamino, ciclopropilamino,
 20 ciclobutilamino, ciclopentilamino, 4-metilciclo-hexilamino, 4-hidroxiciclo-
 hexilamino, carbamoíla, N-hidroxicarbamoíla, N-ciclopropilcarbamoíla, N-
 ciclopentilcarbamoíla, N-aminocarbamoíla, N-(acetilamino)carbamoíla, N-
 metilcarbamoíla, 2-hidroxietilcarbamoíla, N-(2-hidroxipropil)carbamoíla, N-
 (2,3-dihidroxipropil)carbamoíla, N-(4-hidroxibutil)carbamoíla, N-(2-
 25 metoxietila,)-carbamoíla, N-(2-(acetilamino)etila,)-carbamoíla, N-[2-(2-
 hidroxietóxi)etil]carbamoíla, N-(carbamoilmetil)carbamoíla, N-[2-
 (metiltio)etil]carbamoíla, N-(2-metoxietil)-N-metilcarbamoíla, pirrolidin-1-
 ilcarbonila, morfolinocarbonila, azetidin-1-ilcarbonila, (3-hidroxipirrolidin-1-
 il)carbonila, metiltio, etiltio, propiltio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino,

4-tetraidropirranilamino, pirrolidin-1-ila, morfolino, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-etilpiperazin-1-ila, 4-isopropilpiperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-aminoetil)piperazin-1-ila, 4-[2-(2-hidroxietóxi)etil]piperazin-1-ila, 4-(2-cianoetil)piperazin-1-ila, 4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-ila, 1-formil-piperazin-4-ila, 4-acetilpiperazin-1-ila, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ila, 4-aminopiperidin-1-ila, 4-(N-terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-ila, 3-hidroxipirrolidin-1-ila, 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ila e cis-3,4-diidroxipirrolidin-1-ila.

10 Outros valores adequados para R^3 incluem, por exemplo, hidrogênio, hidróxi, cloro, iodo, metila, etila, propila, trifluorometila, hidroximetila, metoximetila, etoximetila, (2-metoxietóxi)metila, aminometila, metilaminometila, morfolinometila, 4-metilpiperazin-1-ilmetila, pirrolidin-1-ilmetila, 2-metoxietila, 2-(etoxicarbonil)etila, 2-(N-metilcarbamoíl)etila, 3-
15 hidroxipropila, 3-metoxipropila, 3-aminoprop-1-ila, 3-N,N-dimetilaminopropila, 3-(terc-butoxicarbonilamino)prop-1-ila, 3-pirrolidin-1-ilpropila, etenila, pent-3-en-1-ila, 3-hidroxiprop-1-en-1-ila, 3-aminoprop-1-en-1-ila, 2-(metoxicarbonil)eten-1-ila, 3-(terc-butoxicarbonilamino)prop-1-en-1-ila, etinila, 3-hidroxiprop-1-in-1-ila, 3-metoxiprop-1-in-1-ila, 2-
20 (trimetilsilil)etinila, 3-aminoprop-1-in-1-ila, 3-metilaminoprop-1-in-1-ila, 3-(dimetilamino)prop-1-in-1-ila, 3-(N-metilacetamido)prop-1-in-1-ila, 3-acetamidoprop-1-in-1-ila, metóxi, etóxi, (5-oxopirrolidin-2-il)metóxi (por exemplo (2S)-(5-oxopirrolidin-2-il)metóxi ou (2R)-(5-oxopirrolidin-2-il)metóxi), tetraidrofuran-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-etoxietóxi, 2-(2-hidroxietóxi)etóxi, 2-metoxietóxi, (2-metoxietóxi)etóxi, 2-{N-[2-hidroxietil]-N-metil-amino}etóxi, 2-morfolinoetóxi, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi, 2-(imidazolid-2-on-1-il)etóxi, 3-hidroxipropilóxi, 2-hidroxiprop-1-ilóxi (por exemplo (2R)-2-hidroxiprop-1-ilóxi), 3-metoxiprop-1-ilóxi, 2-metoxiprop-1-ilóxi (por exemplo (2S)-2-metoxiprop-1-ilóxi), 3-morfolinoprop-1-ilóxi, 3-

(metiltio)prop-1-ilóxi, 3-(metilsulfonil)propil-1-óxi, metoxicarbonila, N-(terc-butoxicarbonil)amino, metilamino, 2-metoxietilamino, 2-aminoetilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, (N-2-metoxietil)-N-metilamino, 3-isopropoxiprop-1-ilamino, 2-(2-hidroxietóxi)etilamino, 2-(acetoamido)etilamino, 2-(morfolin-4-il)etilamino, 2-metilprop-1-ilamino, 2-hidroxiprop-1-ilamino (por exemplo (2R)-2-hidroxiprop-1-ilamino ou (2S)-2-hidroxiprop-1-ilamino), 3-metoxipropilamino, 3-etoxipropilamino, 2-isopropoxietilamino, tetraidrofuran-2-ilmetilamino (por exemplo (2R)-tetraidrofuran-2-ilmetilamino), dimetilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, ciclobutilamino, 4-metilciclo-hexilamino, 4-hidroxiciclo-hexilamino, carbamoíla, N-hidroxicarbamoíla, N-ciclopropilcarbamoíla, N-ciclopentilcarbamoíla, N-aminocarbamoíla, N-(acetilamino)carbamoíla, N-metilcarbamoíla, 2-hidroxietilcarbamoíla, N-(2-hidroxipropil)carbamoíla (por exemplo N-((R)-2-hidroxipropil)carbamoíl), N-(2,3-dihidroxipropil)carbamoíla (por exemplo N-((2R)-2,3-dihidroxipropil)carbamoíl), N-(4-hidroxibutil)carbamoíla, N-(2-metoxietil)carbamoíla, N-(2-(acetilamino)etil)carbamoíla, N-[2-(2-hidroxietóxi)etil]carbamoíla, N-(carbamoilmetil)carbamoíla, N-[2-(metiltio)etil]carbamoíla, N-(2-memoxietil)-N-metilcarbamoíla, pirrolidin-1-ilcarbonila, morfolinocarbonila, azetidin-1-ilcarbonila, (3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonila (por exemplo (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonil), metiltio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino, 4-tetraidropiranilamino, pirrolidin-1-ila, morfolino, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-etilpiperazin-1-ila, 4-isopropilpiperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-aminoetil)piperazin-1-ila, 4-[2-(2-hidroxietóxi)etil]piperazin-1-ila, 4-(2-cianoetil)piperazin-1-ila, 4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-ila, 1-formilpiperazin-4-ila, 4-acetilpiperazin-1-ila, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ila, 4-aminopiperidin-1-ila, 4-(N-terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-ila, 3-hidroxipirrolidin-1-ila (por exemplo (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il), 3-

dimetilamino-pirrolidin-1-ila (por exemplo (3R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-ila) e cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-ila.

Ainda outros valores adequados para R^3 incluem, por exemplo, hidrogênio, cloro, iodo, metila, etiltrifluorometila, hidroximetila, metoximetila, etoximetila, (2-metoxietóxi)metila, morfolinometila, 3-hidroxipropila, 3-metoxipropila, 3-N,N-dimetilaminopropila, etenila, 3-hidroxiprop-1-en-1-ila, etinila, 3-hidroxiprop-1-in-1-ila, 3-metoxiprop-1-in-1-ila, 3-aminoprop-1-in-1-ila, 3-metilaminoprop-1-in-1-ila, 3-(dimetilamino)prop-1-in-1-ila, 3-(N-metilacetamido)prop-1-in-1-ila, 3-acetamidoprop-1-in-1-ila, metóxi, etóxi, (5-oxopirrolidin-2-il)metóxi (por exemplo (2S)-(5-oxopirrolidin-2-il)metóxi ou (2R)-(5-oxopirrolidin-2-il)metóxi), tetraidrofuran-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-etoxietóxi, 2-(2-hidroxietóxi)etóxi, 2-metoxietóxi, (2-metoxietóxi)etóxi, 2-{N-[2-hidroxietil]-N-metil-amino}etóxi, 2-morfolinoetóxi, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi, 2-(imidazolid-2-on-1-il)etóxi, 3-hidroxipropilóxi, 2-hidroxiprop-1-ilóxi (por exemplo (2R)-2-hidroxiprop-1-ilóxi), 3-metoxiprop-1-ilóxi, 2-metoxiprop-1-ilóxi (por exemplo (2S)-2-metoxiprop-1-ilóxi), 3-morfolinoprop-1-ilóxi, 3-(metiltio)prop-1-ilóxi, 3-(metilsulfonil)propil-1-óxi, metilamino, 2-metoxietilamino, 2-(metoxietil)amino, 2-(2-hidroxietóxi)etilamino, 2-(morfolin-4-il)etilamino, 2-metilprop-1-ilamino, 2-hidroxiprop-1-ilamino (por exemplo (2R)-2-hidroxiprop-1-ilamino ou (2S)-2-hidroxiprop-1-ilamino), 3-metoxipropilamino, 3-etoxipropilamino, 2-isopropoxietilamino, tetraidrofuran-2-ilmetilamino (por exemplo (2R)-tetraidrofuran-2-ilmetilamino), dimetilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, ciclobutilamino, carbamoíla, N-ciclopropilcarbamoíla, N-metilcarbamoíla, 2-hidroxietilcarbamoíla, N-(2-hidroxipropil)carbamoíla (por exemplo N-((R)-2-hidroxipropil)carbamoíl), N-(2-metoxietil)carbamoíl) N-[2-(metiltio)etil]carbamoíla, pirrolidin-1-ilcarbonila, azetidin-1-ilcarbonila, metiltio, 4-tetraidropiranilamino, pirrolidin-1-ila, morfolino, piperazin-1-ila,

4-metilpiperazin-1-ila, 4-etilpiperazin-1-ila, 4-isopropilpiperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-cianoetil)piperazin-1-ila, 4-acetilpiperazin-1-ila, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ila, 3-hidroxipirrolidin-1-ila (por exemplo
 5 (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il), 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ila (por exemplo (3R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il) e l-formil-piperazin-4-ila.

Ainda outros valores adequados para R³ incluem, por exemplo, hidrogênio, cloro, iodo, metila, etiltrifluorometila, hidroximetila, metoximetila, etoximetila, (2-metoxietóxi)metila, morfolinometila, 3-
 10 hidroxipropila, 3-metoxipropila, 3-cianopropila, (1-cianociclopropil)metóxi, 3-N,N-dimetilaminopropila, etenila, 3-hidroxiprop-1-en-1-ila, etinila, 3-hidroxiprop-1-in-1-ila, 3-metoxiprop-1-in-1-ila, 3-aminoprop-1-in-1-ila, 3-metilaminoprop-1-in-1-ila, 3-(dimetilamino)prop-1-in-1-ila, 3-(N-metilacetamido)prop-1-in-1-ila, 3-acetamidoprop-1-in-1-ila, metóxi, etóxi, (5-oxopirrolidin-2-il)metóxi, tetraidrofuran-3-ilmetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-etoxietóxi, 2-(2-hidroxietóxi)etóxi, 2-metoxietóxi, (2-metoxietóxi)etóxi, 2-{N-[2-hidroxietil]-N-metil-amino} etóxi, 2-morfolinoetóxi, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi, 2-(imidazolid-2-on-1-il)etóxi, 3-hidroxipropilóxi, 2-hidroxiprop-1-ilóxi, 3-metoxiprop-1-ilóxi, 2-metoxiprop-1-ilóxi, 3-morfolinoprop-1-ilóxi, 3-
 20 (metiltio)prop-1-ilóxi, 3-(metilsulfonil)propil-1-óxi, metilamino, 2-metoxietilamino, 2-(metoxietil)amino, 2-(2-hidroxietóxi)etilamino, 2-(morfolin-4-il)etilamino, 2-metilprop-1-ilamino, 2-hidroxiprop-1-ilamino, 3-metoxipropilamino, 3-etoxipropilamino, 2-isopropoxietilamino, tetraidrofuran-2-ilmetilamino, dimetilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, 25 ciclobutilamino, carbamoíla, N-ciclopropilcarbamoíla, N-metilcarbamoíla, 2-hidroxietilcarbamoíla, N-(2-hidroxipropil)carbamoíla, N-(2-metoxietil)carbamoíla, N-[2-(metiltio)etil]carbamoíla, pirrolidin-1-ilcarbonila, azetidin-1-ilcarbonila, metiltio, 4-tetraidropirranilamino, pirrolidin-1-ila, morfolino, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-etilpiperazin-1-ila, 4-

isopropilpiperazin-1-ila, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ila, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ila, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ila, 4-(2-cianoetil)piperazin-1-ila, 4-acetilpiperazin-1-ila, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ila, 3-hidroxipirrolidin-1-ila, 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ila e 1-formilpiperazin-4-ila.

Em um outro aspecto da invenção, R^3 é selecionado de hidrogênio, metila, etila, e metóxi.

Em ainda outro aspecto da invenção, R^3 é selecionado de hidrogênio, cloro, metila, etila, metóxi, etóxi, 2-hidroxietóxi, 2-metoxietóxi, 2-hidroxipropóxi, (1-cianociclopropil)metóxi, 3-cianopropóxi, 3-hidroxipropóxi, 3-metoxipropóxi, 2-etoxietóxi e morfolino (especialmente hidrogênio, metila, etila, metóxi, etóxi, 2-hidroxietóxi, 2-metoxietóxi, 2-hidroxipropóxi, (1-cianociclopropil)metóxi, 3-cianopropóxi, 3-hidroxipropóxi, 3-metoxipropóxi, 2-etoxietóxi e morfolino).

Em ainda outro aspecto da invenção, R^3 é metila.

Em um aspecto da invenção, um valor adequado para Q^1 é um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros substituído, compreendendo um, dois três ou quatro heteroátomos no anel (por exemplo, um, dois ou três, especialmente um ou dois heteroátomos no anel) selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre (tal como piridila, imidazolila, isoxazolila, pirazolila, furila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, pirroliltiazolila, oxazolila, isotiazolila, triazolila, tetraidrofuranila ou tienila, particularmente piridila, pirazinila, tiazolila, tetraidrofuranila ou pirimidinila, especialmente piridila ou pirazinila).

Em um outro aspecto da invenção, um valor adequado para Q^1 é um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros, substituído, selecionado de piridila, imidazolila, isoxazolila, pirazolila, furila, pirazinila (tal como pirazin-2-il), piridazinila, pirimidinila (tal como pirimidin-2-il), pirrolila, oxazolila, isotiazolila, triazolila, tetraidrofuranila ou tienila, especialmente piridila (tal

como pirid-2-ila ou pirid-3-ila) ou pirazinila (tal como pirazin-2-ila).

Em ainda outro aspecto da invenção, um valor adequado para Q^1 é um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros, substituído, compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio no anel, tal como piridila (por exemplo pirid-2-ila ou pirid-3-ila, especialmente pirid-3-ila), pirazinila (por exemplo pirazin-2-ila) ou pirimidinila (por exemplo pirimidin-2-ila). Um valor particular para Q^1 neste aspecto da invenção é piridila (por exemplo pirid-2-ila ou pirid-3-ila, especialmente pirid-2-ila).

Em ainda outro aspecto da invenção, um valor adequado para Q^1 é pirid-3-ila ou pirazin-2-ila.

Em um aspecto da invenção, substituintes adequados para Q^1 incluem um, dois, três ou quatro (por exemplo um, dois ou três, especialmente um ou dois) substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi (qualquer um dos grupos (C1-C6)alquila e grupos (C1-C6)alcóxi pode ser opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte (por exemplo, um, dois, três ou quatro substituintes) independentemente selecionados de (C1-C3)alcóxi, halogênio, amino, hidróxi e trifluorometila), oxo, halogênio, nitro, ciano, $-NR^4R^5$, carbóxi, hidróxi, (C2-C6)alquenila, (C3-C8)cicloalquila, (C1-C6)alcoxycarbonila, (C1-C6)alquilcarbonila, (C2-C6)alcanoilamino, fenilcarbonila, $-S(O)_n(C1-C6)alquila$, $-C(O)_nR^6R^7$ e $-SO_2NR^8R^9$ (onde n, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são como definidos acima).

Em um outro aspecto da invenção, substituintes adequados para Q^1 incluem um, dois, três ou quatro (por exemplo um, dois ou três, especialmente um ou dois) substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi (qualquer um dos grupos (C1-C6)alquila e grupos (C1-C6)alcóxi pode ser opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte (por exemplo, um, dois, três ou quatro substituintes) independentemente selecionados de halogênio, amino, hidróxi e trifluorometila), halogênio, nitro, ciano, $-NR^4R$, carbóxi, hidróxi, (C2-

C6)alquenila, (C3-C8)cicloalquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alquilcarbonila, (C2-C6)alcanoilamino, fenilcarbonila, $-S(O)_n(C1-C6)alquila$, $-C(O)_nR^6R^7$ e $-SO_2NR^8R^9$ (Onde n , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são como definidos acima).

5 Em um outro aspecto da invenção, substituintes adequados para Q^1 incluem um ou mais (por exemplo, um ou dois, particularmente um) substituintes independentemente selecionados de oxo, halogênio (tal como cloro), hidróxi, ciano, (C1-C4)alquila (tal como metila, ou etila), (C1-C4)alcóxi, cujo (C1-C4)alcóxi pode ser opcionalmente substituído por (C1-
10 C3)alcóxi (tal como metóxi, etóxi ou metoxietóxi) e $-NR^4R^5$ (Onde R^4 e R^5 são como definidos acima). Por exemplo, valores adequados para o substituinte de Q^1 incluem oxo, cloro, hidróxi, ciano, metila, etila, metóxi, etóxi, metoxietóxi, metilamino e etilamino.

 Em um outro aspecto da invenção, substituintes adequados
15 para Q^1 incluem um ou mais (por exemplo, um ou dois, particularmente um) substituintes independentemente selecionados de halogênio (tal como cloro), hidróxi, ciano, (C1-C4)alquila (tal como metila, ou etila), (C1-C4)alcóxi, cujo (C1-C4)alcóxi pode ser opcionalmente substituído por (C1-C3)alcóxi (tal como metóxi, etóxi ou metoxietóxi) e $-NR^4R^5$ (onde R^4 e R^5 são como
20 definidos acima). Por exemplo, valores adequados para o substituinte de Q^1 incluem cloro, hidróxi, ciano, metila, etila, metóxi, etóxi, metoxietóxi, metilamino e etilamino.

 Em um outro aspecto da invenção, substituintes adequados para Q^1 incluem um ou mais (por exemplo, um ou dois, particularmente um)
25 substituintes independentemente selecionados de hidróxi, ciano, (C1-C4)alquila (tal como metila, ou etila), (C1-C4)alcóxi, cujo (C1-C4)alcóxi pode ser opcionalmente substituído por (C1-C3)alcóxi (tal como metóxi, etóxi ou metoxietóxi) e $-NR^4R^5$ (onde R^4 e R^5 são como definidos acima). Por exemplo, valores adequados para o substituinte de Q^1 incluem hidróxi, ciano,

metila, etila, metóxi, etóxi, metoxietóxi, metilamino e etilamino.

Em ainda outro aspecto da invenção, substituintes adequados para Q^1 incluem um ou mais (por exemplo, um ou dois, particularmente um) substituintes independentemente selecionados de halogênio, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, ciano e $-NR^4R^5$ (onde R^4 e R^5 são como definidos acima). Por exemplo, valores adequados para o substituinte de Q^1 incluem cloro, metila, metóxi, etóxi, ciano, metilamino e etilamino.

Adequadamente, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 podem, cada um independentemente, representar hidrogênio ou (C1-C4)alquila (tal como metila), ou R^4 e R^5 , ou R^6 e R^7 , ou R^8 e R^9 , quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, podem, cada um adequadamente, formar um anel heterocíclico saturado, tal como pirrolidinila ou piperidinila.

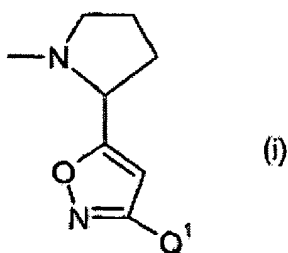
Observamos que o número e natureza dos substituintes dos anéis nos compostos da invenção serão selecionados a fim de evitar combinações estericamente indesejáveis.

Em um grupo de compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, R^1 é metila; R^2 é hidrogênio; R^3 é selecionado de hidrogênio, (C1-C4)alquila e (C1-C4)alcóxi; Q^1 é um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, cujo anel Q^1 é substituído por um ou mais substituintes selecionados de (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, halogênio, ciano e $-NR^4R^5$ (em que R^4 e R^5 são como definidos acima). Por exemplo, dentro deste grupo, valores adequados para Q^1 são pirazinila e piridila. Valores adequados para o substituinte de Q^1 dentro deste grupo incluem cloro, metila, metóxi, etóxi, ciano, metilamino e etilamino.

Em outro grupo de compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção, R^1 é selecionado de metila e ciclopropila; R^2 é hidrogênio; R^3 é selecionado de hidrogênio, halogênio, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi e um anel de 6 membros, monocíclico, saturado, compreendendo pelo menos um

heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio e oxigênio (cada um de cujos grupos ou anéis dentro de R pode conter um ou mais substituintes como aqui antes definido); Q¹ é um anel heteroaromático de 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, cujo anel Q¹ é substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi (opcionalmente substituído por (C1-C2)alcóxi), oxo, halogênio, ciano e -NR⁴R⁵ (em que R⁴ e R⁵ são como definidos acima) (especialmente hidróxi, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi (opcionalmente substituído por (C1-C2)alcóxi), ciano e -NR⁴R⁵ (em que R⁴ e R⁵ são como definidos acima)). Por exemplo, dentro deste grupo, valores adequados para Q¹ são pirazinila e piridila. Valores adequados para o substituinte de Q¹ dentro deste grupo incluem hidróxi, oxo, cloro, metila, etila, metóxi, etóxi, metoxietóxi, ciano, metilamino e etilamino (especialmente hidróxi, metila, etila, metóxi, etóxi, metoxietóxi, ciano, metilamino e etilamino).

Em um aspecto da invenção, valores adequados para o grupo de sub-fórmula (i) (que é ligado à posição-2 do anel pirimidila de fórmula (I)):



incluem, por exemplo, 2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-(metoxietóxi)pirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-hidroxipirazin-2-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila e 2-{3-(1-oxopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-ila (onde, para evitação de qualquer dúvida, é o grupo pirrolidin-1-ila que é ligado à posição-2 do anel pirimidinila de fórmula (I)).

5 Em um outro aspecto da invenção, valores adequados para o grupo de sub-fórmula (i) (que é ligado à posição-2 do anel pirimidila de fórmula (I)) incluem, por exemplo, 2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-(metoxietóxi) pirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-hidroxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila e 2-[3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila (onde, para evitação de qualquer dúvida, é o grupo pirrolidin-1-ila que é ligado à posição-2 do anel pirimidinila de fórmula (I)).

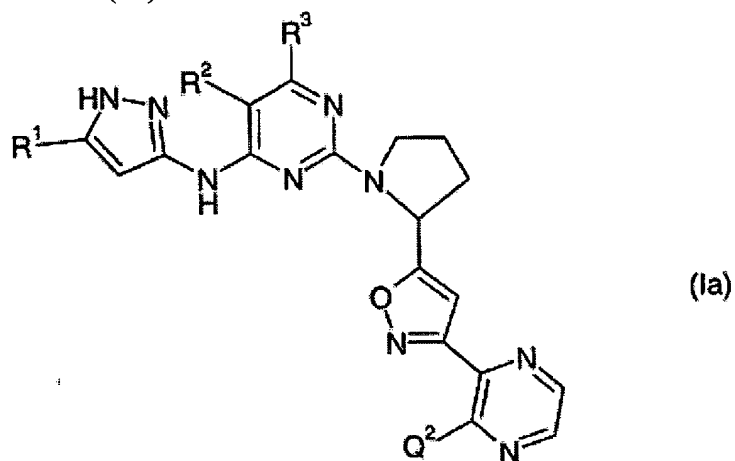
20 Em um outro aspecto da invenção, valores adequados para o grupo de sub-fórmula (i) (que é ligado à posição-2 do anel pirimidila de fórmula (I)) incluem, por exemplo, 2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-(metoxietóxi) pirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila e 2-[3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila (onde, para

evitação de qualquer dúvida, é o grupo pirrolidin-1-ila que é ligado à posição-2 do anel pirimidinila de fórmula (I)).

Em um outro aspecto da invenção, valores adequados para o grupo de sub-fórmula (i) (que é ligado à posição-2 do anel pirimidila de fórmula (I)) incluem, por exemplo, 2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila e 2-[3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila (onde, para evitação de qualquer dúvida, é o grupo pirrolidin-1-ila que é ligado à posição-2 do anel pirimidinila de fórmula (I)).

Em ainda outro aspecto da invenção, valores adequados para o grupo de sub-fórmula (i) (que é ligado à posição-2 do anel pirimidila de fórmula (I)) incluem, por exemplo, 2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila, 2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila e 2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila (onde, para evitação de qualquer dúvida, é o grupo pirrolidin-1-ila que é ligado à posição-2 do anel pirimidinila de fórmula (I)).

Uma forma de realização particular da presente invenção é um composto de fórmula (Ia):



em que:

R^1 é selecionado de metila, etila, isopropila e ciclopropila;

R^2 é selecionado de hidrogênio e halogênio;

R^3 é selecionado de hidrogênio, hidróxi e halogênio, ou de um

5 grupo (C1-C6)alquila, (C2-C6)alquenila, (C2-C6)alquinila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alquilcarbonila, (C1-C6)alcoxycarbonila, amino, (C1-C[theta])alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, (C3-C8) cicloalquilamino, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, -C(O) R^{3b} , -NHR^{3b}, -SR^{3a} ou -N(R^{3c})C(O) R^{3a} em que R^{3a} é selecionado de um
10 grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, R^{3b} é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e R^{3c} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila,

ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros,
15 monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

cada um de cujos grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcóxi(C1-
20 C6)alquila, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometila, tri-[(C1-C4)alquil]silila, ciano, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alquilamino(C1-C6)alquila, di-[(C1-C6)alquil]amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcoxycarbonila, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, (C1-C6)alquiltio,
25 (C1-C6)alquilsulfonila, (C1-C6)alquilsulfinila, (C1-C6)alcanoíla, um grupo alcanoilamino-N(R^{3d})C(O) R^{3e} em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila e R^{3e} é selecionado de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados

de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos (C1-C4)alquila, hidróxi ou ciano;

5 Q^2 é selecionado de (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi (qualquer um dos grupos (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C4)alcóxi, halogênio, amino, hidróxi e trifluorometila), halogênio, nitro, ciano, $-NR^4R^5$, carbóxi, hidróxi, (C2-C6)alquenila, (C3-C8)cicloalquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alquilcarbonila, (C2-C6)alcanoilamino, 10 fenilcarbonila, $-S(O)_n(C1-C6)alquila$, $-C(O)_nR^6R^7$ e $-SO_2NR^8R^9$, em que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 , cada um independente selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila, ou R^4 e R^5 , ou R^6 e R^7 , ou R^8 e R^9 , quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, podem, cada um independentemente, formar um anel heterocíclico saturado e n é 0, 1 ou 2, 15 e em que qualquer anel monocíclico saturado opcionalmente contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outra forma de realização particular da presente invenção é um composto de fórmula (Ia) em que:

20 R^1 é selecionado de metila, etila, isopropila e ciclopropila;
 R^2 é selecionado de hidrogênio e halogênio;
 R^3 é selecionado de hidrogênio, hidróxi e halogênio, ou de um grupo (C1-C6)alquila, (C2-C6)alquenila, (C2-C6)alquinila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alquilcarbonila, (C1-C6)alcoxicarbonila, amino, (C1-C6)alquilamino, 25 di-[(C1-C6)alquil]amino, (C3-C8)cicloalquilamino, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, $-C(O)R^{3b}$, $-NHR^{3b}$, $-SR^{3a}$ ou $-N(R^{3c})C(O)R^{3a}$, em que R^{3a} é selecionado de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, R^{3b} é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel

selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e R^{3c} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila, ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, cada um de cujos

5 grupos ou anéis dentro de R^3 podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometiltri-[(C1-C4)alquil]silila, ciano, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, amino(C1-C6)alquila, (C1-

10 C6)alquilamino(C1-C6)alquila, di-[(C1-C6)alquil]amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, (C1-C6)alquiltio, (C1-C6)alquilsulfonila, (C1-C6)alquilsulfinila, (C1-C6)alcanoila, um grupo alcanoilamino $-N(R^{3d})C(O)R^{3e}$ em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila e R^{3e} é selecionado

15 de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos (C1-C4)alquila, hidróxi ou ciano;

20 Q^2 é selecionado de (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi (qualquer um dos grupos (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, amino, hidróxi e trifluorometila), halogênio, nitro, ciano, $-NR^4R^5$, carbóxi, hidróxi, (C2-C6)alquenila, (C3-C8)cicloalquila, (C1-

25 C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alquilcarbonila, (C2-C6)alcanoilamino, fenilcarbonila, $-S(O)_n(C1-C6)alquila$, $-C(O)NR^6R^7$ e $-SO_2NR^8R^9$, em que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são, cada um independente, selecionados de hidrogênio e (C1-C6)alquila, ou R^4 e R^5 , ou R^6 e R^7 , ou R^8 e R^9 , quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, podem, cada um

independentemente, formar um anel heterocíclico saturado e n é 0, 1 ou 2,
 e em que qualquer anel monocíclico saturado opcionalmente
 contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5 Nos compostos de fórmula (Ia), valores adequados para Q² are
 (C1-C4)alquila (tal como metila), (C1-C4)alcóxi (tal como metóxi ou etóxi),
 halogênio (tal como cloro), ciano e -NR⁴R⁵ (em que R⁴ e R⁵ são como
 definidos acima, por exemplo R⁴ pode ser hidrogênio e R⁵ pode ser (C1-
 C4)alquila, tal como metila, ou etila).

10 Em um outro aspecto da invenção, nos compostos de fórmula
 (Ia), valores adequados para Q² are hidróxi, (C1-C4)alquila (tal como metila,
 ou etila), (C1-C4)alcóxi, opcionalmente substituído por (C1-C2)alcóxi (tal
 como metóxi, etóxi ou metoxietóxi) e -NR⁴R⁵ (em que R⁴ e R⁵ são como
 definidos acima, por exemplo R⁴ pode ser hidrogênio e R⁵ pode ser (C1-
 15 C4)alquila tal como etila).

Em ainda outro aspecto da invenção, nos compostos de
 fórmula (Ia), valores adequados para Q² são (C1-C4)alquila (tal como metila,
 ou etila) e -NR⁴R⁵ (em que R⁴ e R⁵ são como definidos acima, por exemplo R⁴
 pode ser hidrogênio e R⁵ pode ser (C1-C4)alquila, tal como etila).

20 Como citado acima, os compostos da presente invenção, por
 exemplo of formula (Ia) (ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo)
 em que R¹, R², R³ e Q¹ são como definidos acima, não incluem:

S-6-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-
 metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

25 S-6-morfolino-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-
 metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-
 hidroxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-

metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

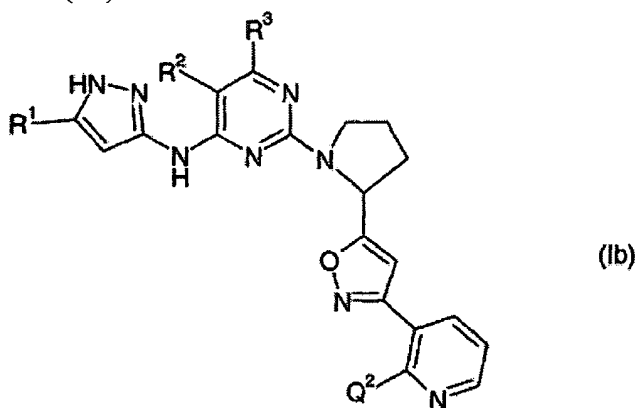
5 S-6-cloro-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidm-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina; ou

10 S-6-morfolino-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina.

Uma forma de realização particular da presente invenção é um composto de fórmula (Ib):



em que:

- 15 R^1 é selecionado de metila, etila, isopropila e ciclopropila;
 R^2 é selecionado de hidrogênio e halogênio;
 R^3 é selecionado de hidrogênio, hidróxi e halogênio, ou de um grupo (C1-C6)alquila, (C2-C6)alquenila, (C2-C6)alquinila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alquilcarbonila, (C1-C6)alcoxicarbonila, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, (C3-C8)cicloalquilamino, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, $-C(O)R^{3b}$, $-NHR^{3b}$, $-SR^{3a}$ ou $-N(R^{3c})C(O)R^{3a}$, em que R^{3a} é selecionado de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, R^{3b} é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros,
- 20

monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e R^{3c} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila,

ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

cada um de cujos grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometiltri-[(C1-C4)alquil]silila, ciano, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alquilamino(C1-C6)alquila, di-[(C1-C6)alquil]amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcoxycarbonila, carbamoila, (C1-C6)alquilcarbamoila, di-[(C1-C6)alquil]carbamoila, (C1-C6)alquiltio, (C1-C6)alquilsulfonila, (C1-C6)alquilsulfinila, (C1-C6)alcanoila, um grupo alcanoilamino- $N(R^{3d})C(O)R^{3e}$ em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila e R^{3e} é selecionado de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, anel este podendo opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (C1-C4)alquila, hidróxi ou grupos ciano;

Q^2 é selecionado de (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi (qualquer um dos grupos (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, amino, hidróxi e trifluorometila), halogênio, nitro, ciano, $-NR^4R^5$, carbóxi, hidróxi, (C2-C6)alquenila, (C3-C8)cicloalquila, (C1-C6)alcoxycarbonila, (C1-C6)alquilcarbonila, (C2-C6)alcanoilamino, fenilcarbonila, $-S(O)_n(C1-C6)alquila$, $-C(O)_nR^6R^7$ e $-SO_2NR^8R^9$, em que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são, cada um independente, selecionados de hidrogênio e

(C1-C6)alquila, ou R^4 e R^5 , ou R^6 e R^7 , ou R^8 e R^9 , quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, podem, cada um independentemente, formar um anel heterocíclico saturado e n é 0, 1 ou 2,

e em que qualquer anel monocíclico saturado opcionalmente contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Nos compostos de fórmula (Ib), valores adequados para Q^2 are (C1-C4)alquila (tal como metila), (C1-C4)alcóxi (tal como metóxi ou etóxi), halogênio (tal como cloro), ciano e $-NR^4R^5$ (em que R^4 e R^5 são como definidos acima, por exemplo R^4 pode ser hidrogênio e R^5 pode ser (C1-C4)alquila, tal como metila, ou etila).

Em um outro aspecto da invenção, nos compostos de fórmula (Ib), valores adequados para Q^2 são (C1-C4)alquila (tal como metila), (C1-C4)alcóxi (tal como metóxi), halogênio (tal como cloro), ciano e $-NR^4R^5$ (em que R^4 e R^5 são como definidos acima, por exemplo R^4 pode ser hidrogênio e R^5 pode ser (C1-C4)alquila, tal como metila).

Em ainda outro aspecto da invenção, nos compostos de fórmula (Ib), valores adequados para Q^2 are (C1-C4)alquila (tal como metila), halogênio (tal como cloro), ciano e $-NR^4R^5$ (em que R^4 e R^5 são como definidos acima, por exemplo R^4 pode ser hidrogênio e R^5 pode ser (C1-C4)alquila, tal como metila).

Como citado acima, os compostos da presente invenção, por exemplo, de fórmula (Ib) (ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) em que R^1 , R^2 , R^3 e Q^1 são como definidos acima, não incluem:

5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
S-5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
S-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-

5 ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

10 S-5-fluoro-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietóxi)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

15 S-6-cloro-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietóxi)-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

20 S-5-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietóxi)-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina; ou

S-6-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina.

25

Compostos particulares da invenção incluem, por exemplo, qualquer um ou mais compostos de fórmula (I) selecionados de:

5-6-metil-2-{2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-{2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

5 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metóxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

10 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-etil-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

20 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-etil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina; e

S-6-metóxi-2-{2-[3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina; e

25 sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em outro aspecto, compostos particulares da invenção incluem, por exemplo, qualquer um ou mais compostos de fórmula (I) selecionados de:

S-6-metil-2-{2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-{2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-

5 metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-

cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metóxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-

metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

10 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-

cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-etil-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-

1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-

15 il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-

ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-

metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

20 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-anilino)-2-[2-[3-(2-

metilaininopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina; e

S-6-metóxi-2-{2-[3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina; e

sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

25 Em outro aspecto, compostos particulares da invenção incluem, por exemplo, qualquer um ou mais compostos de fórmula (I) selecionados de:

S-6-metil-2-{2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-{2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

5 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metóxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

10 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

15 S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

20 S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

25 S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-

- il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-
 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(2-hidroxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-
 5 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(3-hidroxipropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-
 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 6-((2R)-2-hidroxipropóxi)-2-[(2S)-2-{3-(2-metilpirid-3-
 10 ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-
 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(1-cianociclopropila)metóxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-
 ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(3-cianopropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-
 15 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-
 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-
 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 20 S-6-etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-
 1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-
 il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-
 25 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(2-etóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-
 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(3-metoxipropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-
 5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

5 S-6-(3-cianopropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

10 S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietóxi)pirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina; e

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

20 Em ainda outro aspecto, compostos particulares da invenção incluem, por exemplo, qualquer um ou mais compostos de fórmula (I) selecionados de:

S-6-metil-2-[2-{3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

25 S-6-metil-2-[2-{3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-

cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metóxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-hidroxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-hidroxipropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

6-((2R)-2-hidroxipropóxi)-2-[(2S)-2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

5 S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(1-cianociclopropila)metóxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

10 S-6-(3-cianopropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-6-etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

20 S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-metoxipropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

25 S-6-(2-etoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-[(1-cianociclopropilmetóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-

il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-

il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietóxi)pirazin-2-

5 ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina; e
sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em ainda outro aspecto, compostos particulares da invenção incluem, por exemplo, qualquer um ou mais compostos de fórmula (I) selecionados de:-

10 S-2-[2-{3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-
metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-
il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-
15 metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-
metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-
il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

20 S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-
metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-
(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-
25 metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-
(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-
(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

5 S-6-metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

10 S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-6-(2-hidroxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-hidroxipropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

20 6-((2R)-2-hidroxipropóxi)-2-[(2S)-2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(1-cianociclopropil)metóxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

25 S-6-(3-cianopropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-

il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-

1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-

5 il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-

il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-

il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

10 S-6-(3-metoxipropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-

5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-

il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-[(1-cianociclopropila)metoxi]-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-

15 ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-

il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-

il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

20 S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietóxi)pirazin-2-

ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(4-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-

il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina; e

S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-

25 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina; e

sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em ainda outro aspecto, compostos particulares da invenção incluem, por exemplo, qualquer um ou mais compostos de fórmula (I) selecionados de:

S-2-[2-{3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

5 S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

10 S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

20 S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

25 S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-hidroxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-hidroxipropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

6-((2R)-2-hidroxipropóxi)-2-[(2S)-2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(1-cianociclopropila)metóxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

5 S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

10 S-6-etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-6-(3-metoxipropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

20 S-6-[(1-cianociclopropila)metoxi]-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

25 S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietóxi)pirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

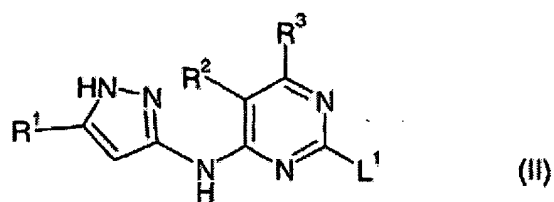
S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(4-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-

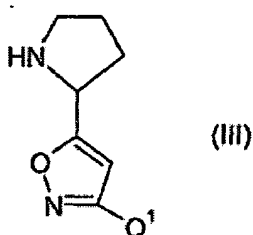
il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina; e
 S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-
 il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina; e
 sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

5 Um composto de fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente
 aceitável do mesmo, pode ser preparado por qualquer processo sabido ser
 aplicável à preparação de compostos quimicamente relacionados. Tais
 processos, quando usados para preparar um composto de fórmula (I), são
 providos como mais um aspecto da invenção e são ilustrados pelas seguintes
 10 variantes de processos representativos, em que, a menos que de outro modo
 citado, Q^1 , R^1 , R^2 e R^3 têm qualquer um dos significados definidos aqui
 acima. Materiais de partida necessários podem ser obtidos por procedimentos
 padrão de química orgânica. A preparação de tais materiais de partida é
 descrita em conjunto com as seguintes variantes de processos representativos
 15 e dentro dos Exemplos anexos. Alternativamente, materiais de partida
 necessários são obteníveis pelos procedimentos análogos àqueles ilustradas,
 que se encontram dentro da habilidade comum de um químico orgânico.

Processo (a) a reação, convenientemente na presença de uma base
 adequada, de um composto de Fórmula (II):



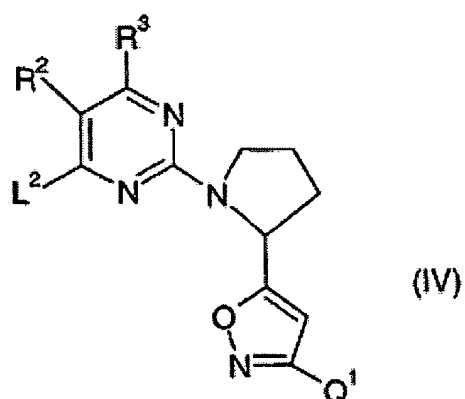
20 em que L^1 representa um grupo deslocável adequado e R^1 , R^2 e R^3 são como
 definidos na fórmula (I), exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se
 necessário, com um composto de fórmula (III):



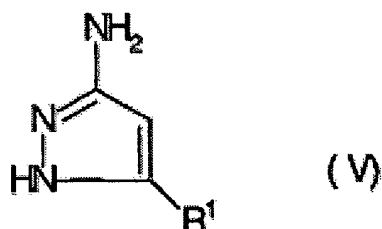
em que Q^1 é como definido na fórmula (I), exceto que qualquer grupo funcional é protegido se necessário;

ou

Processo (b) a reação, convenientemente na presença de um ácido
5 adequado, de um composto de Fórmula (IV):



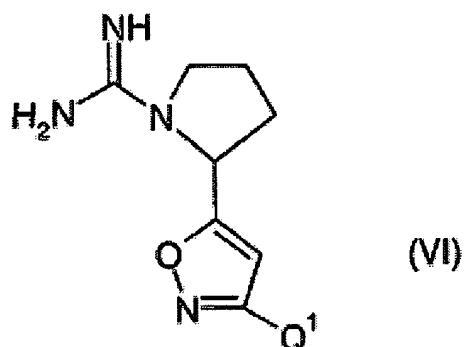
em que L^2 é um grupo deslocável adequado e R^2 , R^3 e Q^1 são como definidos na fórmula (I), exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, com um pirazol de fórmula (V):



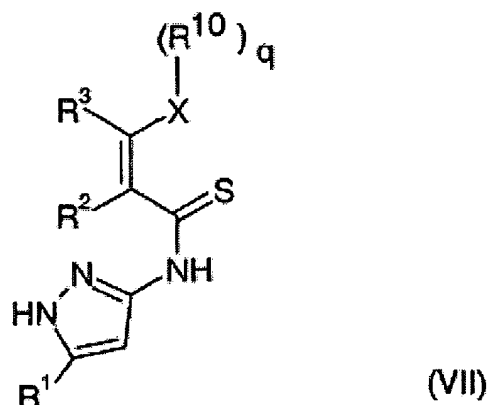
em que R^1 é como definido na fórmula (I), exceto que qualquer grupo
10 funcional é protegido se necessário;

ou

Processo (c) a reação, convenientemente, na presença de uma base
adequada, de um composto de Fórmula (VI):



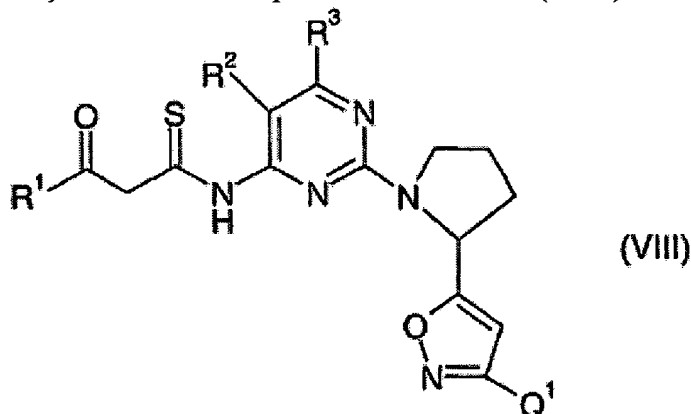
em que Q^1 é como definido na fórmula (I), exceto que qualquer grupo funcional é protegido se necessário, com um composto de fórmula (VII):



em que X representa um átomo de oxigênio e q é 1 ou X representa um átomo de nitrogênio e q é 2, R^{10} é um grupo (C1-C6)alquila e R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na fórmula (I), exceto que qualquer grupo funcional é protegido se necessário;

ou

Processo (d) a reação de um composto de fórmula (VIII):

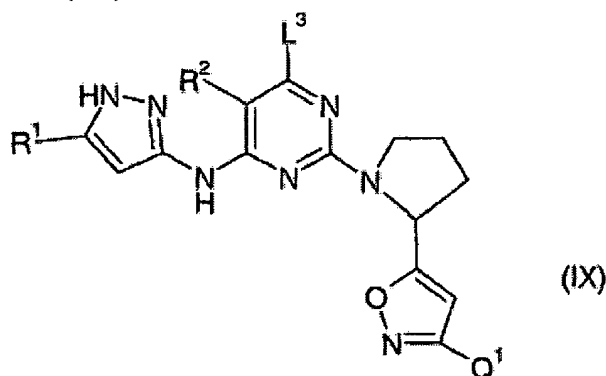


em que R^1 , R^2 , R^3 e Q^1 são como definidos na fórmula (I), exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, com hidrazina;

ou

Processo (e) para compostos de fórmula (I) em que R^3 é um grupo (C1-C6)alcóxi, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, $-NHR^{3b}$ ou $-SR^{3a}$, em que R^{3a} e R^{3b} são como definidos acima (e o grupo R é opcionalmente substituído por pelo menos um grupo como definido acima), a reação, convenientemente na presença de uma base adequada, de um

composto de fórmula (IX):



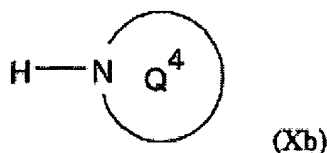
em que L^3 é um grupo deslocável adequado e R^1 , R^2 e Q^1 são como definidos na fórmula (I), exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, com um composto de fórmula:

H-Xa

- 5 em que Xa representa OR^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $N(R^{11})_2$, NHR^{3b} ou SR^{3a} , em que R^{11} é um grupo (C1-C6)alquila e R^{3a} e R^{3b} cada um como definido acima, exceto que qualquer grupo funcional é protegido se necessário;

ou

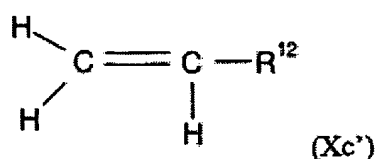
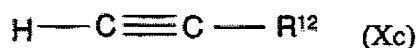
- 10 Processo (f) para compostos de fórmula (I) em que R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado, opcionalmente substituído, compreendendo pelo menos um anel nitrogênio e, opcionalmente, um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, a reação, convenientemente na presença de uma base adequada, de um composto de fórmula (IX) como definido acima, com um composto de
- 15 fórmula (Xb):



em que Q^4 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado opcionalmente compreendendo um ou mais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre além do átomo de nitrogênio mostrado acima, cujo anel é opcionalmente substituído por pelo menos um grupo como definido acima;

- 20 ou

- Processo (g) para compostos de fórmula (I) em que R^3 é um grupo (C2-C6)alquenila ou (C2-C6)alquinila (e o grupo R^3 é opcionalmente substituído por pelo menos um grupo como definido acima), a reação, convenientemente na presença de uma base adequada e um catalisador adequado, de um
- 5 composto de fórmula (IX) como definido acima, com um composto de fórmula (Xc) ou de fórmula (Xc'):



em que R^{12} é selecionado de hidrogênio e um grupo (1-4C)alquila ou (C1-C4)alcoxicarbonila opcionalmente substituído;

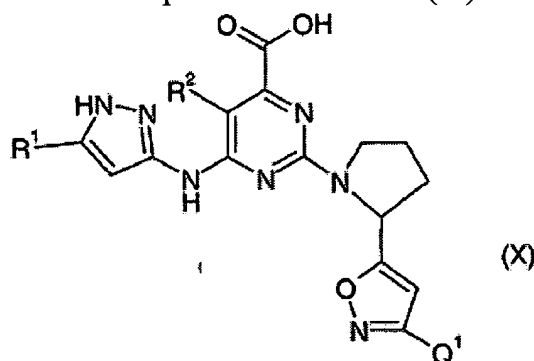
ou

- 10 Processo (h) para compostos de fórmula (I), em que R^3 é ligado ao anel pirimidina através de um átomo de carbono, a reação, convenientemente na presença de um catalisador adequado, de um composto de fórmula (IX) como definido acima, com um composto de fórmula:



- em que R^3 é apropriadamente selecionado dos grupos R^3 como definido acima e M é um grupo metálico, tal como ZnBr, B(OH)₂, CuCN ou SnBu₃; ou
- 15

Processo (i) para compostos de fórmula (I) em que R^3 é um grupo (C1-C6)alcoxicarbonila (e o grupo R^3 é opcionalmente substituído por pelo menos um grupo como definido acima), a reação, convenientemente na presença de um ácido adequado, de um composto de fórmula (X):



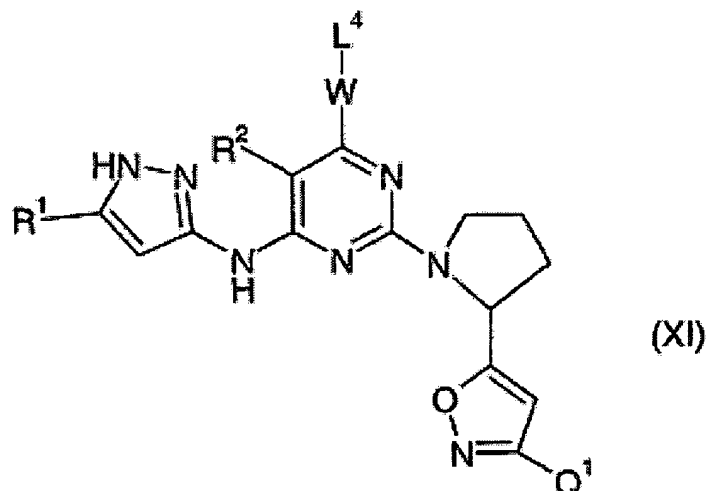
em que R^1 , R^2 e Q^1 são como definidos na fórmula (I), exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, com um composto de fórmula:

H-O-(C1-C6)alquila

em que o grupo (C1-C6)alquila é opcionalmente substituído por pelo menos um grupo como definido acima como um substituinte para R^3 e qualquer grupo funcional é protegido se necessário;

ou

Processo (i) para compostos de fórmula (I) em que R^3 é um grupo (C1-C6)alquila, (C3-C6)alquenila, (C3-C6)alquinila ou (C1-C6)alcóxi substituído por pelo menos um grupo como definido acima, reagindo-se um composto de fórmula (XI):

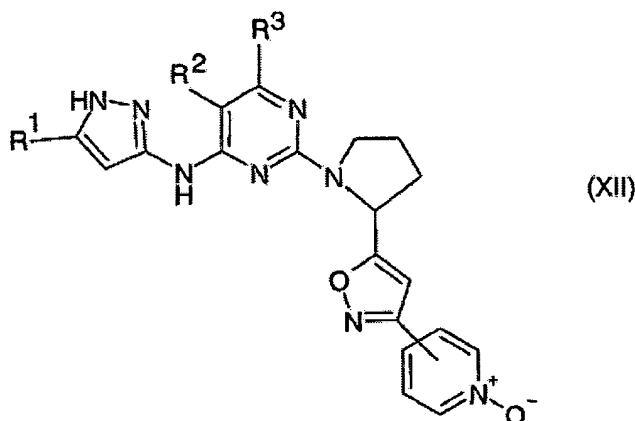


em que L^4 é um grupo deslocável adequado, W é grupo (C1-C6)alquila, (C3-C6)alquenila, (C3-C6)alquinila ou (C1-C6)alcóxi opcionalmente substituído e R^1 , R^2 e Q^1 são como definidos na fórmula (I), exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, com um composto de fórmula H-Xa, (Xb), (Xc), (Xc') ou M- R^3 como definido acima;

ou

Processo (k) para compostos de fórmula (I) em que Q^1 é um grupo piridila contendo um substituinte na posição orto ou para do anel, em relação ao nitrogênio de piridina (e opcionalmente contendo um ou mais substituintes adicionais como aqui antes definido), reagindo-se um composto de fórmula

(XII):



em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na fórmula (I), exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, com um reagente ou reagentes que combinam um agente acilante, fosforilante, sulfonante, sulfenilante ou sililante com um nucleófilo. Exemplos de tais reagentes incluem cloreto de acetila, cianeto de trimetilsilila e cloreto de tionila; e opcionalmente, após os processos (a), (b), (c), (d) (e), (f), (g), (h), (i), (j) ou (k), realizar um ou mais dos seguintes:

- converter o composto obtido em um outro composto da invenção
- formar um sais farmaceuticamente aceitáveis do composto.

Processo (a)

Condições de Reação para o Processo (a)

Um grupo deslocável adequado L^1 no composto de fórmula (II) é por exemplo um grupo halogênio ou sulfonilóxi, por exemplo um grupo fluoro, cloro, metilsulfonilóxi ou tolueno-4-sulfonilóxi. Um grupo particular L^1 é fluoro, cloro ou metilsulfonilóxi.

O Processo (a) convenientemente pode ser realizado na presença de uma base adequada e /ou na presença de um ácido de Lewis adequado. Uma base adequada é, por exemplo, uma base de amina orgânica tal como piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridintriethylamina, diisopropiletilamina, N-metila, morfolina ou diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno,

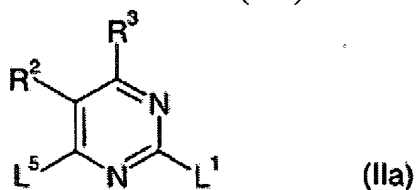
ou, por exemplo, um carbonato de metal alcalino ou alcalino terroso, tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio ou carbonato de cálcio, ou, por exemplo, um hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de sódio. Uma base particular é uma base de amina orgânica, por exemplo di-
 5 isopropiletilamina. Um ácido de Lewis adequado é acetato de zinco.

O Processo (a) pode convenientemente ser realizado na presença de um solvente inerte adequado ou diluente por exemplo uma cetona tal como acetona, um álcool tal como etanol, butanol ou n-hexanol, um éter tal como dioxano ou um hidrocarboneto aromático tal como xileno, tolueno
 10 ou N-metilpirrolid-2-ona e em uma temperatura na faixa de 0°C ao refluxo, particularmente refluxo.

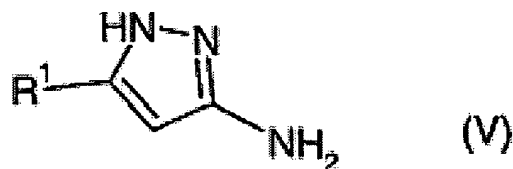
O Processo (a) pode alternativa e convenientemente ser realizado sob condições Buchwald padrão (vide, por exemplo, J. Am. Chem. Soc, 118, 7215; J. Am. Chem. Soc, 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 e
 15 6066). Por exemplo, o processo (a) pode convenientemente ser realizado na presença de acetato de paládio, em um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo, um solvente aromático tal como tolueno, benzeno ou xileno, na presença de uma base adequada, por exemplo uma base inorgânica tal como carbonato de cézio ou uma base orgânica tal como t-butóxido de potássio e na
 20 presença de um ligando adequado, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila, e em uma temperatura na faixa de 25 a 80°C.

Materiais de Partida para o Processo (a)

Um composto de fórmula (II) pode ser obtido por procedimentos convencionais. Por exemplo, um composto de fórmula (II)
 25 pode ser obtido por uma reação, convenientemente na presença de uma base adequada, de uma pirimidina de fórmula (Ha):



em que L^5 é um grupo deslocável adequado e L^1 , R^2 e R^3 têm qualquer um dos significados definidos aqui antes, exceto que qualquer grupo funcional é protegido se necessário, com um pirazol de fórmula (V):



em que R^1 tem qualquer um dos significados definidos aqui antes, exceto que qualquer grupo funcional é protegido se necessário.

Um grupo deslocável adequado L^5 do composto de fórmula (Ha) é, por exemplo, um halogênio ou um grupo sulfonilóxi, por exemplo a fluoro, cloro, metilsulfonilóxi ou grupo tolueno-4-sulfonilóxi. Um grupo particular L^5 é cloro.

Uma base adequada para uma reação de uma pirimidina de fórmula (IIa) e um pirazol de fórmula (V) inclui, por exemplo, um carbonato de metal alcalino ou alcalino terroso, tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio ou carbonato de cálcio ou uma base de amina orgânica, tal como di-isopropiletilamina.

A reação pode convenientemente ser realizado na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo uma cetona tal como acetona ou um álcool tal como etanol, butanol ou n-hexanol ou um hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou N-metilpirrolid-2-ona. A reação é convenientemente realizada em uma temperatura na faixa de, por exemplo, 10 a 150°C, particularmente em temperatura ambiente.

As pirimidinas de fórmula (IIa) e pirazóis de fórmula (V) são compostos comercialmente disponíveis ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados por processos padrão conhecidos na arte.

Um composto de fórmula (III) pode ser obtido por procedimentos convencionais. Por exemplo, um composto de fórmula (III)

5 ila).



5

5

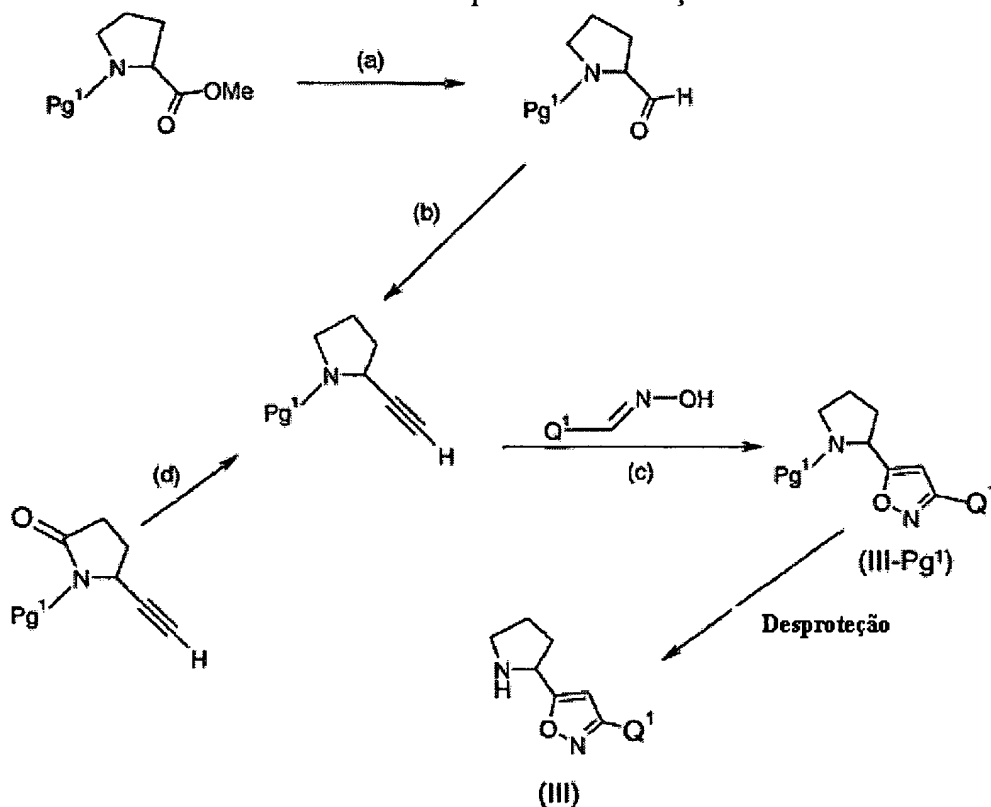
5



5

No Esquema de Reação 2, Pg^1 é um grupo de proteção adequado como descrito acima. Similarmente, Pg é um grupo de proteção adequado tal como, por exemplo, ciclo-hexila. O grupo Q é como anteriormente definido.

5 Alternativamente, por exemplo, um composto de fórmula (III) pode ser obtido como ilustrado no Esquema de Reação 3:



Esquema de Reação 3

No Esquema de Reação 3, Pg^1 é um grupo de proteção adequado como descrito acima. O grupo Q^1 é como anteriormente definido.

No Esquema de Reação 3, a etapa (a) pode convenientemente ser realizada por um agente redutor adequado, tal como hidreto de diisobutilalumínio. A etapa (a) pode convenientemente ser realizada na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo um éter ou hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou um hidrocarboneto clorado tal como diclorometano, e em uma temperatura na faixa de, por exemplo, de -78°C a 25°C.

A etapa (b) pode convenientemente ser realizada por reação

com dimetil (1-diazo-2-oxopropil) fosfonato na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo um hidrocarboneto clorado tal como diclorometano e em uma temperatura na faixa de, por exemplo, de -20°C a 50°C.

Alternativamente, a etapa (b) pode ser conduzida por reação com tetrabrometo, zinco e trifenilfosfina, para fornecer um intermediário 2-(dibromoetenila), na presença de um solvente ou diluente inerte adequado por exemplo um hidrocarboneto clorado tal como diclorometano e em uma temperatura na faixa de, por exemplo, -20 a 50°C. A conversão do intermediário 2-(dibromoetenila) no intermediário 2-etinila pode então ser conduzida por reação com n-butil lítio, na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo, um éter tal como tetraidrofurano e em uma temperatura na faixa de, por exemplo, -70 a 0°C. A etapa (c) pode convenientemente ser realizada por tratamento com um agente clorante adequado, tal como N-clorossuccinimida, para fornecer um intermediário de α -cloroaldido oxima e então uma base adequada, tal como trietilamina, para fornecer um intermediário de óxido de nitrila, que toma parte em uma reação de cicloadição 3+2. Alternativamente, a oxima ($Q^1-CH=N-OH$) pode ser diretamente transformada no intermediário óxido de nitrila por tratamento com hipoclorito de sódio. Tais reações podem, convenientemente, ser realizadas na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo, um hidrocarboneto clorado, tal como diclorometano, e em uma temperatura na faixa de, por exemplo, -20°C a 50°C.

A etapa (d) pode convenientemente ser realizada por um agente redutor adequado, tal como borano, hidreto de diisobutilalumínio ou hidreto de lítio alumínio. A etapa (d) pode convenientemente ser realizada na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo um éter ou hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou um hidrocarboneto clorado tal como diclorometano, e em uma temperatura na faixa de, por exemplo, de -50°C a 100°C.

Em cada um dos Esquemas de Reação 1, 2 e 3, o grupo de proteção pode ser removido por qualquer método conveniente como descrito na literatura ou conhecido do químico hábil como apropriado para a remoção do grupo de proteção particular usado.

5 Processo (b)

Condições de Reação para o Processo (b)

Um grupo deslocável adequado L^2 de um composto de fórmula (IV) é, por exemplo, halogênio ou um grupo sulfonyl, por exemplo fluoro, cloro, metanossulfonyl ou tolueno-4-sulfonyl.

10 O Processo (b) é convenientemente realizado na presença de um ácido adequado. Um ácido adequado é, por exemplo, um ácido inorgânico tal como cloreto de hidrogênio anidro.

O Processo (b) pode convenientemente ser realizado na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo uma cetona tal como acetona ou um álcool tal como etanol, butanol ou n-hexanol
15 ou um hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou N-metilpirrolid-2-ona e em uma temperatura na faixa de 0°C ao refluxo, particularmente refluxo.

O Processo (b) pode alternativa e convenientemente ser realizado sob condições Buchwald padrão como examinado acima para o
20 Processo (a).

Materiais de Partida para o Processo (b)

Um composto de fórmula (IV) pode ser preparado empregando-se métodos convencionais, por exemplo, como examinado acima. Os pirazóis de fórmula (V) são compostos comercialmente disponíveis
25 ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados por processos padrão conhecidos na arte.

Processo (c)

Condições de Reação para o Processo (c)

O Processo (c) é convenientemente realizado em um solvente

ou diluente inerte adequado, tal como N-metilpirrolidinona ou butanol, em uma temperatura na faixa de 100 a 200°C, em particular na faixa de 150 a 170°C. A reação é preferivelmente conduzida na presença de uma base adequada tal como, por exemplo, metóxido de sódio ou carbonato de potássio.

5 Materiais de Partida para o Processo (c)

Os compostos de fórmulas (VI) e (VII) são compostos comercialmente disponíveis ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados por processos padrão conhecidos na arte.

Processo (d)

10 Condições de Reação para o Processo (d)

O Processo (d) é convenientemente realizado em um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo, um álcool tal como etanol ou butanol em uma temperatura na faixa de 50 a 120°C, em particular na faixa de 70 a 100°C.

15 Materiais de Partida para o Processo (d)

Um composto de fórmula (VIII) pode ser preparado empregando-se métodos convencionais, por exemplo como examinado acima.

A hidrazina é um composto comercialmente disponível.

Processo (e)

20 Condições de Reação para o Processo (e)

Um grupo deslocável adequado L^3 de um composto de fórmula (IX) é, por exemplo, halogênio ou um grupo sulfonilóxi, por exemplo fluoro, cloro, metanossulfonilóxi ou tolueno-4-sulfonilóxi.

25 O Processo (e) é convenientemente realizado na presença de uma base adequada. Uma base adequada é, por exemplo, hidreto de sódio ou uma base de amina orgânica, tal como diisopropiletilamina. Outra base adequada é um alcóxido de metal alcalino, por exemplo metóxido de sódio ou etóxido de sódio.

O Processo (e) é convenientemente realizado na presença de

um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo uma cetona tal como acetona, um álcool tal como metanol, etanol, butanol ou n-hexanol, um éter tal como tetraidrofurano ou um hidrocarboneto aromático, tal como tolueno ou N-metilpirrolid-2-ona.

- 5 O Processo (e) é convenientemente realizado em uma temperatura na faixa de 0°C ao refluxo, particularmente refluxo. Convenientemente, o Processo (e) pode também ser realizado aquecendo-se os reagentes em um recipiente selado usando-se um aparelho de aquecimento adequado tal como um aquecedor de microondas.

10 Materiais de Partida para o Processo (e)

Um composto de fórmula (IX) pode ser preparado empregando-se métodos convencionais, por exemplo como examinado acima.

- Os compostos de fórmula H-Xa são compostos comercialmente disponíveis ou eles são conhecidos na literatura, ou eles
15 podem ser preparados por processos padrão conhecidos na arte.

Processo (f)

Condições de Reação para o Processo (f)

- A reação do Processo (f) é convenientemente realizada empregando-se condições análogas às aquelas descritas acima para o processo
20 (e).

Materiais de Partida para o Processo (f)

Um composto de fórmula (IX) pode ser preparado empregando-se métodos convencionais, por exemplo, como examinado acima.

- Os compostos de fórmula Xb são compostos comercialmente disponíveis ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados
25 por processos padrão conhecidos na arte.

Processo (g)

Condições de Reação para o Processo (g)

O Processo (g) é convenientemente realizado na presença de

uma base adequada. Uma base adequada é, por exemplo, uma base de amina orgânica, tal como por exemplo trietilamina ou diisopropiletilamina.

O Processo (g) é convenientemente realizado na presença de um catalisador adequado. Um catalisador adequado é, por exemplo, iodeto de cobre/cloreto de paládio (II)-bis(trifenil)fosfina.

O Processo (g) é convenientemente realizado na presença de um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo, acetonitrila, THF ou dioxano e em uma temperatura na faixa de 0°C ao refluxo, particularmente refluxo. Convenientemente, o processo (g) pode também ser realizado aquecendo-se os reagentes em um recipiente selado, usando-se um aparelho de aquecimento adequado, tal como um aquecedor de microondas.

Materiais de Partida para o Processo (g)

Um composto de fórmula (IX) pode ser preparado empregando-se métodos convencionais, por exemplo como examinado acima.

Os compostos de fórmula Xc e Xc' são compostos comercialmente disponíveis ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados por processos padrão conhecidos na arte. Processo (h)

Condições de Reação para o Processo (h)

O Processo (h) é convenientemente realizado na presença de um catalisador adequado. Um catalisador adequado é, por exemplo, um catalisador de paládio (0), tal como, por exemplo, tetracis(trifenil)fosfino paládio (0). Como uma pessoa hábil na arte apreciaria, o catalisador de paládio (0) pode ser preparado in situ.

O Processo (h) é convenientemente realizado na presença de um solvente ou diluente inerte adequado por exemplo THF ou dioxano e em uma temperatura na faixa de 0°C ao refluxo, particularmente refluxo.

Materiais de Partida para o Processo (h)

Um composto de fórmula (IX) pode ser preparado empregando-se métodos convencionais, por exemplo, como examinado

acima.

Os compostos de fórmula $M-R^3$ são compostos comercialmente disponíveis ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados por processos padrão conhecidos na arte.

5 Processo (i)

Condições de Reação para o Processo (i)

O Processo (i) é convenientemente realizado na presença de um ácido adequado. Um ácido adequado é, por exemplo, ácido sulfúrico concentrado.

10 O Processo (i) é convenientemente realizado na ausência de um solvente ou diluente inerte e em uma temperatura na faixa da temperatura ambiente ao refluxo, particularmente refluxo.

Materiais de Partida para o Processo (i)

15 Um composto de fórmula (X) pode ser preparado empregando-se métodos convencionais, por exemplo, como examinado acima.

Os compostos de fórmula $H-O-(C_1-C_6)$ alquila são compostos comercialmente disponíveis ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados por processos padrão conhecidos na arte.

Processo (j)

20 Condições de Reação para o Processo (j)

Um grupo deslocável adequado L^4 de um composto de fórmula (XI) é, por exemplo, halogênio ou um grupo sulfonilóxi, por exemplo, fluoro, cloro, metanossulfonilóxi ou tolueno-4-sulfonilóxi.

25 A reação do Processo (k) é convenientemente realizada empregando-se condições análogas às aquelas descritas acima para o processo (e).

Materiais de Partida para o Processo (j)

Um composto de fórmula (XI) pode ser preparado empregando-se métodos convencionais, por exemplo, como examinado

acima.

Os compostos de fórmula H-Xa, (Xb), (Xc), (Xc') ou M-R³ são compostos comercialmente disponíveis ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados por processos padrão conhecidos na arte.

5 Processo (k)

Condições de Reação para o Processo (k)

O Processo (k) pode convenientemente ser realizado em um solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo, um éter tal como tetraidrofurano e em uma temperatura na faixa de, por exemplo, de 50 a 10 150°C, em particular na faixa de 70 a 140°C.

Materiais de Partida para o Processo (k)

Um composto de fórmula (XII) pode ser preparado empregando-se métodos convencionais, por exemplo como examinado acima.

Como afirmado acima, os compostos de fórmulas (II), (III), 15 (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), HXa, (Xb), (Xc), (Xc') e M-R³ são comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura ou pode ser preparados usando-se técnicas conhecidas. Por exemplo, estes compostos podem ser preparados por processos análogos àqueles descritos no WO 03/048133. Exemplos de métodos de preparação para certos destes compostos 20 são dados a seguir nos exemplos.

Observamos que os compostos de Fórmula (I) podem ser convertidos em outros compostos de fórmula (I), utilizando-se procedimentos padrão convencionais na arte, por exemplo, por meio de reações de substituição convencionais ou de modificações de grupo funcional 25 convencionais, antes dos ou imediatamente em seguida aos processos mencionados acima e tais procedimentos são incluídos no aspecto do processo da invenção.

Exemplos dos tipos de reações de conversão que podem ser usadas incluem introdução de um substituinte por meio de uma reação de

substituição aromática ou de uma reação de substituição nucleofílica, redução de substituintes, alquilação de substituintes e oxidação de substituintes. Os reagentes e condições de reação para tais procedimentos são bem conhecidos na arte química.

5 Exemplos particulares de reações de substituição incluem a introdução de um grupo nitro, utilizando-se ácido nítrico concentrado; a introdução de um grupo acila empregando-se, por exemplo, um haleto de acila e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob condições Friedel Crafts; a introdução de um grupo alquila, utilizando-se um haleto de alquila e
10 ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob condições Friedel Crafts; e a introdução de um grupo halogênio. Exemplos particulares de reações de substituição nucleofílicas incluem a introdução de um grupo alcóxi ou de um grupo alquilamino, um grupo dialquilamino ou um heterociclo contendo-N, empregando-se condições padrão. Exemplos particulares de reações de
15 redução incluem a redução de um grupo carbonila em um grupo hidróxi com boroidreto de sódio ou de um grupo nitro em um grupo amino por hidrogenação catalítica com um catalisador de níquel ou por tratamento com ferro, na presença de ácido clorídrico com aquecimento; e exemplos particulares de reações de oxidação incluem oxidação de alquiltio em
20 alquilsulfinila ou alquilsulfonila. Outras reações de conversão que podem ser usadas incluem a esterificação catalisada ácida de ácidos carboxílicos com álcoois.

 Um exemplo de uma reação de conversão adequada é a conversão de um composto de Fórmula (I), em que R^3 é um grupo (C1-C6)alquenila, em um composto de Fórmula (I), e que R^3 é um grupo (C1-C6)alquila, substituído por um grupo di-[(C1-C6)alquil]amino ou por um anel
25 de 4, 5, 6 ou 7 membros monocíclico, saturado, anel este compreendendo nitrogênio e um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Tal conversão pode ser conseguida utilizando-

se procedimentos padrão, por exemplo, por conversão do grupo alquenila em um grupo diidroxialquila com tetróxido de ósmio, oxidação da correspondente cetona com um agente de oxidação adequado (por exemplo, periodato de sódio) e conversão do grupo cetona ao desejado substituinte como definido
 5 acima, por reação com a apropriada amina, na presença de um agente redutor adequado (por exemplo, cianoboroidreto de sódio).

Outro exemplo de uma reação de conversão é a conversão de um composto de Fórmula (I), em que R^3 é um grupo (C1-C6)alcoxicarbonila
 10 opcionalmente substituído em um composto de Fórmula (I), em que R^3 é uma carbamoila opcionalmente substituída, (C1-C6)alquilcarbamoila ou di-[(C1-C6)alquil]carbamoila ou um grupo $-C(O)R^{3b}$ opcionalmente substituído, em que R^{3b} é como definido acima. Tal conversão pode ser conseguida utilizando-se procedimentos padrão, por exemplo, por reação do composto de
 15 Fórmula (I), em que R^3 é um grupo (C1-C6)alcoxicarbonila opcionalmente substituído, com amônia, com uma amina primária, secundária ou terciária opcionalmente substituída ou com um grupo $H-R^{3b}$ opcionalmente substituído. Como a pessoa hábil na arte observaria, esta conversão poderia ser conduzida partindo-se do ácido carboxílico e preparando-se um éster ativado, por exemplo, usando-se cloreto de 4-(4,6-dimetóxi[1,3,5]triazin-2-il)-
 20 4-metil-morfolínio, que pode ser então reagido com a amina necessária.

Outro exemplo de uma reação de conversão adequada é a conversão de um composto de Fórmula (I), em que R^3 é um grupo (C1-C6)alcoxicarbonila, em um composto de Fórmula (I), em que R^3 é um grupo
 25 hidróxi-(C1-C6)alquila. Tal conversão pode ser conseguida utilizando-se procedimentos padrão, por exemplo, por redução utilizando-se boroidreto de lítio ou hidreto de lítio alumínio.

Observamos que a preparação dos compostos de Fórmula (I) pode envolver, em vários estágios, a adição e remoção de um ou mais grupos de proteção. Os grupos de proteção usados nos processos acima podem, em

geral, ser escolhidos de quaisquer um dos grupos descritos na literatura ou conhecidos do químico hábil, como apropriado para a proteção do grupo em questão e podem ser introduzidos por métodos convencionais. Os grupos de proteção podem ser removidos por qualquer método conveniente como descrito na literatura ou conhecido do químico hábil, como apropriado para a remoção do grupo de proteção em questão, tais métodos sendo escolhidos a fim de realizar a remoção do grupo de proteção com mínima perturbação de grupos de outra parte da molécula.

Exemplos específicos de grupos de proteção são dados abaixo para fins de conveniência, em que “inferior” como, por exemplo, em alquila inferior, significa que o grupo a que é aplicada preferivelmente tem 1 a 4 átomos de carbono. Deve ser entendido que estes exemplos não são exaustivos. Onde exemplos específicos de métodos para a remoção de grupos de proteção forem dados abaixo, estes são similarmente não exaustivos. O uso de grupos de proteção e métodos de desproteção, não especificamente mencionados, estão, naturalmente, dentro do escopo da invenção.

Um grupo e proteção carbóxi pode ser o resíduo de um álcool alifático ou arilalifático formador de éster ou de um silanol formador de éster (o dito álcool ou silanol preferivelmente contendo 1 a 20 átomos de carbono).

Exemplos de grupos de proteção carbóxi incluem grupos (1 a 12C)alquila de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, isopropila e terc-butila); grupos alcóxi inferior-alquila inferior (por exemplo, metoximetila, etoximetila e isobutoximetila); grupos acilóxi inferior-alquila inferior (por exemplo, metoximetila, etoximetila e isobutoximetila); grupos acilóxi inferior-alquila inferior (por exemplo, acetoximetila, propioniloximetila, butiriloximetila, e pivaloiloximetila); grupos alcoxicarbonilóxi inferior-alquila inferior (por exemplo 1-metoxicarboniloxietila, e 1-etoxicarboniloxietila); grupos aril-alquila inferior (por exemplo benzila, 4-metoxibenzila, 2-nitrobenzila, 4-nitrobenzila, benzidrila e ftalidila); grupos tri(alquila inferior)silila (por

exemplo trimetilsilila e terc-butildimetilsilila); grupos tri(alquila inferior)silila-alquila inferior (por exemplo trimetilsililetila); e grupos (2-6C)alquenila (por exemplo alila). Métodos particularmente apropriados para a remoção de grupos de proteção carbóxi incluem, por exemplo, clivagem
 5 ácida-, base-, metal- ou enzimaticamente catalisada.

Exemplos de grupos de proteção hidróxi incluem grupos alquila inferior (por exemplo, terc-butila), grupos alquenila inferior (por exemplo, alila); grupos alcanoíla inferior (por exemplo, acetila); grupos alcoxycarbonila inferior (por exemplo, terc-butoxicarbonila); grupos
 10 alqueniloxycarbonila inferior (por exemplo, aliloxycarbonila); grupos alcoxycarbonila inferior-arila (por exemplo, benziloxycarbonila, 4-metoxibenziloxycarbonila, 2-nitrobenziloxycarbonila e 4-nitrobenziloxycarbonila); grupos tri(alquila inferior)silila (por exemplo trimetilsilila e terc-butildimetilsilila) e alquila inferior-arila (por exemplo
 15 benzila).

Exemplos de grupos de proteção amino incluem grupos formila, aril-alquila inferior (por exemplo benzila e benzila substituída, 4-metoxibenzila, 2-nitrobenzila e 2,4-dimetoxibenzila, e trifenilmetila); grupos
 20 di-4-anisilmetila, e furilmetila; alcoxycarbonila inferior (por exemplo terc-butoxicarbonila); alqueniloxycarbonila inferior (por exemplo aliloxycarbonila); grupos aril-alcoxycarbonila inferior (por exemplo benziloxycarbonila, 4-metoxibenziloxycarbonila, 2-nitrobenziloxycarbonila e 4-nitrobenziloxycarbonila); grupos alcanoiloxialquila inferior (por exemplo pivaloiloiximetila); trialquilsilila (por exemplo trimetilsilila e terc-butildimetilsilila); alquilideno (por exemplo metilideno) e benzilideno e
 25 grupos benzilideno substituídos.

Métodos apropriados para remoção de hidróxi e grupos de proteção amino incluem, por exemplo, hidrólise catalisada por ácido, base, metal ou enzimaticamente para grupos tais como 2-nitrobenziloxycarbonila,

hidrogenação para grupos tais como benzila e fotoliticamente para grupos tais como 2-nitrobenziloxicarbonila. Por exemplo, um grupo de proteção de terc-butoxicarbonila pode ser removido de um grupo amino por uma hidrólise catalisada por ácido, empregando-se ácido trifluoroacético.

5 O leitor é referido para Advanced Organic Chemistry, 4a. Edição, de J. March, publicado por John Wiley & Sons 1992, para orientação geral sobre condições de reação e reagentes e para Protective Grupos in Organic Synthesis, 2a. Edição, de T. Green et al, também publicado por John Wiley & Son, para orientação geral sobre grupos de proteção.

10 Quando um sais farmaceuticamente aceitáveis de um composto de Fórmula (I) é necessário, por exemplo, um sal de adição de ácido, ele pode ser obtido, por exemplo, por reação de dito composto com um ácido adequado, utilizando-se um procedimento convencional. Quando for desejado obter-se a base livre de um sal do composto de Fórmula (I), uma
15 solução do sal pode ser tratada com uma base adequada, por exemplo, um carbonato ou hidróxido de metal alcalino ou alcalino terroso, por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

Como mencionado aqui antes, alguns dos compostos de acordo
20 com a presente invenção podem conter um ou mais centros quirais e podem, portanto, existir como estereoisômeros. Os estereoisômeros podem ser separados utilizando-se técnicas convencionais, p. ex., cromatografia ou cristalização fracional. Os enantiômeros podem ser isolados por separação de um racemato, por exemplo, por cristalização fracional, resolução ou HPLC.
25 Os diastereoisômeros podem ser isolados por separação em virtude das diferentes propriedades físicas dos diastereoisômeros, por exemplo, por cristalização fracional, HPLC ou cromatografia flash. Alternativamente, estereoisômeros particulares podem ser produzidos por síntese quiral de materiais de partida quirais, sob condições que não causem racemização ou

epimerização, ou por derivação, com um reagente quiral. Quando um estereoisômero específico for isolado, ele é adequadamente isolado substancialmente livre para outros estereoisômeros, por exemplo, contendo menos do que 20%, particularmente menos do que 10% e, mais particularmente, menos do que 5 % em peso de outros estereoisômeros.

Na seção acima relativa à preparação dos compostos de Fórmula (I), a expressão “solvente inerte” refere-se a um solvente que não reage com os materiais de partida, reagentes, intermediários ou produtos de uma maneira que afete adversamente a produção do produto desejado.

As pessoas hábeis na arte observarão que, a fim de obterem-se os compostos da presente invenção em uma alternativa e em algumas ocasiões de maneira mais conveniente, as etapas de processamento individuais mencionadas aqui antes podem ser realizadas em diferente ordem e/ou as reações individuais podem ser realizadas em diferente estágio da rota total (isto é, transformações químicas podem ser realizadas em diferentes intermediários daqueles associados aqui antes com uma reação particular).

Certos intermediários usados nos processos descritos acima são novos e formam mais um aspecto da presente invenção. Por conseguinte, é provido um composto selecionado de um composto de Fórmulas (III) e (III-Pg¹), como aqui antes definido, ou um seu sal. O intermediário pode ser na forma de um sal do intermediário. Tais sais não precisam ser um sal farmacologicamente aceitável. Por exemplo, ele pode ser útil para preparar um intermediário na forma de um sal não farmacologicamente aceitável se, por exemplo, tais sais forem úteis na manufatura de um composto de Fórmula (I).

Em um aspecto, os compostos intermediários particulares da invenção incluem, por exemplo, um ou mais compostos intermediários de fórmula (III), selecionados de:

2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina; 2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina; 2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

5 2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(3-cloropirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina; e

2-[2-{3-(1-oxopirid-3-ila)isoxazol-5-il}]pirrolidina;

e seus sais.

10 Em outro aspecto, os compostos intermediários particulares da invenção incluem, por exemplo, um ou mais compostos intermediários de fórmula (III), selecionados de:

S-2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina; S-2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

15 S-2-[3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina; S-2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

S-2-[3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina; S-2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

S-2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

20 S-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

S-2-[3-(3-cloropirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina; e

S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-ila)isoxazol-5-il}]pirrolidina;

e seus sais.

25 Em outro aspecto, os compostos intermediários particulares da invenção incluem, por exemplo, um ou mais compostos intermediários de fórmula (III-Pg¹), selecionados de:

N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-

il]pirrolidina;

N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidina;

N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(3-cloropirazin-2-ila)isoxazol-5-

5 il]pirrolidina;

N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidina;

N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-

ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

10 N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidina;

N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidina;

N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(2-metilaminopirid-3-

15 ila)isoxazol-5-il]pirrolidina; e

N-(terc-butoxicarbonila)-S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-ila)isoxazol-

5-il}pirrolidina;

e seus sais.

20 Em outro aspecto, os compostos intermediários particulares da invenção incluem, por exemplo, um ou mais compostos intermediários de fórmula (III-Pg¹), selecionados de:

S-N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(2-cloropirid-3-ila)isoxazol-5-

il]pirrolidina;

S-N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(3-etilpirazin-2-ila)isoxazol-5-

25 il]pirrolidina;

S-N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(3-metilpirazin-2-ila)isoxazol-

5-il]pirrolidina;

S-N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(3-cloropirazin-2-ila)isoxazol-

5-il]pirrolidina;

S-N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

S-N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

5 S-N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(2-metilpirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

S-N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(2-cianopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina;

10 S-N-(terc-butoxicarbonila)-2-[3-(2-metilaminopirid-3-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina; e

S-N-(terc-butoxicarbonila)-S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-ila)isoxazol-5-il}pirrolidina;

e seus sais.

15 A atividade e seletividade dos compostos de acordo com a invenção podem ser determinadas utilizando-se um apropriado ensaio, como descrito, por exemplo, no WO 03/048133, e detalhado abaixo.

Ensaio Biológicos

Ensaio de IGF-1R Quinase

a) Clonagem, expressão e purificação de proteína

20 Uma molécula de DNA, codificando uma proteína de fusão contendo glutathione-S-transferase (GST), sítio de clivagem de proteína e domínio intracelular IGF-1R (aminoácidos 930-1367) e subsequentemente referida como GST-IGFR, foi construída e clonada dentro de pFastBac1 (Life Technologies Ltd, UK), utilizando-se técnicas de biologia molecular padrão

25 (Molecular Cloning-A Laboratory Manual, Segunda Edição 1989; Sambrook, Fritsch e Maniatis; Cold Spring Harbour Laboratory Press).

A produção de vírus recombinante foi realizada seguindo-se o protocolo do fabricante.

Resumidamente, o vetor pFastBac-1, contendo GST-IGFR, foi

transformado em células DH10Bac de *E. coli* contendo o genoma do baculovírus (DNA de bacmídeo) e via um evento de transformação dentro das células, uma região do vetor pFastBac contendo o gene de resistência à gentamicina e o cassete de expressão GST-IGFR, incluindo o promotor da poliedrina do baculovírus, foi transportado diretamente para dentro do DNA de bacmídeo. Por seleção de gentamicina, canamicina, tetraciclina e X-gal, as colônias brancas resultantes devem conter DNA de bacmídeo recombinante, codificando GST-IGFR. O DNA de bacmídeo foi extraído de uma cultura de pequena escala de diversas colônias brancas de BH10Bac e transfectado para dentro de células Sf21 de *Spodoptera frugiperda*, cultivadas em meio TC100 (Life Technologies Ltd., UK), contendo 10% de soro, usando-se reagente CellFECTIN (Life Technologies Ltd., UK) seguindo-se instruções do fabricante. As partículas de vírus foram cultivadas coletando-se o meio de cultura de célula 72 horas pós transfecção. 0,5 ml de meio foi usado para infectar 100 ml de cultura de suspensão de Sf21s, contendo 1×10^7 células/ml. O meio de cultura de célula foi cultivado 48 h pós infecção e o título do vírus determinado utilizando-se um procedimento de ensaio de placa padrão. Cargas de vírus foram usadas para infectar células Sf9 e “High 5” em uma multiplicidade de infecção (MOI) de 3, para verificar a expressão da GST-IGFR recombinante.

A proteína de GST-IGFR foi purificada por cromatografia de afinidade em Glutathiona-Sefarose, seguido por eluição com glutathiona. Resumidamente, as células foram lisadas em HEPES 50 mM pH 7,5 (Sigma, H3375), NaCl 200 mM (Sigma, S7653), coquetel Complete Protease Inhibitor (Roche, 1 873 580) e DTT 1 mM (Sigma, D9779), a seguir referido como tampão de lise. O sobrenadante de lisado purificado foi carregado através de uma coluna de cromatografia guarneceida com Glutathiona Sefarose (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd.). Os contaminantes foram lavados da matriz com tampão de lise, até a

absorvência UV a 280 nm retornasse para a linha de referência. A eluição foi realizada com tampão de lise contendo glutathione reduzida 20 mM (Sigma, D2804) e as frações contendo a proteína de fusão GST foram reunidas e dialisadas em um tampão contendo glicerol, compreendendo 50 mM HEPES, pH 7,5, 200 mM NaCl, 10% glicerol (v/v), 3 mM glutathione reduzida e 1 mM DTT.

b) Ensaio de atividade de quinase

A atividade da enzima purificada foi medida por fosforilação de um peptídeo poli GluAlaTyr (EAY) sintético 6:3:1 (Sigma-Aldrich Company Ltd., UK, P3899), empregando-se um sistema de detecção ELISA em um formato de 96 poços.

b.i) Reagentes usados

Soluções de carga

200 mM	HEPES, pH 7.4	armazenado a 4 °C	(Sigma, H3375)
15 1M	DTT	armazenado a -20°C	(Sigma, D9779)
100mM	Na ₃ VO ₄	armazenado a 4 °C	(Sigma, S6508)
1M	MnCl ₂	armazenado a 4°C	(Sigma, M3634)
1mM	ATP	armazenado a -20°C	(Sigma, A3377)
Puro	Triton X-100	armaz. t. amb.	(Sigma, T9284)
20 10 mg/ ml	BSA	armazenado a 4 °C	(Sigma, A7888)

Solução Enzimática

Proteína de fusão de GST-IGF-IR a 75 ng/ ml e, 100 mM HEPES, pH 7,4, 5 mM DTT, 0,25 mM Na₃VO₄, 0.25% Triton X-100, 0,25 mg/ ml BSA, recentemente preparada.

25 Solução de co-fator

100 mM HEPES, pH 7.4, 60 mM MnCl₂, 5 mM ATP.

Substrato poli EAY

Substrato Sigma poli (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (P3899). Produzido até 1 mg/ ml em PBS e armazenado a -20 °C.

Placas de ensaio

Imunoplasacas com 96 poços Nunc Maxisorp (Life Technologies Ltd., UK).

Anticorpos

- 5 Anticorpo de anti-fosfotirosina, monoclonal de Upstate Biotechnology Inc., NY, USA (UBI 05-321). Diluir 3 µl em 11 ml PBS/T + 0,5% BSA por placa de ensaio.

- Anticorpo secundário conjugado-HRP de IgG anti-camundongo-carneiro da Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd. (NXA931).
10 Diluir 20 µl de carga dentro de 11 ml PBS/T + 0,5% BSA por placa de ensaio.

Solução TMB

- Dissolver um tablete de TMB de 1 mg (Sigma T5525) dentro de 1 ml de DMSO (Sigma, D8779) no escuro por 1 hora em temperatura ambiente. Adicionar esta solução a 9 ml de tampão de citrato de fosfato 50 mM recentemente preparado pH 5,0 + 0,03% de perborato de sódio [1 cápsula de tampão (Sigma P4922) por 100 ml de água destilada].
15

A solução de parada é 1M H₂SO₄ (Fisher Scientific UK. Cat. No. S/9200/PB08).

Composto de Teste

- 20 Dissolver em DMSO a 10 mM, em seguida diluir em água destilada para fornecer uma faixa de 200 a 0,0026 µM em 1 – 2% DMSO de concentração final no poço de ensaio.

b.ii) Protocolo de ensaio

- 25 O substrato poli EAY foi diluído em 1 µg/ ml em PBS e então administrado em uma quantidade de 100 µl por poço dentro de uma placa de 96 poços. A placa foi selada e incubada durante a noite a 4 °C. Solução de poli EAY em excesso foi descartada e a placa foi lavada (2x PBS/T; 250 µl PBS por poço), secada com mata-borrão entre lavagens. A placa foi então lavada novamente (1x 50mM HEPES, pH 7,4; 250 µl por poço) e secada com

mata-borrão (isto é importante a fim de remover níveis de fosfato de fundo). 10 µl de solução do composto de teste foram adicionados com 40 µl de solução de quinase em cada poço. Em seguida, 50 µl de solução de co-fator foram adicionados em cada poço e a placa foi incubada por 60 minutos em temperatura ambiente.

A placa foi esvaziada (isto é, o conteúdo foi descartado) e foi lavada duas vezes com PBS/T (250 µl por poço), secando-se com mata-borrão entre cada lavagem. 10 µl de anticorpo anti-fosfotirosina diluído foram adicionados por poço e a placa foi incubada por 60 minutos em temperatura ambiente.

A placa foi novamente esvaziada e lavada duas vezes com PBS/T (250 µl por poço), secando-se com mata-borrão entre cada lavagem. 100 µl de anticorpo igG anti-camundongo-carneiro diluído foram adicionados por poço e a placa foi deixada por 60 minutos em temperatura ambiente. O conteúdo foi descartado e a placa lavada duas vezes com PBS/T (250 µl por poço), secando-se entre cada lavagem. 100 µl de solução de TMB foram adicionados por poço e a placa foi incubada por 5 – 10 minutos em temperatura ambiente (a solução tornou-se azul na presença de peroxidase de rábano silvestre).

A reação foi parada com 50 µl de H₂SO₄ por poço (transforma a solução azul em amarela) e a placa foi lida a 450 nm em leitora de placa VErSamax (Molecular Devices Corporation, CA, USA) ou similar.

Os compostos dos Exemplos foram constatados terem uma IC₅₀ no teste acima de menos do que 100 µM.

c) Inibição de proliferação de células estimuladas-IGF

A construção de fibroblastos de murinos (NIH3T3), superexpressando receptor IGF-1 humano, foi descrita por Lammers et al. (EMBO J, 8, 1369 – 1375, 1989). Estas células apresentam uma resposta proliferativa para IGF-1 que pode ser medida por incorporação de BrdU

dentro DNA recentemente sintetizado. A potência do composto foi determinada como causando inibição da proliferação estimulada-IGF no seguinte ensaio:

c.i) Reagentes usados

- 5 Proliferação de Células ELISA, BrdU (colorimétrico) [Boehringer Mannheim (Diagnostics and Biochemicals) Ltd., UK, Cat. no. 1 647 229].
DMEM, FCS, Glutamina, HBSS (todos da Life Technologies Ltd., UK).
FBS Extraído Carvão Vegetal/Dextrano (HyClone SH30068.02, Perbio Science UK Ltd).
- 10 BSA (Sigma, A7888).
IGF-1 recombinante humano Animal/grau médio (GroPep Limited ABN 78 008 176 298, Australia. Cat No. IU 100).

Preparação e Armazenagem de IGF

100 µg de IGF liofilizado foram reconstituídos em 100 µl de HCl 10mM.

- 15 Adicionar 400 µl de 1 mg/ ml BSA em PBS
25 µl de alíquotas @ 200 µg/ ml IGF-1
Armazenado a -20 °C.

Para Ensaio:

- 20 10 µl de IGF carga + 12,5 ml de meio de crescimento para
fornecer carga 8X de 160 ng/ ml.

Meio de crescimento completo

DMEM, 10% FCS, 2mM glutamina.

Meio de Inanição

- 25 DMEM, 1% FCS extraído carvão vegetal/dextrano, 2mM
glutamina.

Composto de Teste

Os compostos são inicialmente dissolvidos em DMSO a 10 mM, seguido por diluições em DMEM + 1% FCS + glutamina, pra fornecer uma faixa de 100 a 0,045 µM em uma concentração final de 1 – 0,00045%

DMSO em poço de ensaio.

c.ii) Protocolo de ensaio

Dia 1

5 Células NIH3T3/IGFR crescendo exponencialmente foram colhidas e semeadas em meio de crescimento completo dentro de uma placa de grau de cultura de tecido de 96 poços com fundo chato (Costar 3525) a $1,2 \times 10^4$ células por poço em um volume de 100 μ l.

Dia 2

10 O meio de crescimento foi cuidadosamente removido de cada poço, empregando-se uma pipeta de multi-canais. Os poços foram cuidadosamente enxaguados três vezes com 200 μ l com HBSS. 100 μ l de meio de inanição foram adicionados a cada poço e a placa foi reincubada por 24 horas.

Dia 3

15 50 μ l de um concentrado 4X do composto de teste foram adicionados em poços apropriados. As células foram incubadas por 30 minutos com somente composto, antes da adição de IGF. Para as células tratadas com IGF, um volume apropriado (isto é, 25 μ l) de meio de inanição foi adicionado para produzir um volume final por poço de até 200 μ l, seguido
20 por 25 μ l de IGF-1 a 160 ng/ ml (para fornecer uma concentração final de 20 ng/ ml). As células de controle não-estimuladas com IGF também tinham um volume apropriado (isto é 50 μ l) de meio de inanição adicionado para produzir o volume final por poço de até 20 μ l. A placa foi reincubada por 20 horas.

Dia 4

25 A incorporação de BrdU nas células (após um período de incorporação de 4h) foi avaliada usando-se BrdU Cell Proliferation Elisa de acordo com o protocolo do fabricante.

Os compostos dos Exemplos foram constatados terem uma

IC₅₀ no teste acima menor do que 50 µM.

d) Mecanismo de Ensaio de Ação

A inibição da transdução de sinal mediada por IGF-IR foi determinada medindo-se mudanças na fosforilação de IGF-IR, Akt e MAPK (ERK1 e 2), em resposta a estímulo IGF-I de células MCF-7 (ATCC No. HTB-22). Uma medida da seletividade foi fornecida pelo efeito da fosforilação MAPK, em resposta a EGF da mesma linhagem de célula.

d.i) Reagentes Usados

Meio RPMI 1640, meio RPMI 1640 sem Phenol Red, FCS, Glutamina (todos da Life Technologies Ltd., UK).

Carvão vegetal/FBS Despojado de Dextrana (HyClone SH30068.02, Perbio Science UK Ltd.).

SDS (Sigma, L4390)

2-mercaptoetanol (Sigma, M6250).

Azul de bromofenol (Sigma, B5525).

Ponceau S (Sigma, P3504).

Tri base (base TRIZMATM, Sigma, T1503).

Glicina (Sigma, G7403).

Metanol (Fisher Scientific UK. Cat. No. M/3950/21).

Leite em pó seco (MarvelTM, Premier Brands UK Ltd.)

IGF-1 recombinante humano grau Animal/meio (GroPep Limited ABN 78 008 176 198, Australia. Cat. No. IU 100).

EGF recombinante humano (Promega Corporation, WI, USA. Cat. No. G5021).

Meio de crescimento completo

RPMI 1640, 10% FCS, 2 mM glutamina

Meio de Inanição

Meio RPMI1640 sem Phenol Red, 1% FCS despojado carvão vegetal/dextrana, 2 mM glutamina.

Composto de Teste

Os compostos foram inicialmente dissolvidos em DMSO a 10 mM, seguido por diluições em meio RPMI 1640, sem Phenol Red + 1% FCS + 2 mM glutamina, para fornecer uma faixa de 100 a 0,045 μ M em concentração final de DMSO de 1- 0,00045% em poço de ensaio.

Tampão de Laemmli x2:

100 mM Tris-HCl pH6,8, 20% glicerol, 4% SDS.

Tampão de amostra x4:

200 mM 2-mercaptoetano, 0,2% azul de bromofenol em água destilada.

Anticorpos Primários

IGF-1R β anti-humano de coelho (Santa Cruz Biotechnology Inc., USA, Cat. No. sc-713), anti-insulina de coelho/IGF-1R [pYpY^{1162/1163}] Dual Phosphospecific (BioSource International Inc., CA, USA. Cat No. 44-8041).

Anti-PKB α /Akt de camundongo (Transduction Laboratories, KY, USA. Cat. No. P67220) anti-Fosfo-Akt de Coelho (Ser473) (Cell Signalling Technology Inc., MA, USA, Cat. No. #9271).

anti-p44/p42 de coelho MAP quinase (Cell Signalling Technology Inc., MA, USA, Cat. No. #9102).

Anti-fosfo p44/p42 de coelho MAP quinase (Cell Signalling Technology Inc., MA, USA, Cat. No. #9101).

Anti-clone actina AC-40 de camundongo (Sigma-Aldrich Company Ltd., UK, A4700).

Diluições de anticorpos

Anticorpo	Diluição em PBST	Anticorpo Secundário em PBST
IGFR	1:200 com 5% leite	Anti-coelho com 5% leite
Fosfo-IGFR	1:1000 com 5% leite	Anti-coelho com 5% leite
Akt	1:1000 com 5% leite	Anti-camundongo com 5% leite
Fosfo Akt	1:1000 com 5% leite	Anti-coelho com 5% leite
MAPK	1:1000 com 5% leite	Anti-coelho com 5% leite
Fosfo-MAPK	1:1000 com 5% leite	Anti-coelho com 5% leite
Actina	1:1000 com 5% leite	Anti-camundongo com 5% leite

Anticorpos Secundários

Anti-coelho de cabra, ligado HRP (Cell Signalling Technology Inc., MA, USA, Cat. No. #7074).

Anti-camundongo de carneiro conjugado-HRP (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd. Cat. No. NXA931).

5 Anti-coelho diluído para 1:2000 em PBST + 5% leite.

Anti-camundongo diluído para 1:5000 em PBST + 5% leite.

d.ii) Protocolo de Ensaio

Tratamento de célula

10 Células MCF-7 foram revestidas em uma placa de 24 poços a 1×10^5 células/poço em 1 ml de meio de crescimento completo. A placa foi incubada por 24 horas, para permitir que as células se precipitassem. O meio foi removido e a placa foi lavada suavemente 3 vezes com PBS 2 ml/poço. 1 ml de meio de inanição foi adicionado em cada poço e a placa foi incubada por 24 horas para matar de fome com soro as células.

15 Em seguida 25 μ l de cada diluição de composto foram adicionados e as células e composto foram incubados por 30 minutos a 37 °C. Após 30 minutos, a incubação do composto, 25 μ l de IGF (para 20 ng/ ml concentração final) ou EGF (para 0,1 ng/ ml concentração final) foram adicionados em cada poço como apropriado e as células incubadas com IGF
20 ou EGF por 5 minutos a 37 °C. O meio foi removido (por pipetagem) e então 100 μ l de tampão Laemmli 2x foram adicionados. As placas foram armazenadas a 4 °C, até as células serem colhidas (a colheita deve ocorrer dentro de 2 horas em seguida à adição de tampão de Laemmli nas células).

25 Para colher as células, foi usada uma pipeta para repetidamente puxar e expelir a mistura de tampão Laemmli/células e transferir para dentro de um tubo Eppendorf de 1,5 ml. Os lisados de célula colhidos foram mantidos a -20 °C até necessários. A concentração de proteína de cada lisado pôde ser determinada usando-se o kit de ensaio de proteína DC (Bio-Rad Laboratories, USA, de acordo com instruções do fabricante).

Técnica de Western blot

Amostras de célula foram produzidas com tampão de amostra 4x, seringados com uma agulha calibre 21 e ebulidas por 5 minutos. As amostras foram carregadas em iguais volumes e uma graduação de peso molecular em 4-12% Bis-Tris géis (Invitrogen BV, Países Baixos) e os géis foram passados em um aparelho Xcell *SureLock*TM Mini-Cell (Invitrogen) com as soluções providas e de acordo com instruções do fabricante. Os géis foram tingidos em membrana Hybond C ExtraTM (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd.) por 1 hora a 30 volts no aparelho Xcell *SureLock*TM Mini-Cell, empregando-se um tampão de transferência Western. As membranas manchadas foram tingidas com 0,1% Ponceau S, para visualizar as proteínas transferidas e então cortadas em tiras horizontalmente para múltiplas incubações anticorpo, de acordo com os padrões de peso molecular. Tiras separadas foram usadas para detecção de IGF-1R, Akt, MAPK e controle de actina.

As membranas foram bloqueadas por 1 hora em temperatura ambiente em PBST + 5% de solução de leite. As membranas foram então colocadas dentro de uma solução anticorpo primária de 3 ml em 4 placas de poço e as placas foram incubadas durante a noite a 4 °C. As membranas foram lavadas em 5 ml PBST, 3 vezes por 5 minutos cada lavagem. A solução anticorpo secundária conjugada HRP foi preparada e 5 ml foram adicionados por membrana. As membranas foram incubadas por 1 hora em temperatura ambiente com agitação. As membranas foram lavadas em 5 ml PBST, 3 vezes por 5 minutos cada lavagem. A solução de ECL (SuperSignal ECL, Pierce, Perbio Science UK Ltd.) foi preparada e incubada com as membranas por 1 minuto (de acordo com instruções do fabricante), seguido por exposição a película sensível à luz e revelação.

Os compostos dos Exemplos foram constatados terem uma IC₅₀ no teste acima menor do que 20 µm.

Como exemplo, a seguinte Tabela ilustra a atividade de compostos representativos de acordo com a invenção. A coluna 2 da Tabela mostra dados IC₅₀ do Teste (c) descritos acima para a inibição de proliferação estimulada por IGF em fibroblastos de murinos (NIH3T3) super-expressando o receptor IGF-1 humano.

Número Exemplo	IC ₅₀ (μM) – Teste (c)
1	0,040
3	0,006
7	0,004

Verificou-se que os compostos da presente invenção possuem propriedades anti-proliferativas, tais como propriedades anti-câncer, que se acredita originarem-se de sua atividade inibidora de tirosina quinase de IGF-1R. Além disso, certos compostos de acordo com a presente invenção possuem substancialmente melhor potência contra a tirosina quinase de IGF-1R do que contra outras enzimas de tirosina quinases. Tais compostos possuem suficiente potência contra a tirosina quinase de IGF-15 que eles podem ser usados em uma quantidade suficiente para inibir a tirosina quinase, enquanto demonstrando pouca ou significativamente mais baixa atividade contra outras tirosina quinases. Tais compostos são prováveis serem úteis para o tratamento eficaz de, por exemplo, tumores acionados por IGF-1R.

Desta maneira, espera-se que os compostos da presente invenção sejam úteis no tratamento de doenças ou condições médicas mediadas somente ou em parte pela tirosina quinase de IGF-1R, isto é, os compostos podem ser usados para produzir um efeito modulador ou inibidor da tirosina quinase de IGF-1R em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento. Assim, os compostos da presente invenção fornecem um método para o tratamento de células malignas, caracterizado por modulação ou inibição da tirosina quinase de IGF-1R. Particularmente, os compostos da presente invenção podem ser usados para produzir um efeito anti-proliferativo e/ou pró-apoptótico e/ou anti-invasivo, mediados somente ou em parte pela modulação ou inibição da tirosina quinase de IGF-1R.

Particularmente, espera-se que os compostos da presente invenção sejam úteis na prevenção ou tratamento daqueles tumores que são sensíveis à modulação ou inibição da tirosina quinase de IGF-1R que está envolvida nas etapas de transdução de sinal que acionam a proliferação e sobrevivência destas células tumorais. Por conseguinte, espera-se que os compostos da presente invenção sejam úteis no tratamento e/ou prevenção de numerosas doenças/condições proliferativas e hiperproliferativas, exemplos das quais incluem os seguintes cânceres:

(1) carcinoma, incluindo aquele da bexiga, cérebro, mama, cólon, rins, fígado, pulmão, ovário, pâncreas, próstata, estômago, cerviz, cólon, tiróide e pele;

(2) tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide, incluindo leucemia linfocítica aguda, linfoma de célula B e linfoma de Burketts;

(3) tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemias mielógenas agudas e crônicas, leucemia promielocítica e mieloma múltiplo;

(4) tumores de origem mesenquimal, incluindo fibrossarcoma e rabdomiossarcoma; e

(5) outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma e glioma.

Espera-se que os compostos da presente invenção sejam especialmente úteis no tratamento de tumores da mama, cólon e próstata e no tratamento de mieloma múltiplo.

De acordo com este aspecto da invenção, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como um medicamento.

Assim, de acordo com este aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido aqui antes, na manufatura de um medicamento para

uso na produção de um efeito anti-proliferativo em um animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com mais uma característica deste aspecto da invenção, é fornecido um método para produzir um efeito anti-proliferativo em um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como aqui antes definido.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso na produção de um efeito anti-proliferativo em um animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido aqui antes, na manufatura de um medicamento para uso na produção de um efeito anti-proliferativo, efeito este sendo produzido somente ou em parte inibindo-se a tirosina quinase de IGF-1R em um animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com mais uma característica deste aspecto da invenção, é fornecido um método para produzir um efeito anti-proliferativo, efeito este sendo produzido somente ou em parte pela inibição da tirosina quinase de IGF-1R em um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como aqui antes definido.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso na produção de um efeito anti-proliferativo, efeito este sendo produzido somente ou em parte pela inibição da tirosina quinase de IGF-1R

em um animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido aqui antes, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença ou condição médica (por exemplo, um 5 câncer como aqui mencionado) mediada somente ou em parte pela tirosina quinase de IGF-1R

De acordo com mais uma característica deste aspecto da invenção é provido um método para tratar uma doença ou condição médica 10 (por exemplo um câncer como mencionado aqui) mediada somente ou em parte pela tirosina quinase de IGF-1R em um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento, que

compreende administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do 15 mesmo, como definido aqui antes.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença ou condição médica (por exemplo, um 20 câncer como mencionado aqui) mediada somente ou em parte pela tirosina quinase de IGF-1R.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma doença ou condição médica (por 25 exemplo, um câncer como mencionado aqui) mediada somente ou em parte pela tirosina quinase de IGF-1R.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido aqui antes, na fabricação de um medicamento para uso na prevenção ou tratamento daqueles tumores que são sensíveis à inibição

da tirosina quinase de IGF-1R envolvida nas etapas de transdução de sinal, que resultam na proliferação de células tumorais.

De acordo com mais uma característica deste aspecto da invenção, é provido um Método para a prevenção ou tratamento de tumores que são sensíveis à inibição da tirosina quinase de IGF-1R, envolvida nas etapas de transdução de sinal que resultam na proliferação e/ou sobrevivência de células tumorais em um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido aqui antes.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso na prevenção ou tratamento daqueles tumores que são sensíveis à inibição da tirosina quinase de IGF-1R, envolvida nas etapas de transdução de sinal, que resultam na proliferação e/ou sobrevivência das células tumorais.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido aqui antes, na manufatura de um medicamento para uso no fornecimento de um efeito inibidor da tirosina quinase de IGF-1R.

De acordo com mais uma característica deste aspecto da invenção, é fornecido um método para prover um efeito inibidor da tirosina quinase de IGF-1R em um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido aqui antes.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é provido um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no fornecimento de um efeito inibidor da tirosina quinase de IGF-1R.

De acordo com mais um aspecto da presente invenção, é provido o uso de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido aqui antes na manufatura de um medicamento para uso no tratamento de um câncer, por exemplo, um câncer
5 selecionado de leucemia, mieloma múltiplo, linfoma, duto biliar, osso, bexiga, cérebro/CNS, mama, colo-retal, cervical, endometrial, gástrico, cabeça e pescoço, hepático, pulmão, músculo, neuronal, esofágico, ovariano, pancreático, membranas pleural/peritoneal, próstata, renal, pele, testicular, tiróide, uterino e vulvar.

De acordo com mais uma característica deste aspecto da invenção, é provido um método para tratar um câncer, por exemplo, um
10 câncer selecionado de leucemia, mieloma múltiplo, linfoma, duto biliar, osso, bexiga, cérebro/CNS, mama, colo-retal, cervical, endometrial, gástrico, cabeça e pescoço, hepático, pulmão, músculo, neuronal, esofágico, ovariano,
15 pancreático, membranas pleural/peritoneal, próstata, renal, pele, testicular, tiróide, uterino e vulvar em um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido aqui antes.

De acordo com mais um aspecto da invenção, é provido um
20 composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de um câncer, por exemplo, um câncer selecionado de leucemia, mieloma múltiplo, linfoma, duto biliar, osso, bexiga, cérebro/CNS, mama, colo-retal, cervical, endometrial, gástrico, cabeça e pescoço, hepático,
25 pulmão, músculo, neuronal, esofágico, ovariano, pancreático, membranas pleural/peritoneal, próstata, renal, pele, testicular, tiróide, uterino e vulvar.

Como mencionado acima, o tamanho da dose requerida para o tratamento terapêutico ou profilático de uma doença particular necessariamente será variado, dependendo, entre outras coisas, do hospedeiro

tratado, da rota de administração e da severidade da doença sendo tratada.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de um pró-medicação, pelo qual queremos significar um composto que é decomposto em um animal de sangue quente, tal como o homem, para liberar o composto da presente invenção. Um pró-medicação pode ser formado quando o composto da presente invenção contiver um grupo ou substituinte adequado, a que um grupo modificador de propriedade possa ser ligado. Exemplos de pró-medicações incluem derivados de éster cliváveis in vivo, que podem ser formados em um grupo ácido carboxílico ou hidróxi de um composto de Fórmula (I).

Desta maneira, a presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula (I) como definidos aqui antes, quando tornados disponíveis por síntese orgânica e quando tornados disponíveis dentro do corpo humano ou animal, por meio de clivagem de um seu pró-medicação. Por conseguinte, a presente invenção inclui aqueles compostos de fórmula (I) que são produzidos por meios sintéticos orgânicos e também tais compostos que são produzidos no corpo humano ou animal por meio de metabolismo de um composto precursor, isto é um composto de Fórmula (I) pode ser um composto produzido sinteticamente ou um composto produzido metabolicamente.

Um pró-medicação farmacologicamente aceitável adequado de um composto de Fórmula (I) é um que é baseado em julgamento médico razoável como sendo adequado para administração ao corpo humano ou animal, sem indesejáveis atividades farmacológicas e sem indevida toxicidade.

Várias formas de pró-medicação foram descritas, por exemplo, nos seguintes documentos:

a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309 a 396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier,

1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", editado por H. Bundgaard, p. 113 a 191 (1991);

5 d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1 a 38 (1992); e

e) H. Bundgaard, et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988).

10 Os compostos de Fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser usados sozinhos mas geralmente serão administrados na forma de uma composição farmacêutica, em que o composto/sal de fórmula (I) (ingrediente ativo) é em associação com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

15 Assim, a presente invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como aqui antes definido, em associação com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

20 As composições da presente invenção podem ser em uma forma adequada para uso oral (por exemplo, como tabletes, pastilhas, cápsulas duras ou macias, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou grânulos dispersáveis, xaropes ou elixires), para uso tópico (por exemplo, como cremes, pomadas, géis ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo, como um pó finamente dividido ou

25 um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo, como um pó finamente dividido) ou para administração parenteral (por exemplo, como uma solução aquosa ou oleosa estéril para dosagem subcutânea, intramuscular ou como um supositório para dosagem retal).

As composições da presente invenção podem ser obtidas por

procedimentos convencionais, utilizando-se excipientes farmacêuticos convencionais, bem conhecidos na arte. Assim, as composições destinadas para uso oral podem conter, por exemplo, um ou mais agentes colorantes, adoçantes, aromatizantes e/ou preservativos.

5 A invenção fornece ainda um processo para a preparação de uma composição farmacêutica da invenção, que compreende misturar um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como aqui antes definido, com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

10 A quantidade de um ingrediente ativo que é combinado com um ou mais excipientes para produzir uma única forma de dosagem necessariamente variará, dependendo do hospedeiro tratado e da via de administração particular. Por exemplo, uma formulação destinada para administração oral a humanos geralmente conterà, por exemplo, de 0,5 mg a
15 0,5 g de agente ativo (mais adequadamente de 0,5 a 100 mg, por exemplo, de 1 a 30 mg) composto com uma apropriada e conveniente quantidade de excipientes, que podem variar de cerca de 5 a cerca de 98 % em peso da composição total.

 O tamanho da dose para fins terapêuticos ou profiláticos de um
20 composto de Fórmula (I) naturalmente variará de acordo com a natureza e severidade das condições, a idade e sexo do animal ou paciente e da via de administração, de acordo com princípios da medicina bem conhecidos.

 Em uso, um composto de Fórmula (I) para fins terapêuticos ou profiláticos geralmente será administrado de modo que uma dose diária na
25 faixa, por exemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal seja recebida, dada, se necessário, em doses divididas. Em geral, doses menores serão administradas quando uma via parenteral for aplicada. Assim, por exemplo, para administração intravenosa, uma dose na faixa de, por exemplo, 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal geralmente será usada. Similarmente, para

administração por inalação, uma dose na faixa de, por exemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal será usada. A administração oral é entretanto preferida, particularmente na forma de tablete. Tipicamente, as formas de dosagem unitária conterão cerca de 0,5 mg a 0,5 g de um composto da presente invenção.

O tratamento anti-proliferativo definido aqui antes pode ser aplicado como uma única terapia ou pode envolver, além dos compostos da invenção, cirurgia, radioterapia ou quimioterapia convencionais. Tal quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de um agente anti-tumor:

(i) outros medicamentos antiproliferativos/antineoplásticos e suas combinações, como usado em oncologia médica, tais como agentes alquilantes (por exemplo, cis-platina, oxaliplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mustarda nitrogenada, melfalano, clorambucila, bussulfano, temozolamida e nitrosouréias); antimetabólitos (por exemplo, gencitabina e antifolatos, tais como fluoropirimidinas como 5-fluorouracila e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina, arabinosida e hidroxiuréia); antibióticos antitumor (por exemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina e taxóides como taxol e taxotere e inibidores de topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas como etoposida e teniposida, ansacrina, topotecan e canptotecina);

(ii) agentes citostáticos, tais como antiestrogênios (por exemplo, tamoxifeno, fulvestrante, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), antiandrógenos (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorelina e buserrelina), progestogênios

(por exemplo, acetato de megestrol), inibidores da aromatase (por exemplo, anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores de 5 α -redutase, tal como finasterida;

(iii) agentes anti-invasão (por exemplo, inibidores da família da c-Src quinase como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-ila)etóxi]-5-tetraidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Pedido de Patente Internacional WO 01/94341) e N-(2-cloro-6-metilfenila)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), e inibidores da metaloproteinase como marimastat, inibidores da função receptora do ativador do plasminogênio da uroquinase ou anticorpos para Heparanase);

(iv) inibidores da função de fator de crescimento: por exemplo, tais inibidores incluem anticorpos do fator de crescimento e anticorpos do receptor do fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM] e cetuximab anticorpo anti-erbB1 [Erbix, C225]); tais inibidores também incluem inibidores da tirosina quinase, por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, inibidores da tirosina quinase da família EGFR, tais como N-(3-cloro-4-fluorofenila)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD 1839), N-(3-etinilfenila)-6,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenila)-7-(3-morfolinopropóxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inibidores da tirosina quinase erbB2, tais como lapatinib, inibidores da família do fator de crescimento derivado de plaquetas, tais como imatinib, inibidores da serina/treonina quinases (por exemplo, inibidores da sinalização de Ras/Raf, tais como inibidores da farnesil transferase, por exemplo sorafenib (BAI 43-9006)), inibidores da sinalização celular através de MEK e /ou AKT quinases, inibidores da família do fator de crescimento de hepatócitos, inibidores de c-

kit, inibidores da abl quinase, inibidores da do receptor IGF (fator de crescimento semelhante à insulina); inibidores da aurora quinase (por exemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 e AX39459) e inibidores da quinase dependente da ciclina, tais como

5 inibidores CDK2 e/ou CDK4;

(v) agentes antiangiogênicos, tais como aqueles que inibem os efeitos do fator de crescimento endotelial vascular [por exemplo, o anticorpo do fator de crescimento das células endoteliais anti-vascular bevacizumab (AvastinTM) e inibidores da tirosina quinase do receptor de VEGF, tais como

10 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metóxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)quinazolina (ZD6474; Exemplo 2 dentro do WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-ilóxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi) quinazolina (AZD2171; Exemplo 240 dentro do WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) e SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), compostos tais como

15 aqueles descritos nos Pedidos de Patente Internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354 e compostos que funcionam por outros mecanismos (por exemplo linomida, inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$ e angioestatinas)];

(vi) agentes de avaria vascular, tais como Combretastina A4 e

20 compostos descritos nos Pedidos de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) terapias anti-sentido, por exemplo, aquelas que são dirigidas aos alvos listados acima, tais como ISIS 2503, um anti-sentido anti-ras;

25 (viii) abordagens de terapia genética, incluindo, por exemplo, abordagens para substituir genes tais como aberrante p53 ou aberrante BRCA1 ou BRCA2, abordagens GDEPT (terapia pró-medimento enzimática direcionada a gene), tais como aquelas utilizando citosina desaminase, timidina quinase ou uma enzima de nitrorredutase bacteriana e

abordagens para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia, tais como terapia genética de resistência multi-medicação; e

(ix) abordagens de imunoterapia, incluindo, por exemplo, abordagens ex-vivo e in-vivo, para aumentar a imunogenicidade das células tumorais do paciente, tais como transfecção com citocinas, tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator de estímulo de colônia de granulócito-macrófago, abordagens para diminuir a anergia das células-T, abordagens utilizando células imune transfectadas, tais como células dendríticas transfectadas com citocina, abordagens utilizando linhagens de células tumorais transfectadas por citocina e abordagens utilizando anticorpos anti-idiotípicos.

Tal tratamento conjunto pode ser conseguido por meio da dosagem simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. Tal combinação de produtos empregam os compostos da presente invenção dentro da faixa de dosagem descrita aqui antes e o outro agente farmacologicamente ativo dentro de sua faixa de dosagem aprovada.

De acordo com este aspecto da invenção, é provido um produto farmacêutico compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como aqui definido antes e um agente anti-tumor adicional, como definido aqui antes, para o tratamento conjunto do câncer.

Embora os compostos de Fórmula (I) sejam principalmente de valor como agentes terapêuticos para uso em animais de sangue quente (incluindo o homem), eles são também utilizáveis sempre que é necessário para inibir os efeitos das tirosinas quinases de IGF-1R. Assim, eles são úteis como padrões farmacológicos para uso no desenvolvimento de novos testes biológicos e na pesquisa de novos agentes farmacológicos.

Exemplos

A invenção será agora ainda descrita com referência aos seguintes exemplos ilustrativos, em que, a menos que de outro modo citado:

(i) as temperaturas são dadas em graus Celsius (°C); as operações foram realizadas em temperatura ambiente, isto é, uma temperatura na faixa de 18 a 25 °C;

(ii) as soluções orgânicas foram secadas através de sulfato de magnésio; a evaporação do solvente foi realizada utilizando-se um evaporador rotativo sob pressão reduzida (600 – 4000 Pascais; 4,5 – 30 mmHg), com uma temperatura de banho de até 60 °C;

(iii) cromatografia significa cromatografia flash em gel de sílica; a cromatografia de camada delgada foi realizada em placas de gel de sílica;

(iv) em geral, o curso das reações foi seguido por TLC e os tempos de reação são dados somente para ilustração;

(v) os produtos finais tiveram satisfatórios espectros de ressonância magnética nuclear protônica e/ou dados espectrais de massa;

(vi) as produções são dadas para ilustração somente e não são necessariamente aquelas que podem ser obtidas por desenvolvimento diligente de processo; as preparações foram repetidas se mais material fosse necessário;

(vii) quando dados, os dados NMR são na forma de valores delta para os principais prótons diagnósticos, fornecidos em partes por milhão (ppm) em relação a tetrametilsilano (TMS) como um padrão interno, determinado a 300 MHz, em DMSO-d₆, exceto se de outro modo indicado. As seguintes abreviações foram usadas: s, singlete; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete; br, amplo. Onde os espectros NMR são amplos (devido a rotação impedida ou lenta troca de prótons), os espectros de NMR foram obtidos a 100 °C;

(viii) os símbolos químicos têm seus significados usuais; as unidades SI e símbolos são usados;

(ix) as relações de solventes são dadas em termos de volume:volume (v/v); e

5 (x) os espectros de massa foram obtidos com uma energia de elétrons de 70 elétron-volts no modo de ionização química (CI), utilizando-se uma sonda de exposição direta; onde indicado, a ionização foi realizada por impacto eletrônico (EI), bombardeamento atômico rápido (FAB) ou eletropulverização (ESP); valores para m/z são fornecidos; genericamente,
10 somente íons que indicam a massa precursora são informados; e, exceto se de outro modo citado, o íon de massa citado é $(MH)^+$;

(xi) as seguintes abreviações foram usadas:

	THF	tetraidrofurano;
	EtOAc	acetato de etila;
15	DCM	diclorometano;
	DMSO	dimetilsulfóxido;
	DIPEA	diisopropiletilamina;
	NMP	N-metilpirrolid-2-on;
	tBuOH	terc-butil álcool;
20	TFA	ácido trifluoroacético;
	DMF	N,N-dimetilformamida; e
	DMA	N,N-dimetilacetamida.

Exemplo 1

25 **S-2-[2-{3-(3-Etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Uma mistura de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (66 mg, 0,29 mmol), S-2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina (92 mg, 0,35 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (101 μ l, 0,58 mmol) em dioxano (4 ml) foi aquecida a 150 °C por uma hora sob irradiação

de microondas. A mistura foi permitida esfriar, os voláteis removidos por evaporação e o resíduo purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluindo com amônia metanólica 2M/DCM (0:100 aumentando em polaridade para 10:90). O produto purificado foi triturado com dietiléter para
 5 fornecer o composto do título (20 mg, 15%) como um creme sólido; Espectro de NMR (DMSO-D₆ + d₄-ácido acético a 100°C) 1,30 (t, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 2H), 4,45 (q, 2H), 5,45 (dd, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 8,25 (m, 2H); Espectro de Massa 448 [MH]⁺.

10 O material de partida 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina foi preparado como segue:

Carbonato de sódio sólido (1,2 g, 11,3 mmol) foi adicionado a uma solução de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (1,7 g, 10,3 mmol) e 5-amino-3-metil-1H-pirazol (1,0 g, 10,3 mmol) em etanol seco (50 ml) e a mistura
 15 aquecida e agitada a 42 °C por 3 dias. A mistura foi permitida esfriar, o material insolúvel foi removido por filtragem e a almofada de filtro lavada com etanol (10 ml). Os voláteis foram removidos do filtrado por evaporação, mantendo a temperatura do banho abaixo de 40 °C. O resíduo foi imediatamente purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com
 20 metanol/DCM (5:95 aumentando em polaridade para 20:80) para fornecer 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (758 mg, 33%) como um sólido branco; Espectro de NMR (CDCl₃) 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 5,88 (br s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 8,80 (br s, 1H); Espectro de Massa 224 [MH]⁺.

25 O material de partida S-2-[3-(3-etoxipirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina foi preparado como segue:

2,2,6,6-Tetrametilpiperidina (19,7 ml, 117 mmol) foi adicionada a uma solução de n-butil lítio (69,3 ml de uma 1,6M solução em hexano, 111 mmol) em THF anidro (200 ml) a -76°C sob uma atmosfera de

nitrogênio, mantendo a temperatura de reação abaixo -70°C . A mistura de reação foi agitada a -70°C por 15 minutos, em seguida permitida aquecer a 0°C e agitada por mais 30 minutos antes de ser esfriada a -76°C . 2-Cloropirazina (10 g, 87,3 mmol) foi adicionada em gotas, de modo que a temperatura de reação fosse mantida abaixo de -70°C . A temperatura de reação foi então agitada a -70°C por 30 minutos. Formiato de etila (7,5 ml, 98 mmol) foi então adicionado, de modo que a temperatura de reação fosse mantida abaixo de -70°C . A temperatura de reação foi então agitada a -70°C por 1,5 horas. Ácido acético glacial (13 ml, 218 mmol) foi adicionado a -70°C e a mistura em seguida permitida aquecer à temperatura ambiente e os voláteis foram removidos por evaporação. O resíduo dissolvido em etanol (100 ml) e hidroxilamina (6,83 g, 105 mmol) e trietilamina (24,2 ml, 175 mmol) foram adicionadas. A mistura foi aquecida a 50°C por 18 horas e os voláteis foram então removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em dietiléter e qualquer material insolúvel remanescente foi removido por filtração. O filtrado foi lavado com água, o solvente removido da camada orgânica por evaporação e o resíduo purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com DCM, em seguida com dietiléter/DCM (1:4) e finalmente com EtoAc para fornecer 3-cloropirazina-2-carboxaldeído oxima (5,21 g, 37,9 %) como um sólido; Espectro de NMR 8,37 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 12,25 (s, 1H).

Uma mistura de 3-cloropirazino-2-carboxaldeído oxima (4 g, 25,4 mmol) e S-N-terc-butoxicarbonil-2-etinilpirrolidina (preparada como descrito em Bull. Soc. Chim. Fr. 1997, 134, 141-144 e J. Med. Chem. 1994, 37, 4455-4463) (5,94 g, 30,48 mmol) em DCM (200 ml) foi agitada a 0°C e hipoclorito de sódio (28,9 ml de uma solução 13% aquosa, 50,8 mmol) foi adicionado em gotas durante uma hora, a mistura foi em seguida permitida aquecer à temperatura ambiente. A fase orgânica foi separada e secada (MgSO_4) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por

cromatografia sobre gel de sílica eluindo com hexanos/EtoAc (100:0 aumentando em polaridade para 50:50). O produto parcialmente purificado foi dissolvido em DCM (50 ml) e TFA (20 ml) adicionado. A mistura agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Água (100 ml) foi adicionada e a mistura foi lavada com DCM (2 x 50 ml). A fase aquosa foi basificada a pH9 pela adição de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio sódico e a mistura aquosa extraída com DCM (4 x 100 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secados (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação para fornecer S-2-[3-(3-cloropirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,83 g, 29 %) como um óleo marrom; Espectro de NMR (CDCl₃) 2,00-2,20 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 4,60 (dd, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,85 (d, 1H). Espectro de Massa 251 [MH]⁺.

Hidrogeno carbonato de sódio (1,22 g, 14,6 mmol) foi adicionado a uma solução de S-2-[3-(3-cloropirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,83 g, 7,3 mmol) e di-terc-butil dicarbonato (1,91 g, 8,7 mmol) em DCM (150 ml) e a mistura agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi lavada com água (100 ml), a fase orgânica separada, secada (MgSO₄) e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com hexanos/EtoAc (100:0 aumentando em polaridade para 0:100) para fornecer S-N-terc-butoxicarbonil-2-[3-(3-cloropirazin-2-ila)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,08 g, 42 %) como um óleo transparente; Espectro de NMR (CDCl₃) 1,30-1,50 (m, 9H), 2,00 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 3,40-3,70 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 8,45 (br s, 1H), (8,60 (br s, 1H); Espectro de Massa 295 [MH-C₄H₉]⁺.

S-N-terc-Butoxicarbonil-2-[3-(3-cloropirazin-2-ila) isoxazol-5-il]pirrolidina (150 m g, 0,42 mmol) foi adicionada em etóxido de sódio (4 ml de uma solução de 21 % em etanol) e a mistura aquecida a 70 °C por 30 minutos sob irradiação de microondas. Os voláteis foram removidos por

evaporação, água (50 ml) foi adicionada ao resíduo e a mistura extraída com EtoAc (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secados (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi dissolvido em DCM (10 ml) e TFA (5 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por um hora. A mistura foi concentrada por evaporação e passada por uma coluna SCX-2 abaixo eluindo com metanol para eluir as impurezas neutras e em seguida com amônia metanólica 2M para eluir o produto. O solvente foi removido por evaporação para fornecer S-2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (92 m g, 84 %) como um óleo marrom; Espectro de NMR (CDCl₃) 1,55 (t, 3H), 2,00-2,25 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 4,60 (q, 2H), 4,70 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (d, 1H); Espectro de Massa 261 [MH]⁺.

Exemplo 2

S-2-[2-{3-(3-Etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (66 m g, 0,28 mmol), S-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (88 m g, 0,34 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,097 ml, 0,56 mmol) em dioxano (4 ml) foi aquecida a 70 °C sob irradiação de microondas por um hora. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com amônia metanólica 2M/DCM (0:100 aumentando em polaridade para 10:90) o material purificado foi então repurificado por HPLC de fase inversa empregando-se coluna C18 eluindo com água/acetonitrila/TFA (95:5:0,2 diminuindo de polaridade para 0:100:0,2). As frações contendo produto foram combinadas e passadas através de uma coluna de troca de íons SCX-2 de isoluto. A coluna foi eluída com metanol para eluir quaisquer neutros, seguido por amônia metanólica 2M para eluir o produto. O solvente foi removido por evaporação para fornecer o composto do título (12 mg, 10 %) como um creme

sólido; Espectro de NMR (DMSO- d_6 + d_4 -ácido acético a 100°C) 1,30 (t, 3H), 2,00-2,15 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 3,55 (q, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,10 (d, 1H); Espectro de Massa 447 [MH]⁺.

O material de partida S-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina foi preparado como segue:

S-N-terc-Butoxicarbonil-2-[3-(3-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (150 mg, 0,42 mmol) foi adicionado a etilamina (4 ml de uma 2M solução em THF) e a mistura aquecida at 70 °C por 90 minutos sob irradiação de microondas. Os voláteis foram removidos por evaporação, o resíduo dissolvido em DCM (10 ml) e TFA (3 ml) adicionado e a mistura agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada por evaporação e passada uma coluna SCX-2 abaixo eluindo com metanol para remover impurezas neutras e em seguida com amônia metanólica 2M para eluir o produto. O solvente foi removido por evaporação para fornecer S-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (88 mg, 80 %) como um óleo marrom; Espectro de NMR (CDCl₃) 1,40 (t, 3H), 2,00-2,20 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,65 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (d, 1H); Espectro de Massa 260 [MH]⁺.

Exemplo 3

S-2-[2-{3-(2-Metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (165 mg, 0,74 mmol), S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (256 mg, 1,1 mmol), N,N-diisopropilamina (0,345 ml, 2,0 mmol) em hexanol (10 ml) foi aquecida a 130 °C por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/metanol

(100:0 polaridade crescente 92:8). O produto purificado foi triturado com éter/hexanos e coletado por filtragem para fornecer o composto do título (122 mg, 31 %); Espectro de NMR 2,03-2,1 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,32-2,43 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 3,68-3,78 (m, 2H), 5,47 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 11,50 (s, 1H); Espectro de Massa 417 [MH]⁺.

O material de partida S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina foi preparado como segue:

Uma mistura da 3-hidroxi-2-metilpiridina (9,0 g, 73,1 mmol) e bióxido de manganês (IV) (28,1 g, 322 mmol) em DCM (100 ml) foi aquecida a refluxo por dois dias. Os insolúveis foram removidos por filtragem através de terra diatomácea e a almofada de filtro foi lavada com metanol/DCM. O solvente foi removido do filtrado por evaporação para fornecer 2-metilpiridina-3-carboxaldeído (7,5 g, 85 %) como um óleo; Espectro de NMR 2,78 (s, 3H), 7,43 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H).

Uma solução de cloridreto de hidroxilamina (3,16 g, 45,1 mmol) em água (15 ml) foi adicionada a uma solução esfriada de hidróxido de sódio (2,46 g, 61,5 mmol) em água (15 ml). A solução aquosa resultante foi adicionada a uma mistura de 2-metilpiridina-3-carboxaldeído (5,0 g, 40,9 mmol), água (44 ml), etanol (44 ml) e gelo (70 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas e ajustada a pH7 pela adição de 2M ácido clorídrico. O precipitado resultante foi coletado por filtragem lavado com água e secado para fornecer 2-metilpiridina-3-carboxaldeído oxima (3,5 g, 62 %); Espectro de NMR 2,55 (s, 3H), 7,22 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H).

Uma suspensão agitada de 2-metilpiridina-3-carboxaldeído oxima (3,23 g, 0,24 mol) e S-N-terc-butoxicarbonil-2-etinilpirrolidina (preparada como descrito em Bull. Soc. Chim. Fr. 1997, 134, 141-144 e J. Med. Chem. 1994, 37, 4455-4463) (9,26 g, 0,47 mol) em DCM (150 ml) foi

esfriada em um banho de gelo. Hipoclorito de sódio (27,13 ml de uma solução 13% aquosa) foi adicionado lentamente, mantendo-se a temperatura abaixo de 10 °C. A mistura foi, em seguida permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada por 18 horas. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com 15 % EtoAc/hexano (15:85 aumentando em polaridade para 100:0) para fornecer S-N-terc-butoxicarbonil-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (5,09 g, 65 %); Espectro de NMR 1,42-1,23 (m, 9H), 1,92-2,0 (m, 3H), 2,26-2,38 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,42-3,55(m, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H); Espectro de Massa 330 [MH]⁺.

Ácido clorídrico 2M (140 ml) foi adicionado a uma solução da S-N-terc-butoxicarbonil-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (4,45 g, 13,5 mmol) em metanol (140 ml) e a mistura agitada em temperatura ambiente por 18 horas e então aquecida ao refluxo por 8 horas. A mistura foi concentrada por evaporação e ajustada a pH10-11 pela adição de solução de hidróxido de sódio 40% aquosa. A mistura foi extraída com DCM, secada (MgSO₄) e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol/DCM (3:97 aumentando em polaridade para 5:95) para fornecer S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,2 g, 40 %); Espectro de NMR 1,70 -1,85 (m, 3H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H), 2,70 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H).

Exemplo 4

S-6-Cloro-2-[243-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (947 mg, 3,9 mmol), S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (983 mg, 4,28 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (1,64 ml, 9,5

mmol) em xileno (20 ml) foi aquecida a 80 °C por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi triturado com EtoAc/metanol/água, o produto coletado por filtragem para fornecer o composto do título (170 mg, 20 %); Espectro de NMR 2,04-2,15 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,70 -3,78 (m, 1H), 5,44 (d, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 11,62 (s, 1H); Espectro de Massa 437[MH]⁺.

O material de partida 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina foi preparado como segue:

Uma mistura de 2,4,6-tricloropirimidina (1,0 g, 5,4 mmol), 3-amino-5-metil-1H-pirrazol (0,53 g, 5,4 mmol), e carbonato de sódio (0,57 g, 5,4 mmol) em etanol (25 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Água foi adicionada e o precipitado resultante foi coletado por filtragem, lavado com água e uma pequena quantidade de metanol e secado para fornecer 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (1,15 g, 88 %) como um sólido cristalino incolor; Espectro de NMR 2,23 (s, 3H), 6,01 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 10,25 (br s, 1H), 11,9 (br s, 1H); Espectro de Massa 244 [MH]⁺.

Exemplo 5

S-2-[2-{3-(2-Cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (400 mg, 1,78 mol), S-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (630 mg, 2,5 mol) e N,N-diisopropiletilamina (0,69 ml, 4,0 mmol) em xileno (10 ml) foi aquecida a 130 °C sob nitro gênio, por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em etil acetato, lavado com água, secado (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia

sobre gel de sílica eluindo com EtoAc para fornecer o composto do título (286 mg, 37 %); Espectro de NMR 2,05-2,1 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,32-2,41 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 2H), 5,48 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 11,52 (s, 1H): Espectro de Massa 437 [MH]⁺.

O material de partida S-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina foi preparado como segue:

Uma solução de cloridreto de hidroxilamina (533 mg, 7,6 mmol) em água (1,8 ml) foi adicionada em gotas em hidróxido de sódio (708 mg, 17 mmol) em água (2 ml). A solução resultante foi então adicionada a uma solução de 2-cloropirid-3-ilcarboxaldeído (1 g, 7 mmol) em etanol (7 ml), água (7 ml) e gelo (15 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi neutralizada a pH7 com 6M ácido clorídrico. O produto sólido foi coletado por filtração, lavado com água e secado para fornecer 2-cloropirid-3-ilcarboxaldeído oxima (800 mg, 73 %): Espectro de NMR 7,45 (dd, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H); Espectro de Massa 157 [MH]⁺.

Hipoclorito de sódio (5,3 ml de uma solução 13% aquosa) foi adicionada em gotas a uma suspensão vigorosamente agitada de 2-cloropirid-3-ilcarboxaldeído oxima (800 mg, 5,1 mmol) e S-N-terc-butoxicarbonil-2-etinilpirrolidina (preparada como descrito em Bull. Soc. Chim. Fr. 1997, 134, 141-144 e J. Med. Chem. 1994, 37, 4455-4463) (1,99 g, 10,2 mmol) em DCM (20 ml) a cerca de 0 a 5°C. A mistura foi permitida aquecer e agitada temperatura ambiente por 18 horas. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexano (20:80) para fornecer S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (955 mg, 54 %); Espectro de NMR 1,22-1,42 (m, 9H), 1,95-2,0 (m, 3H), 2,22-2,38 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,12 (d, 1H),

8,55 (dd, 1H); Espectro de Massa 350 [MH]⁺.

TFA (4 ml) foi adicionado a uma solução de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,5 g, 4,3 mmol) em DCM (10 ml) e a mistura agitada por 3 dias em temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo dissolvido em água. A mistura aquosa foi ajustada a pH10-11 com solução de hidróxido de sódio 40% aquosa e extraída com DCM. Os extratos foram combinados, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação para fornecer S-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (930 mg, 87 %); Espectro de Massa 350 [MH]⁺.

Exemplo 6

S-6-Metóxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Metóxido de sódio (1,4 g de uma solução de 25% em metanol, 6,4 mmol) foi adicionado a Uma mistura de S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (140 mg, 3,2 mmol) em metanol (3 ml) e a mistura foi aquecida a 130 °C sob irradiação de microondas por 105 minutos. A mistura foi permitida esfriar e o solvente removido por evaporação e o resíduo foi dividido entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, secada (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa empregando-se uma coluna C18 eluindo com água/acetonitrila/TFA (95:5:0,2 diminuindo de polaridade para 0:100:0,2). As frações contendo produto foram combinadas, concentradas por evaporação e basificadas solução de hidrogeno carbonato de sódio aquosa saturada. O resultante produto precipitado foi coletado por filtragem, lavado com água e secado sob vácuo para fornecer o composto do título (70 mg, 50 %); Espectro de NMR 2,04-2,18(m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,70 -3,78 (m, 5H), 5,43 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,52 (d,

1H); Espectro de Massa 433 [MH]⁺.

Exemplo 7

S-2-[2-{3-(2-Cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

5 Uma mistura de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (140 mg, 0,62 mmol), S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (250 mg, 1,04 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (0,242 ml, 1,4 mmol) em xileno (10 ml), foi aquecida a 80 °C por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi
10 purificado por HPLC de fase inversa usando-se uma coluna C18 eluindo com água/acetonitrila/TFA (95:5:0,2 diminuindo de polaridade para 0:100:0,2). As frações contendo produto foram combinadas, concentradas por evaporação e basificadas com solução de hidrogeno carbonato de sódio aquosa saturada. O resultante produto precipitado foi coletado por filtragem, lavado com água e
15 secado sob vácuo para fornecer o composto do título (130 mg, 49 %): Espectro de NMR 2,02-2,12 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,35-2,45 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 2H), 5,50 (dd, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,81 (d, 1H); Espectro de Massa 428 [MH]⁺.

20 O material de partida S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina foi preparado como segue:

 Uma mistura de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,28 g, 3,67 mmol), cianeto de cobre(I) (1,31 g, 14,7 mmol), bis-paládio(0) tris-dibenzilidenetocetona (134 mg, 0,15 mmol), 1,1'-bis(difenilfosphino)ferroceno (479 mg, 0,59 mmol) e cianeto de
25 tetraetilamônio (574 mg, 3,68 mmol) em dioxano seco (20 ml) foi totalmente degaseificada por repetida evacuação e reenchimento com nitrogênio e então a mistura foi aquecida ao refluxo sob nitrogênio por 2 dias. A mistura foi permitida esfriar e foi diluída com EtoAc/metanol e a matéria insolúvel foi removida por filtragem. O filtrado foi lavado com água e a camada orgânica

separada, secada (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexano (30:70) para fornecer S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (578 mg, 47 %); Espectro de NMR

5 1,22-1,42 (m, 9H), 1,89-2,0 (m, 3H), 2,23-2,39 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 5,02-5,12 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,86 (dd, 1H).

TFA (1 ml) foi adicionado a uma solução de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (570 mg, 1,67

10 mmol) em DCM (5 ml) e a mistura agitada por 3 dias em temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo dissolvido em água. A mistura aquosa foi ajustada a pH10-11 com solução de hidróxido de sódio 40% aquosa e extraída com DCM. Os extratos foram combinados, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi

15 purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol/DCM (1:39) para fornecer S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (250 mg, 63 %); Espectro de Massa 241 [MH]⁺.

Exemplo 8

S-2-[2-{3-(2-Metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina

20

Uma mistura de S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (preparada como descrito em Exemplo 4) (190 mg, 0,436 mmol) e morfolina (4 ml) foi aquecida a 120 °C sob irradiação de microondas por 2 horas. A mistura foi

25 permitida esfriar, diluída com água, extraída com EtoAc. Os extratos combinados foram lavados com água, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação e o produto secado sob vácuo para fornecer o composto do título (127 mg, 60 %); Espectro de NMR 2,02-2,15 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,65-2,70 (m, 2H), 3,32-3,40 (m, 4H), 3,50-3,52

(m, 1H), 3,55-3,70 (m, 4H), 3,68-3,79 (m, 2H), 5,38 (dd, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 11,40 (s, 1H); Espectro de Massa 486 [MH]⁺.

Exemplo 9

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-6-morfolinopirimidina

Uma mistura de S-6-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina (Exemplo 269 do WO2005/040159) (200 mg, 0,45 mmol) e morfolina (3 ml) foram tratados como descrito no Exemplo 8 para fornecer o composto do título (175 mg, 74 %); Espectro de NMR 0,65 (s, 2H), 0,86 (s, 2H), 1,78-1,85 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 3,31-3,41 (m, 4H), 3,54-3,61 (m, 4H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,40 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 11,45 (s, 1H); Espectro de Massa 530 [MH]⁺.

Exemplo 10

S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina

Uma mistura de S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (190 mg, 0,43 mmol) e morfolina (4 ml) foi aquecida a 120 °C sob irradiação de microondas por 2 horas. A mistura foi permitida esfriar, diluída com água, extraída com EtoAc. Os extratos combinados foram lavados com água, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação e o produto secado sob vácuo para fornecer o composto do título (163 mg, 77 %); Espectro de NMR 2,02-2,12 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 3,31-3,41 (m, 4H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,66-3,77 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 5,40 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,43 (s, 1H); Espectro de Massa 504 [MH]⁺.

O material de partida S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina foi preparado como segue:

Uma mistura de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito no Método 29 de WO2005/040159) (414 mg, 1,7 mmol), S-2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como descrito no Método 64 de WO2005/040159) (460 mg, 1,9 mmol) e DIPETO (0,787 ml, 4,5 mmol) em 1-hexanol (10 ml) foi aquecida a 80 °C por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexanos (0:100 aumentando em polaridade para 45:55) para fornecer o composto do título (375 mg, 49 %); Espectro de NMR 2,04-2,15 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,34-2,41 (m, 1H), 3,62-3,79 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 5,45 (dd, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,60 (s, 1H); Espectro de Massa 453 [MH]⁺.

Exemplo 11

S-6-Cloro-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito no Método 29 de WO2005/040159) (574 mg, 2,36 mmol), S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como descrito em Exemplo 7) (627 mg, 2,6 mmol) e DIPETO (0,994 ml, 5,7 mmol) em 1-hexanol (10 ml) foi aquecida ao 80 °C por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em DCM/metanol lavado com água, secado (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexanos (45:55 aumentando em polaridade para 50:50) para fornecer o composto do

título (380 mg, 36 %); Espectro de NMR 2,06-2,18 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,39-2,47 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 2H), 5,49 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,60 (s, 1H); Espectro de Massa 448 [MH]⁺.

5 **Exemplo 12**

S-2-[2-{3-(2-Cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina

Uma mistura de S-6-cloro-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (180 mg, 0,4 mmol) e morfolina (4 ml) foi aquecida a 120 °C sob irradiação de microondas por 2 horas. A mistura foi permitida esfriar, diluída com água, extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa usando-se uma coluna C18 eluindo com água/acetonitrila/TFA (70:30:0,2 diminuindo de polaridade para 30:70:0,2). As frações contendo o produto foram concentradas por evaporação, basificadas com solução de hidrogeno carbonato de sódio. O produto precipitado foi coletado por filtragem e secado sob vácuo para fornecer o composto do título (60 mg, 30 %); Espectro de NMR 2,06-2,14 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,38-2,46 (m, 1H), 3,32-3,41 (m, 4H), 3,55-3,62 (m, 4H), 3,69-3,83 (m, 2H), 5,44 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,84 (d, 1H); Espectro de Massa 499 [MH]⁺.

Exemplo 13

25 **S-2-[2-{3-(2-Cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Uma mistura de 2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito no Método 26 de WO2005/040159) (196 mg, 0,93 mmol), S-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como descrito em Exemplo 5) (350 mg, 1,4 mmol) e

DIPETO (0,43 ml, 2,3 mmol) em 1-hexanol (10 ml) foi aquecida ao 130 °C por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/metanol (100:0 aumentando em polaridade para 97:3). O produto purificado foi triturado com éter e coletado por filtragem para fornecer o composto do título (133 mg, 34 %); Espectro de NMR 2,02-2,14 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,34-2,40 (m, 1H), 3,65-3,79 (m, 2H), 5,45 (d, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,50 d, 1H), 8,84 (s, 1H), 11,50 (s, 1H); Espectro de Massa 423 [MH]⁺.

Exemplo 14

S-2-[2-{3-(2-Metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de 2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito no Método 26 de WO2005/040159) (200 mg, 0,96 mmol), S-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (320 mg, 1,3 mmol) e DIPETO (0,42 ml, 2,4 mmol) em 1-hexanol (10 ml) foi aquecida a 130°C por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e vertida em uma coluna de troca de íons SCX-2 de 50 g de isoluto. A coluna foi eluída com metanol para eluir quaisquer neutros, seguido por 7M amônia metanólica para eluir o produto. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/metanol (100:0 aumentando em polaridade para 97:3) para fornecer o composto do título (150 mg, 38 %); Espectro de NMR 2,02-2,15 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,32-2,41 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 5,44 (dd, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,89 (dd, 2H), 8,17 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 11,55 (s, 1H); Espectro de Massa 416 [M-H]⁻.

O material de partida S-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina foi preparado como segue:

Uma mistura de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como descrito em Exemplo 5) (4,0 g, 11,5 mmol) e metilamina (16 ml de uma solução 2M em THF) foi aquecida a 145 °C em recipiente selado, sob irradiação de microondas por 10 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em DCM, lavado com água, secado (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação para fornecer S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (3,0 g, 76 %) como um óleo; Espectro de NMR 1,20-1,42 (m, 9H), 1,88-2,01 (m, 3H), 2,22-2,35 (m, 1H), 3,00 (d, 3H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 4,93-5,05 (m, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,18 (d, 1H); Espectro de Massa 345 [MH]⁺.

TFA (10 ml) foi adicionado a uma solução de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (3,0 g, 8,7 mmol) em DCM (50 ml) e a mistura agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo dissolvido em água. A mistura aquosa foi ajustada a pH10-11 com solução de hidróxido de sódio 40% aquosa e extraída com DCM. Os extratos foram combinados, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação para fornecer S-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,61 g, 76 %); Espectro de NMR 1,70 -1,84 (m, 3H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,87-2,95 (m, 2H), 2,98 (d, 3H), 4,31 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,18 (dd, 1H).

Exemplo 15

S-6-Metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,896 mmol), S-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como descrito no Exemplo 14) (306

mg, 1,25 mmol) e DIPETO (345 mg, 2,6 mmol) em xileno (10 ml) foi aquecida a 130 °C por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexanos (25:75 aumentando em polaridade para 100:0) para fornecer o composto do título (195 mg, 51 %); Espectro de NMR 2,05-2,10 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,32-2,40 (m, 1H), 3,04 (d, 3H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,0 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,70 (s, 1H), 11,5 (s, 1H); Espectro de Massa 430 [M-H]-.

10 **Exemplo 16**

S-2-[2-{3-(2-Metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de 2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito no Método 26 de WO2005/040159) (200 mg, 0,96 mmol), S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como descrito em Exemplo 3) (328 mg, 1,4 mmol) e DIPETO (0,42 ml, 2,4 mmol) em 1-hexanol (10 ml) foi aquecida a 150 °C por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e vertida em uma coluna de troca de íons SCX-2 de 50 g de isoluto. A coluna foi eluída com metanol para eluir quaisquer neutros, seguido por 7M amônia metanólica para eluir o produto. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/metanol (100:0 aumentando em polaridade para 95:5). O produto purificado foi triturado com éter e coletado por filtragem para fornecer o composto do título (250 mg, 65 %); Espectro de NMR 2,05-2,14 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,32-2,45 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,87 (dd, 2H), 8,50 (dd, 1H), 8,89 (s, 1H), 11,53 (s, 1H); Espectro de Massa 401 [M-H]-.

Exemplo 17**S-6-(2-Metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-ilisoxazol-5-il)}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Hidreto de sódio (110 mg, 2,3 mmol) foi adicionado a 2-metoxietanol (20 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-Cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (preparada como descrito em Exemplo 4) (200 mg, 0,46 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 8,5 horas. A mistura foi permitida esfriar, foi diluída com água e extraída com EtoAc. Os extratos foram combinados, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexanos (60:40 aumentando em polaridade para 90:10) para fornecer o composto do título (85 mg, 39 %); Espectro de NMR 2,04-2,18 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,67-3,80 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 5,40 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,49 (s, 1H); Espectro de Massa 477 [MH]⁺.

Exemplo 18**S-6-Cloro-2-[2-l3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Uma mistura de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito no Método 29 de WO2005/040159) (721 mg, 2,95 mmol), S-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (790 mg, 3,25 mmol) e acetato de zinco(II) (540 mg, 2,9 mmol) em isopropanol (20 ml) foi aquecida ao refluxo por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. Água foi adicionada ao resíduo e a mistura basificada com solução de hidrogeno carbonato de sódio. A mistura foi extraída com EtoAc, os extratos combinados, secados

(Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexano (60:40) e o produto purificado triturado com hexano e coletado por filtragem para fornecer o composto do título (583 mg, 44 %); Espectro de NMR 1,16-1,24 (m, 3H), 2,04-2,23 (m, 3H), 2,32-2,41 (m, 1H), 3,07-3,17 (m, 2H), 3,50-3,67 (m, 1H), 3,72-3,84 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 11,81-11,97 (m, 1H); Espectro de Massa 452 [MH]⁺.

O material de partida S-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina foi preparado como segue:

Uma mistura de 2-metil-3-etilpirazina (22,35 g, 183 mmol), bióxido de selênio (30 g, 270 mmol), e terra diatomácea (30 g) em dioxano (250 ml) foi aquecida a refluxo por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e o material sólido removido por filtragem através de terra diatomácea. A almofada de filtro foi lavada com água metanol diversas vezes e os voláteis removidos do filtrado combinado por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAC/hexanos (0:100 aumentando em polaridade para 15:85) para fornecer 3-etilpirazina-2-carboxaldeído (3,0 g, 12 %); Espectro de NMR 1,22 (t, 3H), 3,19 (q, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,10 (s, 1H).

Uma solução de hidróxido de sódio (4,52 g, 0,113 mol) em água (15 ml) foi adicionada a uma solução de cloridreto de hidroxilamina (3,48 g, 50 mmol) em água (15 ml). A mistura foi esfriada em um banho de gelo e então adicionada cuidadosamente a uma solução de 3-etilpirazina-2-carboxaldeído (6,15 g, 45 mmol) em uma mistura de etanol (85 ml), água (85 ml), e gelo (80 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas e então neutralizada a pH7 com ácido clorídrico 6M. A mistura foi concentrada por evaporação e o produto precipitado resultante coletado por filtragem. O produto foi lavado com água e secado sob vácuo para fornecer 3-

etilpirazina-2-carboxaldeído oxima (2,3 g, 34 %); Espectro de NMR 1,20 (t, 3H), 3,05 (q, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 11,89 (s, 1H); Espectro de Massa 152 [MH]⁺.

Hipoclorito de sódio (6,87 ml de uma solução de 13% em
 5 água, 12 mmol) foi adicionado à solução de S-N-tertbutoxicarbonil-2-etinilpirrolidina (preparada como descrito em Bull. Soc. Chim. Fr. 1997, 134, 141-144 e J. Med. Chem. 1994, 37, 4455-4463) (1,94 g, 10 mmol) e 3-etilpirazina-2-carboxaldeído oxima (1 g, 6,6 mmol) em DCM (50 ml) at 0 °C. A mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada por 18
 10 horas. A camada DCM foi separada, secada (Na₂SO₄), e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexanos (0:100 crescendo para 20:80) para fornecer S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,3 g, 57 %); Espectro de NMR 1,20-1,45 (m, 12H), 1,90-2,02 (m, 3H), 2,25-2,38
 15 (m, 1H), 3,15 (q, 2H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,69 (d, 1H); Espectro de Massa 343 [M-H]⁻.

Uma solução de cloreto de hidrogênio 4M em dioxano (15 ml) foi adicionada a uma solução de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,3 g, 3,8 mmol) em metanol (50 ml) e a mistura
 20 agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo dissolvido em água, basificada com uma amônia aquosa e extraída com DCM. Os extratos foram combinados, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação para fornecer S-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (700 mg, 76 %).

25 **Exemplo 19**

S-6-(2-Metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Hidreto de sódio (107 mg, 2,2 mmol) foi adicionado a 2-metoxietanol (20 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos enquanto sendo

purgada com nitrogênio. S-6-cloro-2-{2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (200 mg, 0,44 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 5,5 horas. A mistura foi permitida esfriar, foi diluída com água e extraída com EtoAc. Os extratos foram combinados lavados com água, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexanos (40:60 crescendo para 60:40) para fornecer o composto do título (80 mg, 37 %); Espectro de NMR 1,22 (t, 3H), 2,03-2,16 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,35-2,48 (m, 1H), 3,14 (q, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,31-3,67 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 5,43 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 11,48 (s, 1H); Espectro de Massa 492 [MH]⁺.

Exemplo 20

S-6-Metóxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de S-6-cloro-2-{2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (200 mg, 0,44 mmol) e metóxido de sódio (500 mg de uma solução de 25% em metanol, 2,2 mmol) em metanol seco (20 ml) foi aquecida em recipiente selado at 120 °C sob radiação de microondas por 6,5 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em EtoAc, lavado com água, secado (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexano (50:50 crescendo para 60:40) para fornecer o composto do título (70 mg, 35 %); Espectro de NMR 1,22 (t, 3H), 2,04-2,14 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,39-2,46 (m, 1H), 3,14 (q, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,72-3,80 (m, 2H), 5,45 (dd, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 11,48 (s, 1H).; Espectro de Massa 452 [MH]⁺.

Exemplo 21**S-6-(2-Hidroxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Hidreto de sódio (110 mg, 2,3 mmol) foi adicionado a etileno glicol (20 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos, enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-Cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (preparada como descrito em Exemplo 4) (200 mg, 0,46 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 14,5 horas. A mistura foi permitida esfriar, foi diluída com água e extraída com EtoAc. Os extratos foram combinados, lavados com água, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol/EtoAc/hexanos (0:75:25 crescendo para 2:98:0). O produto foi ainda purificado por HPLC de fase inversa usando-se uma coluna C18 eluindo com água/acetonitrila/TFA (95:5:0,2 diminuindo de polaridade para 0:100:0,2), as frações contendo o produto foram combinadas e passadas através de uma coluna de troca de íons SCX-2 de 50 g de isoluto. A coluna foi eluída com metanol para eluir quaisquer impurezas neutras, seguido por amônia metanólica 7M para eluir o produto. O solvente foi evaporado para fornecer o composto do título (16 mg, 8 %); Espectro de NMR 2,04-2,15 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,68-3,80 (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 11,5 (s, 1H); Espectro de Massa 463 [MH]⁺.

Exemplo 22**S-6-(3-Hidroxipropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Hidreto de sódio (155 mg, 3,2 mmol) foi adicionado a 1,3-propanodiol (20 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos, enquanto sendo

purgada com nitrogênio. S-6-Cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (preparada como descrito em Exemplo 4) (200 mg, 0,46 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120°C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 12 horas. A mistura foi permitida esfriar, foi diluída com água e extraída com EtoAc. Os extratos foram combinados lavados com água, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol/EtoAc (0:100 crescendo para 7:93) para fornecer o composto do título (100 mg, 46 %); Espectro de NMR 1,78 (t, 2H), 2,04-2,16 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 3,49 (q, 2H), 3,67-3,80 (m, 2H), 4,06 (t, 1H), 4,18-4,28 (m, 2H), 5,40 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 11,49 (s, 1H); Espectro de Massa 475 [M-H]⁻.

Exemplo 23

6-((2R)-2-Hidroxipropóxi)-2-[(2S)-2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Hidreto de sódio (110 mg, 2,3 mmol) foi adicionado a (R)-(-)-1,2 propanodiol (3 g, 39 mmol) em THF (20 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos, enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-Cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (Exemplo 4) (200 mg, 0,46 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 17 horas. A mistura foi permitida esfriar, foi diluída com água e extraída com EtoAc. Os extratos foram combinados lavados com água, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol/EtoAc (0:100 aumentando em polaridade para 5:95) para fornecer o composto do título (85 mg, 39 %); Espectro de NMR 1,08 (s, 3H), 2,04-2,16 (m, 3H), 2,18 (s, 3H),

2,35-2,45 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 3,67-3,80 (m, 2H), 3,90 (q, 1H), 3,97-4,06 (m, 2H), 4,32 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,48 (s, 1H); Espectro de Massa 477 [MH]⁺.

5 **Exemplo 24**

S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito no Método 29 de WO2005/040159) (240 mg, 0,98 mmol), S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (240 mg, 1,03 mmol) e acetato de zinco (180 mg, 0,98 mmol) em isopropanol (20 ml) foi aquecida ao refluxo por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. Água foi adicionada ao resíduo e a mistura basificada com solução de hidrogeno carbonato de sódio. A mistura foi extraída com EtoAc, os extratos combinados, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexanos (0:100 aumentando em polaridade para 5:95) e o produto purificado triturado com éter/hexano e coletado por filtragem para fornecer S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (227 mg, 53 %); Espectro de Massa 439 [MH]⁺.

O material de partida S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina foi preparado como segue:

Hipoclorito de sódio (26 ml de uma solução de 13% em água, 45 mmol) foi adicionado à solução de S-N-tercbutoxicarbonil-2-etinilpirrolidina (preparada como descrito em Bull. Soc. Chim. Fr. 1997, 134, 141-144 e J. Med. Chem. 1994, 37, 4455-4463) (7,19 g, 36,9 mmol) e piridino-3-carboxaldeído oxima (3,0 g, 24,5 mmol) em DCM (100 ml) at 0 °C. A mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada por 18

horas. A camada DCM foi separada, secada (Na_2SO_4), e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexanos (40:60 aumentando em polaridade para 55:45) para fornecer S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-{3-(pirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (1,72 g, 22 %); Espectro de NMR 1,24-1,45 (m, 9H), 1,9-2,0 (m, 3H), 2,22-2,35 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,48-3,56 (m, 1H), 4,96-5,07 (m, 1H), 6,94-7,04 (m, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,07 (s, 1H); Espectro de Massa 315 $[\text{MH}]^+$.

Uma mistura de Ácido meta-cloroperbenzóico (mCPBA) (1,33 g, 7,7 mmol) e S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-{3-(pirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (1,62 g, 5,1 mmol) em DCM (50 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi diluída com DCM, lavada com água, secada (Na_2SO_4) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol/EtOAc (0:100 crescendo para 5:95) para fornecer S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (1,3 g, 76 %); Espectro de Massa 332 TMH^+ .

Uma solução de cloreto de hidrogênio 4M em dioxano (20 ml) foi adicionada a uma solução de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (3,1 g, 9,3 mmol) em metanol (50 ml) e a mistura aquecida a 60 °C por 1 hora. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo dissolvido em metanol e aplicado a uma coluna de troca de íons SCX2 de isoluto. A coluna foi eluída com DCM/metanol (4:1) para remover neutros e em seguida com amônia metanólica 7M para eluir o produto. O solvente foi removido por evaporação para fornecer S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (1,94 g, 90 %); Espectro de Massa 232 $[\text{MH}]^+$.

Exemplo 25

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Hidreto de sódio (168 mg, 3,5 mmol) foi adicionado a 2-

metoxietanol (20 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridina (200 mg, 0,5 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 10 horas. A mistura foi permitida esfriar, foi diluída com água e extraída com EtoAc. Os extratos foram combinados lavados com água, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexanos (0:100 aumentando em polaridade para 7:93) para fornecer S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (115 mg, 48 %); Espectro de NMR 2,02-2,11 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,35-2,43 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,67-3,80 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 5,36 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 11,48 (s, 1H); Espectro de Massa 479 [MH]⁺.

Exemplo 26

S-6-(2-Metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (280 mg, 0,59 mmol), trimetilsililcianeto (0,56 ml, 4,2 mmol), 1,8-diazobiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (0,56 ml, 3,8 mmol) em THF (4 ml) foi aquecida a 140°C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 2 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtoAc/hexanos (50:50 aumentando em polaridade para 70:30) para fornecer o composto do título (80 mg, 28 %); Espectro de NMR 2,04-2,16 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,68-3,80 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 5,45 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,62

(s, 1H), 8,81 (d, 1H), 11,5 (s, 1H); Espectro de Massa 488 [MH]⁺.

Exemplo 27

S-6-(1-Cianociclopropil)metóxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

5 Hidreto de sódio (176 mg, 3,6 mmol) foi adicionado a (1-cianociclopropil)metanol (500 mg, 5,2 mmol) em THF (20 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos, enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-Cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito em Exemplo 4) (200 mg, 0,46
10 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 11 horas. A mistura foi permitida esfriar, foi diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com água, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com
15 metanol/EtOAc (0:100 aumentando em polaridade para 5:95) para fornecer o composto do título (50 mg, 22 %); Espectro de NMR 1,05-1,13 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,68-3,80 (m, 2H), 4,18 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,72 (s,
20 1H), 11,52 (s, 1H); Espectro de Massa 498 [MH]⁺.

Exemplo 28

S-6-(3-Cianopropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

25 Hidreto de sódio (175 mg, 3,6 mmol) foi adicionado a 3-cianopropanol (500 mg, 6 mmol) em THF (20 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-Cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito no Exemplo 4) (200 mg, 0,46 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120°C em recipiente selado sob

irradiação de microondas por 10,5 horas. A mistura foi permitida esfriar, foi diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com água, secados (Na_2SO_4) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol/EtOAc (0:100 crescendo para 3:97) para fornecer o composto do título (50 mg, 23 %); Espectro de NMR 1,90-1,97 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,69-3,80 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 11,49 (s, 1H); Espectro de Massa 486 $[\text{MH}]^+$.

Exemplo 29

S-6--metóxi-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (600 mg, 1,4 mmol) e metóxido de sódio (1,5 g de uma solução de 25% em metanol, 6,6 mmol) em metanol seco (20 ml) foi aquecida em recipiente selado at 120°C sob radiação de microondas por 10 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com água, secado (Na_2SO_4) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol/EtOAc (0:100 aumentando em polaridade para 5:95) para fornecer S-6-metóxi-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (320 mg, 54 %); Espectro de NMR 2,00-2,09 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 3H), 2,28-2,40 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,55-3,66 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 11,72 (s, 1H); Espectro de Massa 435 $[\text{MH}]^+$.

Exemplo 30**S-6-metóxi-2-[[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Uma mistura de S-6-metóxi-2-[[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (320 mg, 0,74 mmol), trimetilsililcianeto (0,79 ml, 6 mmol) e 1,8-diazobiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (0,88 ml, 6 mmol) em THF (20 ml) foi aquecida a 140°C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 2 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação.

O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/hexanos (50:50 aumentando em polaridade para 60:40) para fornecer o composto do título (99 mg, 32 %); Espectro de NMR 2,05-2,19 (m, 6H), 2,35-2,44 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,72-3,84 (m, 3H), 5,42 (d, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 11,74 (s, 1H); Espectro de Massa 444 [MH]⁺.

Exemplo 31**S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Uma mistura de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito no Método 29 de WO2005/040159) (486 mg, 2 mmol), S-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (506 mg, 2,2 mmol) e DIPETO (0,77 ml, 4,4 mmol) em 1-hexanol (20 ml) foi aquecida a 75°C por 18 horas. A mistura foi permitida esfriar e aplicada a uma coluna de troca de íons SCX2 de isoluto. A coluna foi eluída com DCM/metanol (4:1) para remover neutros e em seguida com amônia metanólica 7M para eluir o produto. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo foi recristalizado de DCM/éter para fornecer o composto do título (671 mg, 77 %); Espectro de NMR 2,04-2,10 (2H, m), 2,12-2,19 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,63-3,70

(m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 5,45-5,50 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 8,53-8,61 (m, 2H), 9,25 (s, 1H), 11,64 (s, 1H); Espectro de Massa 437 [MH]⁺.

O material de partida S-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina foi preparado como segue:

Uma mistura de 2,3-dimetilpirazina (20 g, 18,5 mmol), bióxido de selênio (41,06 g, 37 mmol) e terra diatomácea (20 g) em EtOAc (500 ml) foi agitada e aquecida a 70 °C por 2 horas. A mistura foi permitida esfriar e a matéria insolúvel foi removida por filtragem através de terra diatomácea. O filtrado foi lavado com solução de hidrogeno carbonato de sódio aquosa saturada e então solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secado (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi suspenso em água (100 ml) e hidroxilamina (45 ml de uma solução 50% aquosa) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas e a mistura então extraída com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secado (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi triturado com isoexano para fornecer 3-metilpirazina-2-carboxaldeído oxima (9,65 g, 38 %); Espectro de NMR 2,67 (s, 3H), 8,23 (s, 1H), 8,45-8,49 (m, 2H), 11,87 (s, 1H).

Hipoclorito de sódio (18 ml de uma solução 13% aquosa, 25,9 mmol) foi adicionado em gotas a uma suspensão agitada de 3-metilpirazina-2-carboxaldeído oxima (2,74 g, 20 mmol) e S-N-tercbutoxicarbonil-2-etinilpirrolidina (preparada como descrito em Bull. Soc. Chim. Fr. 1997, 134, 141-144 e J. Med. Chem. 1994, 37, 4455-4463) (5,85 g, 30 mmol) em DCM (50 ml) a 0 °C. A mistura foi agitada por 1 hora at 0° C, em seguida permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada por 18 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com DCM. Os extratos foram combinados, secados (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo primeiro com DCM e em seguida

com EtOAc/hexanos (25:75) para fornecer S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (2,62 g, 48 %); Espectro de Massa 275 [M-C₄H₉]⁺.

TFA (20 ml) foi adicionado a uma solução de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (2,6 g, 7,9 mmol) em DCM (100 ml) e a mistura agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos por evaporação e o resíduo dissolvido em água. A mistura aquosa foi ajustada a pH10-11 com solução de hidróxido de sódio 40% aquosa e extraída com DCM. Os extratos foram combinados, secados (MgSO₄) e o solvente removido por evaporação para fornecer S-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,69 g, 93 %) como um óleo; Espectro de NMR (CDCl₃) 1,81-2,04 (m, 3H), 2,17 (s, 1H), 2,19-2,32 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,03-3,19 (m, 2H), 4,41-4,50 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 8,51 (s, 2H); Espectro de Massa 231 [MH]⁺.

Exemplo 32

S-6-Metóxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (218 mg, 0,5 mmol) e metóxido de sódio (1,0 ml de uma solução de 25% em metanol, 2,5 mmol) em metanol seco (4 ml) foi aquecida em recipiente selado at 100 °C sob radiação de microondas por 2 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com água, secado (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol/DCM (3:97). O produto purificado foi triturado com DCM/hexano para fornecer o composto do título (85 mg, 39 %) 87 % ee; Espectro de NMR 2,04-2,11 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,66-3,82 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 5,42-5,49 (m,

1H), 5,80 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 8,55-8,59 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 11,49 (s, 1H): Espectro de Massa 433 [MH]⁺.

Exemplo 33

S-6-Etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de 2-cloro-6-etil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,84 mmol), S-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (213 mg, 0,93 mmol) e DIPETO (0,35 ml, 2,6 mmol) em 1-hexanol (4 ml) foi aquecida sob irradiação de microondas at 130 °C por 3 horas e então at 150 °C por 1 hora. A mistura foi permitida esfriar e o produto sólido coletado por filtragem, lavado com éter e secado para fornecer o composto do título (115 mg, 32 %); Espectro de NMR 1,12 (t, 3H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,34-2,43 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,66-3,81 (m, 2H), 5,44-5,51 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 8,52-8,60 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 11,49 (s, 1H); Espectro de Massa 431 [MH]⁺.

O material de partida 2-cloro-6-etil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina foi preparado como segue:

Uma mistura de 2,4-dicloro-6-etilpirimidina (4,0 g, 22,6 mmol), 3-amino-5-metilpirazol (2,19 g, 22,6 mmol) e carbonato de sódio (2,88 g, 27,1 mmol) em etanol (100 ml) foi aquecida a 40° C por 4 dias. O material insolúvel foi removido da mistura quente por filtragem e o solvente removido do filtrado resultante. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com hexano/EtOAc (50:50 crescendo em polaridade para 0:100). O produto purificado foi triturado com éter para fornecer 2-cloro-6-etil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (667 mg, 12 %) como um sólido branco; Espectro de NMR 1,18 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (q, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,95 (s, 1H); Espectro de Massa 238 [MH]⁺.

Exemplo 34**S-6-Etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Uma mistura de 2-cloro-6-etil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,84 mmol), S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (223 mg, 0,93 mmol) e DIPETO (0,35 ml, 2,6 mmol) em 1-hexanol (4 ml) foi aquecida sob irradiação de microondas at 150 °C por 3 horas. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/metanol (95:5) para fornecer o composto do título (68 mg, 18 %); Espectro de NMR 1,12 (t, 3H), 2,04-2,22 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,32-2,44 (m, 3H), 3,70 -3,83 (m, 2H), 5,46-5,51 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,79-7,87 (m, 1H), 8,312 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,81-8,87 (m, 1H) 11,47 (s, 1H); Espectro de Massa 442 [MH]⁺.

Exemplo 35**S-6-(2-Metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Hidreto de sódio (140 mg de uma suspensão de 60% em óleo, 3,43 mmol) foi adicionado a 2-metoxietanol (18 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-cloro-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (300 mg, 0,69 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 3 horas. A mistura foi permitida esfriar, diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos foram combinados lavados com água e então solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando em polaridade para 95:0:5). O produto purificado foi triturado com DCM/hexano, coletado

por filtração e secado para fornecer o composto do título (8 mg, 2,4 %);
Espectro de NMR 2,02-2,11 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,34-
2,49 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,64-3,82 (m,
2H), 4,26 (t, 2H), 5,39-5,45 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,69 (s, 1H),
8,51-8,56 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 11,50 (s, 1H); Espectro de Massa 477
[MH]⁺.

Exemplo 36

S-6-(2-Etóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Uma mistura de S-6-cloro-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (200 mg, 0,46 mmol) e etóxido de sódio (155 mg, 2,29 mmol) em etanol anidro (18 ml) foi aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 3 horas. A mistura foi permitida esfriar, diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com água e então solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando em polaridade para 95:0:5). O produto purificado foi triturado com éter/hexano, coletado por filtração e secado para fornecer o composto do título (22 mg, 11 %); Espectro de NMR 1,19 (t, 3H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,31-2,46 (m, 1H, m), 2,76 (s, 3H), 3,65-3,80 (m, 2H), 4,19 (q, 2H), 5,40-5,56 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,69 (s, 1H,), 8,51-8,60 (m, 3H), 11,49 (s, 1H); Espectro de Massa 477 [MH]⁺.

Exemplo 37

S-6-(3-Metoxipropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Hidreto de sódio (92 mg de uma suspensão de 60% em óleo, 2,29 mmol) foi adicionado a 3-metoxipropanol (18 ml) e a mistura

foi agitada por 10 minutos enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-cloro-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,46 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 3 horas. A mistura foi permitida esfriar, diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos foram combinados lavados com água e então solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando em polaridade para 98:0:2) para fornecer o composto do título (33 mg, 15 %); Espectro de NMR 1,79-1,86 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 3,66-3,81 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,40-5,46 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 8,53-8,65 (m, 3H), 11,49 (s, 1H); Espectro de Massa 492 [MH]⁺.

Exemplo 38

S-6-(2-Etoxiétoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Hidreto de sódio (92 mg de uma suspensão de 60% em óleo, 2,29 mmol) foi adicionado a 2-etoxietanol (18 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-cloro-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,46 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 3 horas. A mistura foi permitida esfriar, diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos foram combinados lavados com água e então solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando em polaridade

para 98:0:2). O produto purificado foi triturado com éter/hexano, coletado por filtragem e secado para fornecer o composto do título (62 mg, 27 %); Espectro de NMR 1,06 (t, 3H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,66-3,79 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 5,40-5,44 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 8,51-8,55 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 11,48 (s, 1H); Espectro de Massa 492 [MH]⁺.

Exemplo 39

S-6-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Hidreto de sódio (100 mg de uma suspensão de 60% em óleo, 2,5 mmol) foi adicionado a 1-cianociclopropil)metanol (preparado como descrito em Exemplo 22 da US-5.859.014) (245 mg, 2,5 mmol) em THF seco (18 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-cloro-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (218 mg, 0,5 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 3 horas. A mistura foi permitida esfriar, diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavados com água e então solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando em polaridade para 98:0:2). O produto purificado foi triturado com DCM/hexano, coletado por filtragem e secado para fornecer o composto do título (15 mg, 6 %); Espectro de NMR 1,01-1,13 (m, 2H), 1,19-1,38 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,68-3,80 (m, 2H), 4,16 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 5,37-5,42 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 8,51-8,56 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 11,48 (s, 1H); Espectro de Massa 499 [MH]⁺.

Exemplo 40**S-6-(3-Cianopropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Hidreto de sódio (100 mg de uma suspensão de 60% em óleo, 2,5 mmol) foi adicionado a 3-cianopropanol (preparado como descrito em Chem. Abs. 1950, 44, 4460b) (212 mg, 2,5 mmol) em THF seco (18 ml) e a mistura foi agitada por 10 minutos enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-cloro-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (218 mg, 0,5 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 3 horas. A mistura foi permitida esfriar, diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos foram combinados, lavado, com água e então solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secados (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando em polaridade para 98:0:2). O produto purificado foi triturado com DCM/hexano, coletado por filtragem e secado para fornecer o composto do título (8 mg, 3 %) 67 % ee; Espectro de NMR 1,88-1,96 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,47-2,55 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,67-3,81 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 5,40-5,45 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 8,52-8,58 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 11,49 (s, 1H); Espectro de Massa 487 [MH]⁺.

Exemplo 41**S-6-Metóxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina**

Uma mistura de S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito em Exemplo 162 de WO2005/040159) (200 mg, 0,45 mmol) e metóxido de sódio (1,0 ml de uma solução de 25% em metanol,

2,5 mmol) em metanol seco (10 ml) foi aquecida em recipiente selado at 120 °C sob radiação de microondas por 3 horas. Mais metóxido de sódio (0,5 ml de uma solução de 25% em metanol, 1,25 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida sob radiação de microondas por mais 4 horas at 120 °C. A mistura foi permitida esfriar e os voláteis removidos por evaporação. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com água e então salmoura, secado (Na₂SO₄) e o solvente removido por evaporação. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/hexanos (50:50 aumentando em polaridade para 100:0). O produto purificado foi triturado com DCM/hexano coletado por filtragem e secado para fornecer o composto do título (19 mg, 9 %); Espectro de NMR 2,00-2,20 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,30-2,50 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,40-5,45 (t, 1H), 5,70 -5,85 (br s, 1H), 5,85-6,00 (br s, 1H), 6,65 (s, 1H), 8,30 (t, 2H), 8,50-8,70 (br s, 1H), 11,45-11,60 (br s, 1H); Espectro de Massa 450 [MH]⁺.

Exemplo 42

S-6-(2-Metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietóxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Hidreto de sódio (150 mg de uma suspensão de 40% em óleo, 3,75 mmol) foi adicionado a 2-metoxietanol (10 ml) e a mistura foi agitada por 15 minutos enquanto sendo purgada com nitrogênio. S-6-cloro-2-{2-[3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como descrito no Exemplo 162 do WO2005/040159) (200 mg, 0,44 mmol) foi adicionada e a mistura aquecida a 120 °C em recipiente selado sob irradiação de microondas por 5 horas. A mistura foi permitida esfriar e vertida em uma coluna de troca de íons SCX de 20 g de isoluto. A coluna foi eluída com metanol para eluir quaisquer neutros, seguido por amônia metanólica 2M para eluir o produto. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando em

polaridade para 95:0:5). O produto purificado foi triturado com DCM/hexano, coletado por filtragem e secado para fornecer o composto do título (21 mg, 9 %); Espectro de NMR 2,00-2,20, (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,30-2,50 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,48-3,60 (m, 2H), 3,60-3,80 (m, 4H), 4,20-4,30 (t, 2H), 4,50-4,60 (t, 2H), 5,40-5,45 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 8,25-8,35 (dd, 2H), 8,50-8,70 (br s, 1H), 11,40-11,60 (br s, 1H); Espectro de Massa 538 [MH]⁺.

Exemplo 43

S-6-(2-Metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

O composto do título foi isolado como o segundo produto da preparação do Exemplo 39 (12 mg, 6 %); Espectro de NMR 2,00-2,20, (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,30-2,50 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,48-3,60 (m, 2H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,20-4,30 (t, 2H), 5,35-5,45 (d, 1H), 5,70 -5,85 (br s, 1H), 5,85-6,00 (br s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 8,55-8,65 (br s, 1H), 11,60-12,00 (br s, 1H); Espectro de Massa 480 [MH]⁺.

Exemplo 44

S-6-(2-Metoxietóxi)-2-[2-{3-(4-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

O composto do título foi isolado como o segundo produto da preparação do Exemplo 26 (5 mg, 2 %); Espectro de NMR 2,03-2,15 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,38-2,47 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 3,67-3,81 (m, 2H), 4,27 (t, 2H), 5,41 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,5 (s, 1H); Espectro de Massa 488 [MH]⁺.

Exemplo 45

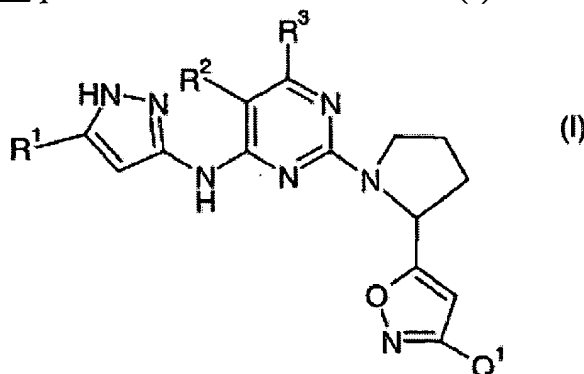
S-6-Metóxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

O composto do título foi isolado como o segundo produto da

preparação do Exemplo 30 (8 mg, 2 %); Espectro de NMR 2,01-2,10 (m, 3H), 2,09-2,20 (m, 3H), 2,32-2,40 (m, 1H), 3,52-3,68 (m, 2H), 3,74-3,82 (m, 3H), 5,39 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,74 (s, 1H); Espectro de Massa 444 [MH]⁺.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I):



em que:

- 5 R^1 é selecionado de metila, etila, isopropila e ciclopropila;
 R^2 é selecionado de hidrogênio e halogênio;
 R^3 é selecionado de hidrogênio, hidróxi e halogênio, ou de um grupo (C1-C6)alquila, (C2-C6)alquenila, (C2-C6)alquinila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alquilcarbonila, (C1-C6)alcoxycarbonila, amino, (C1-C6)alquilamino,
 10 di-[(C1-C6)alquil]amino, (C3-C8)cicloalquilamino, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla,
 $-C(O)R^{3b}$, $-NHR^{3b}$, $-SR^{3a}$ ou $-N(R^{3c})C(O)R^{3a}$, em que R^{3a} é selecionado de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, R^{3b} é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo
 15 pelo menos um heteroátomo do anel, selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e R^{3c} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila,
 ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,
 20 cada um de cujos grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometila,

tri-[(C1-C4)alquil]silila, ciano, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alquilamino(C1-C6)alquila, di-[(C1-C6)alquil]amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, (C1-C6)alquiltio, (C1-C6)alquilsulfonila, (C1-C6)alquilsulfinila, (C1-C6)alcanoíla, um grupo alcanoilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e} em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila e R^{3e} são selecionados de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, cujo anel pode opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos (C1-C4)alquila, hidróxi ou ciano;

Q¹ é um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

e em que Q¹ é substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi (qualquer um dos grupos (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C4)alcóxi, halogênio, amino, hidróxi e trifluorometila,), oxo, halogênio, nitro, ciano, -NR⁴R⁵, carbóxi, hidróxi, (C2-C6)alquenila, (C3-C8)cicloalquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, (C1-C6)alquilcarbonila, (C2-C6)alcanoilamino, fenilcarbonila, -S(O)_n(C1-C6)alquila, -C(O)_nR⁶R⁷ e -SO₂NR⁸R⁹, em que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e (C1-C6)alquila, ou R⁴ e R⁵, ou R⁶ e R⁷, ou R⁸ e R⁹, quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, podem, cada um independentemente, formar um anel heterocíclico saturado e n é 0, 1 ou 2,

e em que qualquer anel monocíclico saturado opcionalmente

contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo;

desde que o composto de fórmula (I) não seja:

5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ila}-4-(5-metila,-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

5 S-5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

10 S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-yl]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

15 S-6-morfolino-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

20 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

25 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-

metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina; ou

S-6-morfolino-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina.

2. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R¹ ser selecionado de metila, etila, isopropila e ciclopropila;

R² ser selecionado de hidrogênio e halogênio;

R³ ser selecionado de hidrogênio, hidróxi e halogênio, ou de um grupo (C1-C6)alquila, (C2-C6)alquenila, (C2-C6)alquinila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alquilcarbonila, (C1-C6)alcoxicarbonila, amino, (C1-C6)alquilamino,

di-[(C1-C6)alquil]amino, (C3-C8)cicloalquilamino, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, $-C(O)R^{3b}$, $-NHR^{3b}$, $-SR^{3a}$ ou $-N(R^{3c})C(O)R^{3a}$, em que R^{3a} é selecionado de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, R^{3b} é um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel, selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre e R^{3c} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila,

ou R^3 ser um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

cada um de cujos grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometila, tri-[(C1-C4)alquil]silila, ciano, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alquilamino(C1-C6)alquila, di-[(C1-C6)alquil]amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, carbamoíla, (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, (C1-C6)alquiltio, (C1-C6)alquilsulfonila, (C1-C6)alquilsulfinila, (C1-C6)alcanoíla, um grupo alcanoilamino $-N(R^{3d})C(O)R^{3e}$ em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila e R^{3e} são selecionados de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, cujo anel pode opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos (C1-C4)alquila, hidróxi ou ciano;

Q^1 ser um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

e em que Q^1 é substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi (qualquer um dos grupos (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C4)alcóxi, halogênio, amino, hidróxi e trifluorometila,),
 5 oxo, halogênio, nitro, ciano, $-NR^4R^5$, carbóxi, hidróxi, (C2-C6)alquenila, (C3-C8)cicloalquila, (C1-C6)alcoxycarbonila, (C1-C6)alquilcarbonila, (C2-C6)alcanoilamino, fenilcarbonila, $-S(O)_n(C1-C6)alquila$, $-C(O)_nR^6R^7$ e $-SO_2NR^8R^9$, em que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são, cada um independentemente,
 10 selecionados de hidrogênio e (C1-C6)alquila, ou R^4 e R^5 , ou R^6 e R^7 , ou R^8 e R^9 , quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, podem, cada um independentemente, formar um anel heterocíclico saturado e n é 0, 1 ou 2,

e em que qualquer anel monocíclico saturado opcionalmente
 15 contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo.

3. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I) como definido na reivindicação 1 ou 2, em que R^1 é metila ou ciclopropila.

4. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I) como definido na reivindicação 3, em que R^1 é metila.

20 5. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I), como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 4, em que R^2 é hidrogênio.

6. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I), como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 5, em que R^3
 25 é selecionado de hidrogênio e halogênio, ou de um grupo (C1-C4)alquila ou um grupo (C1-C3)alcóxi,

ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio e oxigênio,

cada um de cujos grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser
 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente
 selecionados de (C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcóxi(C1-
 C6)alquila, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometila,
 5 tri-[(C1-C4)alquil]silila, ciano, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-
 C6)alquil]amino, amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alquilamino(C1-C6)alquila,
 di-[(C1-C6)alquil]amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcoxicarbonila, carbamoíla,
 (C1-C6)alquilcarbamoíla, di-[(C1-C6)alquil]carbamoíla, (C1-C6)alquiltio,
 (C1-C6)alquilsulfonila, (C1-C6)alquilsulfinila, (C1-C6)alcanoíla, um grupo
 10 alcanoilamino -N(R^{3d})C(O) R^{3e} em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-
 C6)alquila e R^{3e} são selecionados de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-
 C6)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, cujo
 anel pode opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados
 de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser
 15 opcionalmente substituído por um ou mais grupos (C1-C4)alquila, hidróxi ou
 ciano;

e em que qualquer anel monocíclico saturado dentro de R^3
 opcionalmente contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo.

7. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I),
 20 como definido na reivindicação 6, em que R^3 é selecionado de hidrogênio e
 halogênio ou de um grupo (C1-C3)alquila ou (C1-C3)alcóxi,

ou R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros,
 monocíclico, saturado, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel
 selecionado de nitrogênio e oxigênio,

25 cada um de cujos grupos ou anéis dentro de R^3 pode ser
 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente
 selecionados de (C1-C6)alquila, (C1-C6)alcóxi, (C1-C6)alcóxi(C1-C6)alquila, (C1-
 C6)alcóxi(C1-C6)alcóxi, halogênio, hidróxi, trifluorometila, tri-[(C1-
 C4)alquil]silila, ciano, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino,

amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alquilamino(C1-C6)alquila, di-[(C1-C6)alquil]amino(C1-C6)alquila, (C1-C6)alcoxycarbonila, carbamoila, (C1-C6)alquilcarbamoila, di-[(C1-C6)alquil]carbamoila, (C1-C6)alquiltio, (C1-C6)alquilsulfonila, (C1-C6)alquilsulfinila, (C1-C6)alcanoila, um grupo
 5 alcanoilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e} em que R^{3d} é selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila e R^{3e} são selecionados de um grupo (C1-C6)alquila ou (C1-C6)alcóxi, ou um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, monocíclico, saturado, cujo anel pode opcionalmente compreender um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, qualquer um de cujos substituintes pode ser opcionalmente
 10 substituído por um ou mais grupos (C1-C4)alquila, hidróxi ou ciano;

e em que qualquer anel monocíclico saturado dentro de R³ opcionalmente contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo.

8. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I) como definido na reivindicação 7, em que R³ é selecionado de hidrogênio,
 15 halogênio ou de um grupo (C1-C3)alquila ou (C1-C3)alcóxi,

ou R³ ser um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado, compreendendo pelo menos um heteroátomo do anel selecionado de nitrogênio e oxigênio,

cada um de cujos grupos ou anéis dentro de R³ pode ser
 20 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados ciano, hidróxi, ciclopropila e (C1-C3)alcóxi, qualquer um destes substituintes podendo ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos ciano.

9. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I) como definido na reivindicação 8, em que R³ é selecionado de hidrogênio,
 25 cloro, metil, etila, metóxi, etóxi, 2-hidroxietóxi, 2-metoxietóxi, 2-hidroxipropóxi, (1-cianociclopropil)metóxi, 3-cianopropóxi, 3-hidroxipropóxi, 3-metoxipropóxi, 2-etoxietóxi e morfolino.

10. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I)

como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 9, em que Q^1 é selecionado de piridila, imidazolila, isoxazolila, pirazolila, furila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, pirroliltiazolila, oxazolila, isotiazolila, triazolila, tetraidrofurana e tienila,

5 e em que Q^1 é substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (C1-C6)alquila e (C1-C6)alcóxi (qualquer um dos grupos (C1-C6)alquila e grupos (C1-C6)alcóxi grupos podendo ser opcionalmente substituídos por pelo menos um substituinte independentemente selecionado de (C1-C3)alcóxi, halogênio, amino, hidróxi
10 e trifluorometila), oxo, halogênio, nitro, ciano, $-NR^4R^5$, carbóxi, hidróxi, (C2-C6)alquenila, (C3-C8)cicloalquila, (C1-C6)alcoxycarbonila, (C1-C6)alquilcarbonila, (C2-C6)alcanoilamino, fenilcarbonila, $-S(0)_n(C1-C6)alquila$, $-C(0)_nR^6R^7$ e $-SO_2NR^8R^9$, em que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 , cada um independentemente selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila, ou R^4 e R^5 ,
15 ou R^6 e R^7 , ou R^8 e R^9 , quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, podem, cada um independentemente, formar um anel heterocíclico saturado e n é 0, 1 ou 2,

e em que qualquer anel monocíclico saturado opcionalmente contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo.

20 11. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I) como definido na reivindicação 10, em que Q^1 é selecionado de piridila, imidazolila, isoxazolila, pirazolila, furila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila, pirroliltiazolila, oxazolila, isotiazolila, triazolila, tetraidrofurana e tienila,

em que Q^1 é substituído por pelo menos um substituinte
25 independentemente selecionado de oxo, halogênio, hidróxi, ciano, (C1-C4)alquila, (C1-C4)alcóxi, cujo (C1-C4)alcóxi pode ser opcionalmente substituído por (C1-C3)alcóxi e $-NR^4R^5$, em que R^4 e R^5 são cada um independente selecionado de hidrogênio e (C1-C6)alquila, ou R^4 e R^5 , quando tomados juntos com o átomo de nitrogênio a que eles são ligados, podem,

cada um independentemente, formar um anel heterocíclico saturado.

12. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I) como definido na reivindicação 10 ou 11, em que Q¹ é selecionado de piridila e pirazinila.

5 13. Composto e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I), selecionado de um ou mais de:

S-2-[2-{3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

10 S-2-[2-{3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

20 S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metila-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

25 S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

5 -2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

10 S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(3-etilpirazin-1-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

20 S-6-(2-hidroxietóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-hidroxipropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

6-((2R)-2-hidroxipropóxi)-2-[(2S)-2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

25 S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(1-cianociclopropil)metóxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-

- il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(3-cianopropóxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 5 S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 10 S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 15 S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(2-etóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 20 S-6-(3-metoxipropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-(2-etoxietóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 25 S-6-(3-cianopropóxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
 S-6-metóxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietóxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietóxi)-2-[2-{3-(4-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina; e

5 S-6-metóxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em uma das reivindicações 1 a 13, em
10 associação com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

15 15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 e um agente anti-tumor adicional para o tratamento conjunto de câncer.

16. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, dito composto sendo para uso como um medicamento.

20 17. Uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para uso na produção de um efeito anti-proliferativo em um animais de sangue quente.

25 18. Método para produzir um efeito anti-proliferativo em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, caracterizado pelo fato de compreender administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 13.

19. Uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para uso no tratamento de uma doença ou condição médica mediada somente ou em parte pela tirosina quinase IGF-1R em um animal de sangue quente.

20. Método para tratar uma doença ou condição médica mediada somente ou em parte pela tirosina quinase IGF-1R em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, caracterizado pelo fato de compreender administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

21. Uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para uso na prevenção ou tratamento daqueles tumores que são sensíveis à inibição de tirosina quinase IGF-1R envolvida nas etapas de transdução de sinal, que resultam na proliferação de células tumorais em um animal de sangue quente.

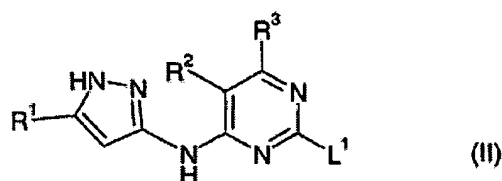
22. Método para a prevenção ou tratamento de tumores que são sensíveis à inibição da tirosina quinase IGF-1R envolvida nas etapas de transdução de sinal, que resultam na proliferação de células tumorais em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, caracterizado pelo fato de compreender administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 13.

23. Uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento de câncer em um animal de sangue quente.

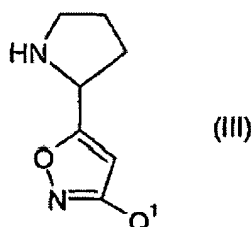
24. Método para o tratamento de câncer em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento, caracterizado pelo fato de compreender administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 13.

25. Processo para a preparação de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender:

(a) a reação, convenientemente na presença de uma base adequada, de um composto de Fórmula (II):

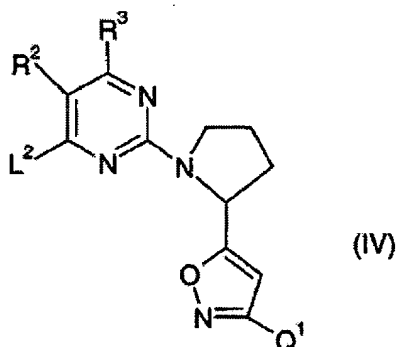


em que L^1 representa um grupo deslocável adequado e R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, por um composto de Fórmula (III):

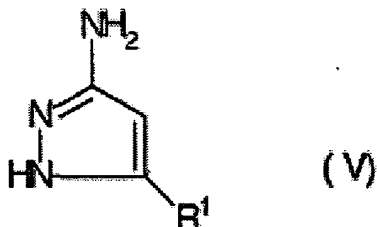


em que Q^1 é como definido na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido se necessário; ou

(b) a reação, convenientemente na presença de um ácido adequado, de um composto de Fórmula (IV):

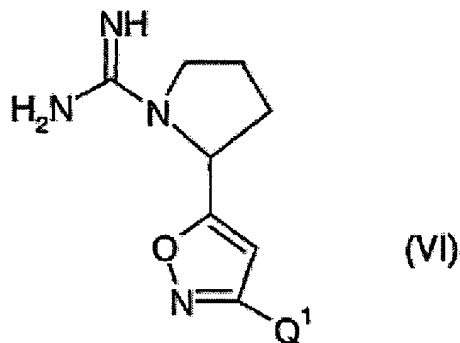


em que L^2 é um grupo deslocável adequado e R^2 , R^3 e Q^1 são como definidos na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, por um pirazol de fórmula (V):

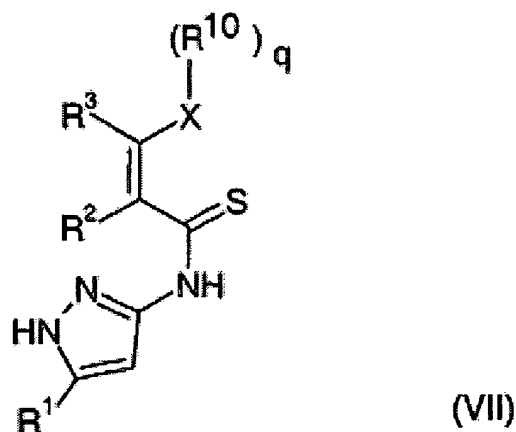


em que R^1 é como definido na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário; ou

(c) a reação, convenientemente na presença de uma base adequada, de um composto de Fórmula (VI):

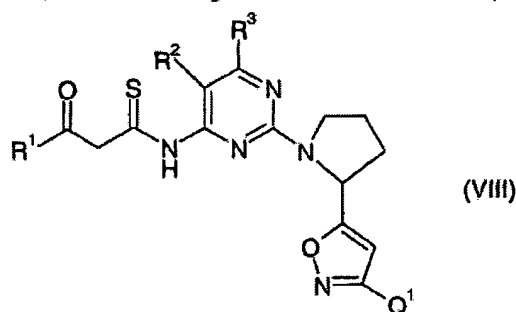


em que Q^1 é como definido na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo é protegido, se necessário, por um composto de Fórmula (VII):



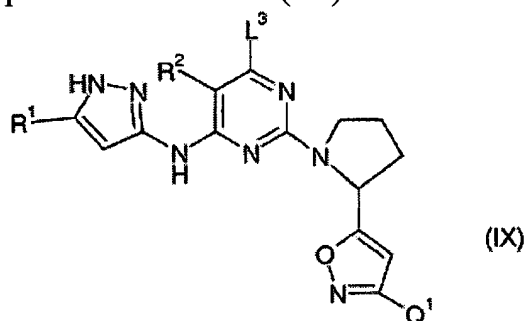
em que X representa um átomo de oxigênio e q é 1 ou X representa um átomo de nitrogênio e q é 2, R^{10} é um grupo (C1-C6)alquila e R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário; ou

(d) a reação de composto de Fórmula (VIII):



em que R^1 , R^2 , R^3 e Q^1 são como definidos na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, por hidrazina; ou

(e) para compostos de fórmula (I), em que R^3 é um grupo (C1-C6)alcóxi, amino, (C1-C6)alquilamino, di-[(C1-C6)alquil]amino, $-NHR^{3b}$ ou $-SR^{3a}$, em que R^{3a} e R^{3b} são como definidos na reivindicação 1 (e o grupo R^3 é opcionalmente substituído por pelo menos um grupo como definido na reivindicação 1), a reação, convenientemente na presença de uma base adequada, de um composto de Fórmula (IX):



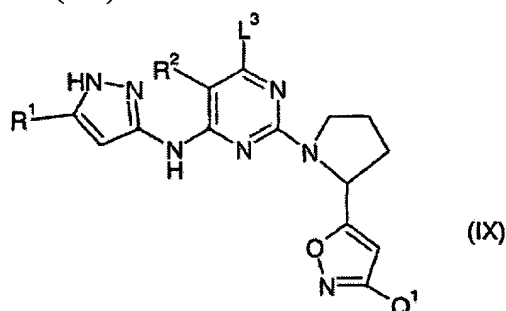
em que L^3 é um grupo deslocável adequado e R^1 , R^2 e Q^1 são como definidos na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, por um composto de Fórmula:



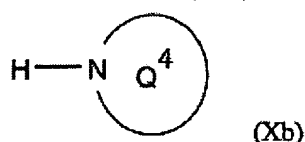
em que Xa representa OR^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $N(R^{11})_2$, NHR^{3b} ou SR^{3a} , em que R^{11} é um grupo (C1-C6)alquila opcionalmente substituído e R^{3a} e R^{3b} cada um como definido na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido se necessário; ou

(f) para compostos de fórmula (I) em que R^3 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado, opcionalmente

substituído, compreendendo pelo menos um anel nitrogênio, oxigênio e enxofre a reação, convenientemente na presença de uma base adequada, de um composto de fórmula (IX):

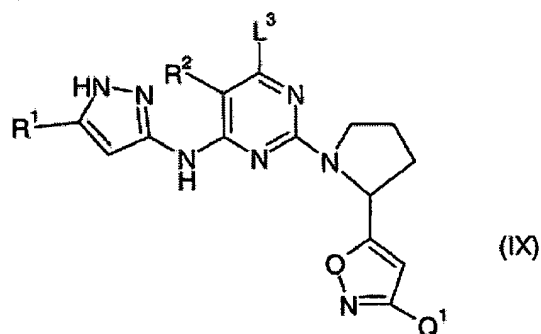


em que L^3 é um grupo deslocável adequado e R^1 , R^2 e Q^1 são como definidos na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, por um composto de fórmula (Xb):



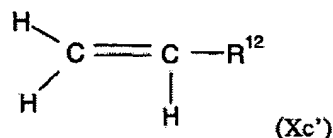
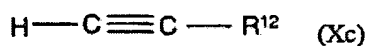
em que Q^4 é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, monocíclico, saturado opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre além do átomo de nitrogênio mostrado acima, cujo anel é opcionalmente substituído por pelo menos um grupo como definido na reivindicação 1; ou

(g) para compostos de fórmula (I) em que R^3 é um grupo (C2-C6)alquenila ou (C2-C6)alquinila (e o grupo R^3 é opcionalmente substituído por pelo menos um grupo como definido na reivindicação 1), a reação, convenientemente na presença de uma base adequada e um catalisador adequado, de um composto de fórmula (IX):



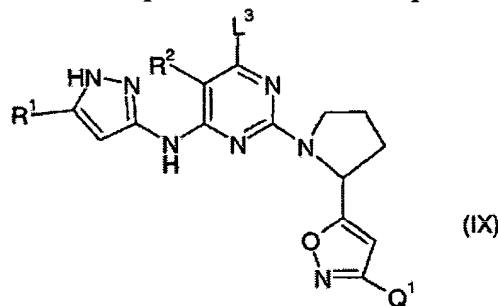
em que L^3 é um grupo deslocável adequado e R^1 , R^2 e Q^1 são como definidos

na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, por um composto de fórmula (Xc) ou de fórmula (Xc'):



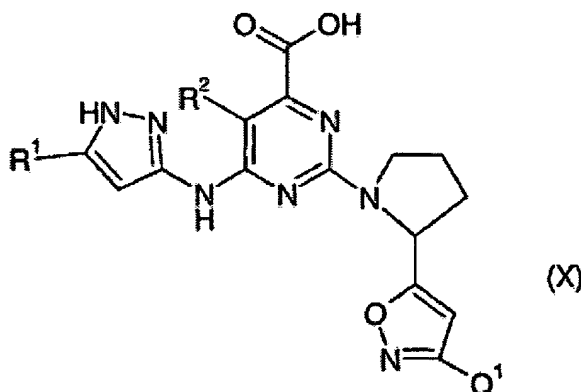
em que R^{12} é selecionado de hidrogênio e um grupo (1-4C)alquila ou (C1-C4)alcoxicarbonila opcionalmente substituído; ou

- 5 (h) para compostos de fórmula (I), em que R^3 é ligado ao anel pirimidina através de um átomo de carbono, a reação, convenientemente na presença de um catalisador adequado, de um composto de fórmula (IX):

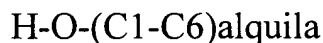


- em que L^3 é um grupo deslocável adequado e R^1 , R^2 e Q^1 são como definidos na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, por um composto de fórmula $\text{M}-\text{R}^3$, em que R^3 é apropriadamente selecionado dos grupos R^3 como definido na reivindicação 1 e M é um grupo metálico; ou
- 10

- (i) para compostos de fórmula (I) em que R^3 é um grupo (C1-C6)alcoxicarbonila (e o grupo R^3 é opcionalmente substituído por pelo menos um grupo como definido na reivindicação 1), uma reação, convenientemente na presença de um ácido adequado, de um composto de fórmula (X):
- 15

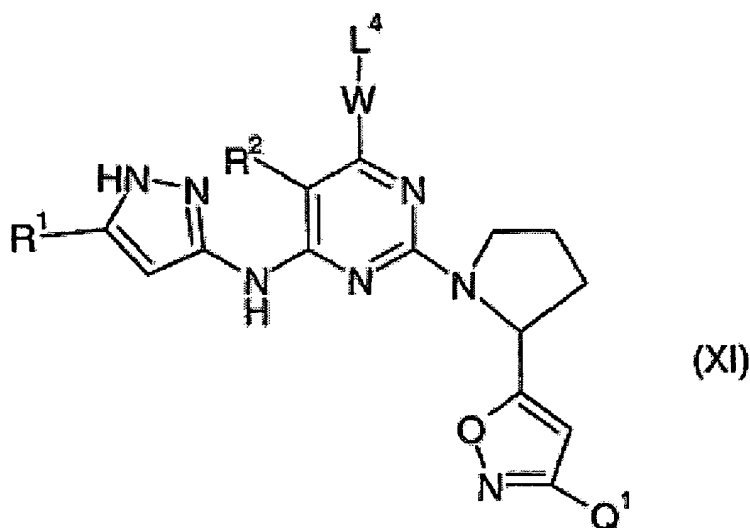


em que R^1 , R^2 e Q^1 são como definidos na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, por um composto de fórmula:



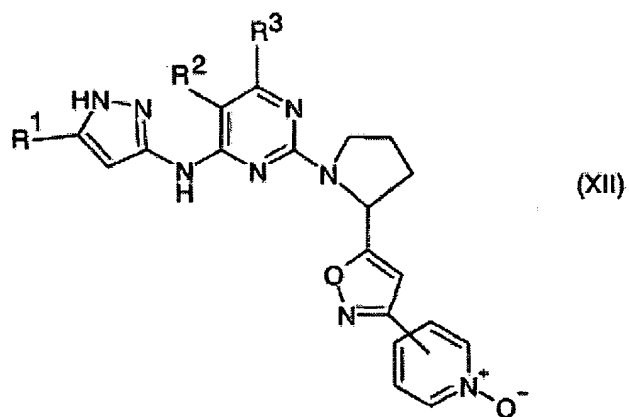
em que o grupo (C1-C6)alquila é opcionalmente substituído por pelo menos um grupo como definido na reivindicação 1 como um substituinte para R^3 e qualquer grupo funcional é protegido, se necessário; ou

(j) para compostos de fórmula (I), em que R^3 é um grupo (C1-C6)alquila, (C3-C6)alquenila, (C3-C6)alquinila ou (C1-C6)alcóxi, substituído por pelo menos um grupo como definido na reivindicação 1, reagindo-se um composto de fórmula (XI):



em que L é um grupo deslocável adequado, W é um grupo opcionalmente substituído (C1-C6)alquila, (C3-C6)alquenila, (C3-C6)alquinila ou (C1-C6)alcóxi e R^1 , R^2 e Q^1 são como definidos na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, por um composto de fórmula H-Xa, (Xb), (Xc), (Xc') ou M- R^3 ; ou

(k) para compostos de fórmula (I), em que Q^1 é um grupo piridila contendo um substituinte na posição orto ou para do anel, em relação ao nitrogênio de piridina (e opcionalmente contendo um ou mais substituintes adicionais como definido na reivindicação 1), reagindo-se um composto de fórmula (XII):



em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na reivindicação 1, exceto que qualquer grupo funcional é protegido, se necessário, com um reagente ou reagentes que combinam um agente acilante, fosforilante, sulfonante, sulfenilante ou sililante com um nucleófilo.

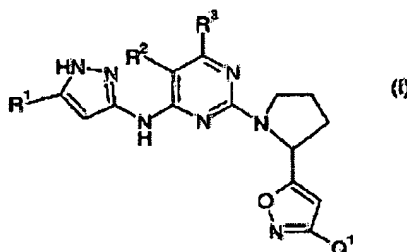
5 e opcionalmente, após os processos (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) ou (k), realizar um ou mais dos seguintes:

- converter o composto obtido em um outro composto da invenção
- formar um sal farmacologicamente aceitável do composto

RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODOS PARA PRODUZIR UM EFEITO ANTI-PROLIFERATIVO EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO MÉDICA, PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE TUMORES, E PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

Um composto de fórmula (I),



em que os substituintes são como definidos no texto para uso na inibição da atividade do receptor do fator de crescimento 1 semelhante à insulina em um animal de sangue quente, tal como o homem.