

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

(21) **PI0618520-7 A2**

(22) Data de Depósito: 08/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
A61K 31/498
A61P 35/00

(54) Título: IMIDAZOPIRAZINAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA CINASE

(30) Prioridade Unionista: 10/11/2005 US 60/735,982

(73) Titular(es): Schering Corporation

(72) Inventor(es): Blake Hamann, David B. Belanger, Kamil Paruch, Lianyun Zhao, M. Arshad Siddiqui, Michael P. Dwyer, Panduranga A. Reddy, Patrick J. Curran, Praveen K. Tadikonda, Timothy J. Guzi

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006043786 de 08/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/058942 de 24/05/2007

(57) Resumo: IMIDAZOPIRAZINAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA CINASE. Em suas muitas modalidades, a presente invenção fornece uma nova classe de compostos de imidazopirazina como inibidores de proteína e/ou cinases de barreira, métodos de preparar tais compostos, composições farmacêuticas incluindo um ou mais tais compostos, métodos de preparar formulações farmacêuticas incluindo um ou mais tais compostos, e métodos de tratamento, prevenção, inibição, ou melhora de uma ou mais doenças associadas com cinases de barreira ou proteína empregando-se tais compostos ou com posições farmacêuticas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "IMIDAZOPIRAZINAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA CINASE".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos de imidazo[1,2-a]pirazina úteis como reguladores, moduladores ou inibidores de proteína cinase, composições farmacêuticas contendo os compostos, e métodos de tratamento empregando-se os compostos e composições para tratar doenças tais como, por exemplo, câncer, inflamação, artrite, doenças virais, doenças neurodegenerativas tais como Doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares, e doenças fúngicas.

Antecedentes da Invenção

As proteínas cinases são uma família de enzimas que catalizam a fosforilação de proteínas, em particular o grupo hidroxila de resíduos de tirosina específica, serina, ou treonina nas proteínas. As proteínas cinases são fundamentais na regulação de uma ampla variedade de processos celulares, incluindo metabolismo, proliferação celular, diferenciação celular, e sobrevivência celular. A proliferação descontrolada é uma marca de células de câncer, e pode ser manifestada por uma desregulação do ciclo de divisão celular em uma de duas formas – preparando genes hiperativos estimulatórios ou genes inativos inibitórios. Os moduladores, inibidores ou reguladores após a função das cinases tais como cinases dependentes de ciclina (CDKs), proteína cinase ativada por mitogênio (MAPK/ERK), glicogênio sintase cinase 3 (GSK3beta), cinases barreira (Chk) (por exemplo, CHK-1, CHK-2 etc.), cinases de AKT, JNK, cinases Aurora (Aurora A, Aurora B, Aurora C), e similares. Exemplos de inibidores de proteína cinase são descritos em WO02/22610 A1 e por Y. Mettley e outros em *J. Med. Chem.*, (2003) 46 222-236.

As cinases dependentes de ciclina são proteínas cinases de serina/treonina, que são a força motora atrás do ciclo celular e proliferação celular. A má regulação da função de CDK ocorre com alta frequência em muitos tumores sólidos importantes. CDK's individuais, tais como, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 e CDK7, CDK8 e similares, realizam papéis dis-

tintos na progressão do ciclo celular e podem ser classificados como enzimas de fase G1, S, ou G2M. CDK2 e CDK4 são de particular interesse por causa de suas atividades serem frequentemente má reguladas em uma ampla variedade de cânceres humanos. A atividade de CDK2 é requerida para a progressão através de G1 à fase S do ciclo celular, e CDK2 é um dos componentes chave da barreira de G1. As barreiras servem para manter a sequência apropriada dos eventos de ciclo celular e permitem a célula responder a insultos ou aos sinais proliferativos, ao mesmo tempo que a perda do controle de barreira apropriado em células de câncer contribui para tumorigênese.

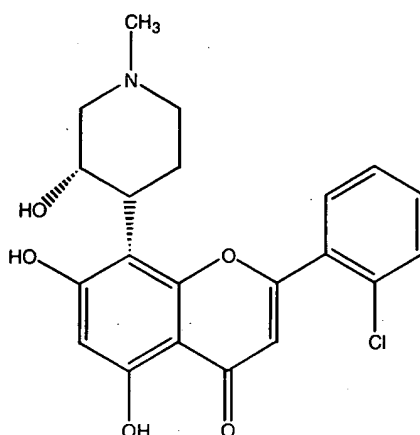
5 A trilha de CDK2 influencia a tumorigênese no nível da função supressora de tumor (por exemplo p52, RB, e p27) ativação de oncogene (ciclina E). Muitos relatos demonstraram que tanto o coativador, ciclina E, quanto o inibidor, p27, de CDK2 são super- ou subexpressos, respectivamente, em cânceres de mama, cólon, de pulmão de célula não-pequena, gástrico, próstata, bexiga,

10 ga, linfoma de não-Hodgkin's, de ovário e outros cânceres. Sua expressão alterada tem sido mostrada correlacionar-se com os níveis de atividade de CDK2 aumentados e sobrevivência total fraca. Esta observação faz a CDK2 e suas trilhas regulatórias compeliem os alvos para o desenvolvimento de tratamentos de câncer.

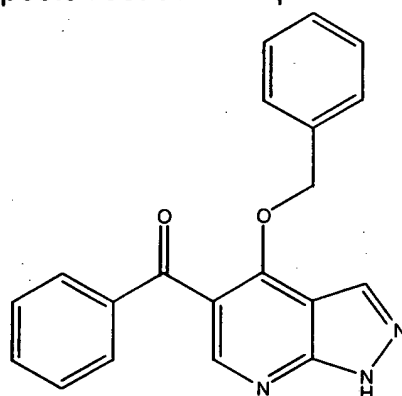
15

20 Diversas moléculas orgânicas pequenas competitivas de adenosina 5'-trifosfato (ATP) bem como peptídeos têm sido reportados na literatura como inibidores de CDK para o tratamento potencial de cânceres. U.S. 6.413.974, col. 1, linha 23- col. 15, linha 10 oferece uma boa descrição das várias CDKs e sua relação com vários tipos de câncer. Flavopiridol (mostrado abaixo) é um inibidor de CDK não seletivo que é atualmente submetido

25 às experiências clínicas humanas, A. M. Sanderowicz e outro, *J. Clin. Oncol.* (1998) 16, 2986-2999.



Outros inibidores conhecidos de CDKs incluem, por exemplo, olomoucina (J. Vesely e outro, *Eur. J. Biochem.*, (1994) 224, 771-786) e roscovitina (I. Meijer e outro, *Eur. J. Biochem.*, (1997) 243, 527-536). U.S. 6,107,305 descreve certos compostos de pirazolo[3,4-b]piridina como inibidores de CDK. Um composto ilustrativo da patente '305 é:



K. S. Kim e outro, *J. Med. Chem.* 45 (2002) 3905-3927 e WO 02/10162 descrevem certos compostos de aminotiazol como inibidores de CDK.

Imidazopirazinas são conhecidas. Por exemplo, U.S. 6.919.341 (a descrição do qual é incorporada aqui por referência) e US2005/0009832 descreve várias imidazopirazinas. Também sendo mencionado os seguintes:

WO2005/047290; US2005/095616; WO2005/039393; WO2005/019220; WO2004/072081; WO2005/014599; WO2005/009354; WO2005/005429; WO2005/085252; US2005/009832; US2004/220189; WO2004/074289;

15 WO2004/026877; WO2004/026310; WO2004/022562; WO2003/089434; WO2003/084959; WO2003/051346; US2003/022898; WO2002/060492; WO2002/060386; WO2002/028860; JP (1986)61-057587; J. Burke e outro.,

J. Biological Chem., Vol. 278(3), 1450-1456 (2003); e F. Bondavalli e outro, *J. Med. Chem.*, Vol. 45 (22), 4875-4887 (2002).

Outras séries de proteína cinases são aquelas que desempenham um papel importante como uma barreira na progressão de ciclo celular.

- 5 As barreiras previnem a progressão de ciclo celular em tempos impróprios, tal como resposta ao dano de DNA, e mantêm o equilíbrio metabólico das células enquanto a célula é interrompida, e em alguns casos podem induzir apoptose (morte celular programada) quando os requisitos da barreira não forem atingidos. O controle de barreira pode ocorrer na fase G1 (antes da
- 10 síntese de DNA) e na G2, antes da entrada em mitose.

- Uma série de barreiras monitora a integridade do genoma e, na sensibilização do dano de DNA, estas "barreiras de dano de DNA" bloqueiam a progressão do ciclo celular nas fases G₁ & G₂, e tornam mais lenta a progressão por meio da fase S. Esta ação possibilita os processos de reparo
- 15 de DNA para completar suas tarefas antes da replicação do genoma e subsequente separação deste material genético nas novas células filhas ocorrerem. A inativação de CHK1 foi mostrada transduzir sinais do complexo de sensor de dano de DNA para inibir a ativação de ciclina B/Cdc2 cinase, que promove a entrada mitótica, e anula a interrupção de G2 induzida por dano
 - 20 de DNA infligido por agentes anticâncer ou dano de DNA endógeno, bem como resulta em morte preferencial das células defectivas de barreira resultantes. Veja, por exemplo, Peng e outro, *Science*, 277, 1501-1505 (1997); Sanchez e outro, *Science*, 277, 1497-1501 (1997), Nurse, *Cell*, 91, 865-867 (1997); Weinert, *Science*, 277, 1450-1451 (1997); Walworth e outro, *Nature*,
 - 25 363, 368-371 (1993); e Al-Khodairy e outro, *Molec. Biol. Cell.*, 5, 147-160 (1994).

- A manipulação seletiva de controle de barreira em células de câncer pode fornecer ampla utilização em regimes de quimioterapia e radioterapia de câncer e pode, além disso, oferecer uma indicação comum de
- 30 câncer humano "instabilidade genômica" a ser explorada como a base seletiva da destruição de células de câncer. Diversos fatores colocam CHK1 como o alvo principal no controle de barreira de dano de DNA. A elucidação de

inibidores deste e funcionalmente cinases relacionadas tais como CDS1/CHK2, uma cinase recentemente descoberta cooperar com CHK1 na regulação da progressão da fase S (veja Zeng e outro, *Nature*, 395, 507-510 (1998); Matsuoka, *Science*, 282, 1893-1897 (1998)), pode fornecer novas entidades terapêuticas valiosas para o tratamento de câncer.

Outro grupo de cinases são as tirosina cinases. As tirosina cinases podem ser do outro tipo receptora (tendo domínios extracelulares, transmembrana e intracelular) ou o tipo não receptora (sendo totalmente intracelular). As tirosina cinases do tipo receptoras compreendidas de um grande número de receptores de transmembrana com atividade biológica diversa. De fato, cerca de 20 diferentes subfamílias de tirosina cinases tipo receptoras foram identificadas. Uma subfamília de tirosina cinase designou a subfamília HER, é compreendida de EGFR (HER1), HER2, HER3 e HER4. Ligantes desta subfamília de receptors indentificados até agora incluem fator de desenvolvimento epitelial, TGF-alfa, anfiregulina, HB-EGF, betacelulina e heregulina. Outra subfamília destas tirosina cinases tipo receptoras é a subfamília de insulina, que inclui INS-R, IGF-IR, IR, e IR-R. A subfamília PDGF inclui os receptores PDGF-alfa e beta, CSFIR, c-kit e FLK-II. A família FLK é compreendida do receptor de domínio de inserção de cinase (KDR), cinase-1 de fígado fetal (FLK-1), cinase-4 de fígado fetal (FLK-4) e a tirosina cinase-1 tipo fms (flt-1). Para descrição detalhada das tirosina cinases do tipo receptoras, veja, Plowman e outro, *DN&P* 7(6): 334-339, 1994.

Pelo menos uma das proteína tirosina cinases não-receptoras, a saber, LCK, é acreditada mediar a transdução em células T de um sinal da interação de uma proteína de superfície celular (Cd4) com um anticorpo anti-Cd4 reticulado. Uma descrição mais detalhada de tirosina cinases não receptoras é fornecida em Bolen, *Oncogene*, 8, 2025-2031 (1993). O tipo não receptor de tirosina cinases está também compreendido de numerosas subfamílias, incluindo Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, e LIMK. Cada destas subfamílias é também sub-dividida em receptores variáveis. Por exemplo, a subfamília Src é uma das maiores e inclui Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, e Yrk. A subfamília Src de enzimas tem sido

ligada à oncogênese. Para uma descrição mais detalhada do tipo não-receptor das tirosina cinases, veja Bolen, *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993).

Além de seu papel no controle do ciclo celular, as proteínas cinases também desempenham um papel crucial em angiogênese, que é o mecanismo pelo qual novos capilares são formados de vasos existentes. Quando requerido, o sistema vascular tem o potencial de gerar novas redes capilares a fim de manter o funcionamento apropriado de tecidos e órgãos. No adulto, entretanto, a angiogênese é razoavelmente limitada, ocorrendo apenas no processo de cicatrização de ferimento e neovascularização do endométrio durante a menstruação. Por outro lado, a angiogênese indesejada é uma indicação de diversas doenças, tais como retinopatias, psoríase, artrite reumatóide, degeneração macular relacionada com a idade, e câncer (tumores sólidos). As proteínas cinases que foram mostraram estar envolvidas no processo angiogênico incluem três membros da família de tirosina cinase receptora de fator de desenvolvimento; VEGF-R2 (receptor 2 de fator desenvolvimento endotelial vascular, também conhecido como KDR (receptor de domínio de inserção de cinase) e como FLK 1); FGF-R (receptor de fator de crescimento de fibroblasto); e TEK (também conhecido como Tie-2).

VEGF-R2, que é expresso apenas nas células endoteliais, liga-se ao fator de crescimento angiogênico potente VEGF e media a subsequente transdução de sinal por meio da ativação de sua atividade de cinase intracelular. Desse modo, é esperado que a inibição direta da atividade de cinase de VEGF-R2 resulte na redução de angiogênese mesmo na presença de VEGF exógeno (veja, Strawn e outro, *Cancer Research*, 56, 3540-3545 (1996)), como foi mostrado com mutantes de VEGF-R2 que não media a transdução de sinal. Millauer e outro, *Cancer Research*, 56, 1615-1620 (1996). Além disso, VEGF-R2 parece não ter nenhuma função no adulto além daquela de mediar a atividade angiogênica de VEGF. Portanto, um inibidor seletivo da atividade de cinase de VEGF-R2 seria suposto exibir baixa toxicidade.

Similarmente, FGFR liga os fatores de crescimento angiogênicos aFGF e bFGF e media a subsequente transdução de sinal intracelular. Re-

centemente, foi sugerido que os fatores de crescimento tais como bFGF podem desempenhar um papel crítico na indução de angiogênese em tumores sólidos que atingiram um certo tamanho. Yoshiji e outro, *Cancer Research*, 57, 3924-3928 (1997). Ao contrário de VEGF-R2, entretanto, FGF-R é expresso em diversos diferentes tipos de célula em todo o corpo e pode ou não desempenhar papéis importantes em outros processos fisiológicos normais no adulto. Todavia, administração sistêmica de um inibidor de molécula pequena da atividade de cinase de FGF-R foi reportada bloquear a angiogênese induzida por bFGF em camundongos sem toxicidade aparente. Mohammad e outro, *EMBO Journal*, 17, 5996-5904 (1998).

TEK (também conhecida como Tie-2) é outra tirosina cinase receptora expressa apenas em células endoteliais que mostraram desempenhar um papel em angiogênese. A ligação do fator angiopoietina-1 resulta em autofosforilação do domínio de cinase de TEK e resulta em um processo de transdução de sinal que parece mediar a interação de células endoteliais com células de suporte periendotelial, desse modo facilitando a maturação de vasos sangüíneos recentemente formados. O fator angiopoietina-2, por outro lado, parece antagonizar a ação de angiopoietina-1 sobre TEK e rompe a angiogênese. Maisonpierre e outro, *Science*, 277, 55-60 (1997).

A cinase, JNK, pertence a superfamília de proteína cinase ativada por mitogênio (MAPK). JNK desempenha um papel crucial em respostas inflamatórias, respostas de estresse, proliferação celular, apoptose, e tumorigênese. A atividade de cinase de JNK pode ser ativada por vários estímulos, incluindo as citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e interleucina-1), receptores co-estimulatórios de linfócitos (CD28 e CD40), químicos de dano de DNA, radiação, e sinalização de Fas. Resultados dos camundongos de nocaute de JNK indicam que JNK está envolvido na indução de apoptose e diferenciação de célula auxiliar T.

Pim-1 é uma serina/treonina cinase pequena. Níveis de expressão elevados de Pim-1 foram detectados em malignidades linfóides e mielóides, e recentemente Pim-1 foi identificado como um marcador prognóstico em câncer de próstata. K. Peltola, "Signaling em Cancer: Pim-1 Cinase e its

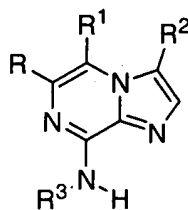
Partners", Annales Universitatis Turkuensis, Sarja - Ser. D Osa - Tom. 616, (30 de agosto de 2005), <http://kirjasto.utu.fi/julkaisupalvelut/annaalit/2004/D616.html>. Pim-1 age como um fator de sobrevivência de célula e pode prevenir a apoptose em células malignas. K. Petersen Shay e outro, *Molecular Cancer Research* 3:170-181 (2005).

Existe uma necessidade de inibidores eficazes de proteína cinases a fim de tratar ou prevenir estados de doença associados com proliferação celular anormal. Além disso, é desejável para inibidores de cinase possuir tanto afinidade elevada para cinase alvo bem como alta seletividade versos outras proteína cinases. Compostos de molécula pequena que podem ser facilmente sintetizados e são potente inibidores de proliferação celular são aqueles, por exemplo, que são inibidores de uma ou mais proteínas cinases, tais como CHK1, CHK2, VEGF (VEGF-R2), Pim-1, complexos de CDKs ou CDK/ciclina, e ambas as tirosina cinases receptora ou não-receptora.

Sumário da Invenção

Em suas muitas modalidades, a presente invenção fornece uma nova classe de compostos de imidazo[1,2-a]pirazina, métodos de preparar tais compostos, composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos, métodos de preparar formulações farmacêuticas compreendendo um ou mais tais compostos, e métodos de tratamento, prevenção, inibição ou melhora de uma ou mais doenças associadas com proteínas cinases empregando-se tais compostos ou composições farmacêuticas.

Em um aspecto, a presente invenção fornece compostos representados pela Fórmula I:



Fórmula I

ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

- R é H, CN, $-NR^5R^6$, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclenila, heteroarila, $-C(O)NR^5R^6$, $-N(R^5)C(O)R^6$, heterociclila, heteroarila substituída por $(CH_2)_{1-3}NR^5R^6$, alquila não-substituída, ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila, $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$;
- R¹ é H, halo, arila ou heteroarila, onde cada uma das referidas arila e heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, $-CH_2OR^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR^5R^6$ (em que o R⁵ e R⁶, juntos com N do referido $-NR^5R^6$, formam um anel de heterociclila), $-S(O)R^5$, $-S(O_2)R^5$, $-CN$, $-CHO$, $-SR^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$ e $-OR^5$;
- R² é H, halo, arila, arilalquila ou heteroarila, onde cada uma das referidas arila, arilalquila e heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amida, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR^5R^6$ (em que os R⁵ e R⁶, juntos com N do referido $-NR^5R^6$, formam um anel de heterociclila), $-CN$, arilalquila, $-CH_2OR^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O_2)R^5$, $-CN$, $-CHO$, $-SR^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, heteroarila e heterociclila;
- R³ é H, alquila, cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, em que:
- a referida alquila mostrada acima para R³ pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, alcóxi, heteroarila, e $-NR^5R^6$;
 - a referida arila mostrada acima para R³ é não-substituída, ou opcionalmente substituída, ou opcionalmente fundida, com halo, heteroarila, heterociclila,

cicloalquila ou heteroarilalquila, onde cada uma das referidas heteroarila, heterociclila, cicloalquila e heteroarilalquila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente sele-

5 cionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$; e

- a referida heteroarila mostrada acima para R^3 pode ser não-substituída ou opcionalmente substituída, ou opcionalmente fundida, com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes com cada porção sendo inde-

10 pendentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcocarbonila, $-OR^5$, alquila, $-CHO$, $-NR^5R^6$, $-S(O_2)N(R^5R^6)$, $-C(O)N(R^5R^6)$, $-SR^5$, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila;

R^5 é H, alquila, aminoalquila, arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila; e

15 R^6 é H, alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila; também onde em qualquer $-NR^5R^6$ na Fórmula I, os referidos R^5 e R^6 podem opcionalmente ser ligados juntos com o N do referido $-NR^5R^6$ para formar um anel de heterociclila.

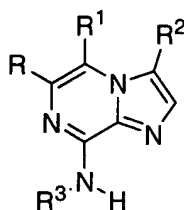
Os compostos da Fórmula I podem ser úteis como inibidores de

20 proteína cinase e podem ser úteis no tratamento e prevenção de doenças proliferativas, por exemplo, câncer, inflamação e artrite, doenças neurodegenerativas tais como Doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares, doenças virais e doenças fúngicas.

Descrição Detalhada

25 Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de imidazopirazina, especialmente compostos de imidazo[1,2-a]pirazina que são representados pela Fórmula estrutural I, ou pró-fármaco, ésteres, solvatos ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, onde as várias porções são como descritas acima.

30 Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos representados pela Fórmula I:



Fórmula I

ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

R é H, CN, -NR⁵R⁶, cicloalquenila, heterociclenila, -C(O)NR⁵R⁶, -
 5 N(R⁵)C(O)R⁶, ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em -OR⁵ e -NR⁵R⁶;

R¹ é H, halo, arila ou heteroarila, onde cada uma das referidas arila e heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que
 10 podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, -C(O)NR⁵R⁶ e -OR⁵;

R² é H, halo, ou heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou
 15 diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclila;

R³ é H, alquila, arila ou heteroarila, em que:
 - a referida alquila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais
 20 porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em -OR⁵, alcóxi e -NR⁵R⁶;

- a referida arila é substituída por heteroarila, a qual heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por alquila; e
 - a referida heteroarila mostrada acima para R³ pode ser não-substituída ou
 25 substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes com cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, -OR⁵, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila e heterociclila;

R⁵ é H, alquila, arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila; e

R^6 é H, alquila, arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila.

Em uma modalidade, R, R^1 , R^2 e R^3 não são todos H simultaneamente.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^2 é heteroarila não-substituída ou heteroarila substituída por alquila.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^2 é heteroarila substituída por alquila.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^2 é pirazolila.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^2 é pirazolila substituída por alquila.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^2 é 1-metila-pirazol-4-ila.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é H.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é CN.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é $-C(O)NR^5R^6$.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é $-C(O)NH_2$.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é heterociclenila.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é tetraidropiridinila.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é 1,2,3,6-tetraidropiridinila.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^1$ e $-NR^5R^6$.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é alquila substituída por um ou mais $-NR^5R^6$.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é alquila substituída por $-NH_2$.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R é alquila substituída por $-NH(\text{metila})$.

Em algumas modalidades, ambos R e R^1 não são H simultaneamente.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^3 é H.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^3 é alquila não-substituída.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^3 é alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, $-OR^1$, alcóxi e

5 $-NR^5R^6$.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^3 é heteroarila não-substituída.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^3 é heteroarila substituída por alquila.

10 Em outra modalidade, na Fórmula I, R^3 é heteroarila substituída por metila.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^3 é isotiazolila não-substituída.

15 Em outra modalidade, na Fórmula I, R^3 é isotiazolila substituída por alquila.

Em outra modalidade, na Fórmula I, R^3 é isotiazolila substituída por metila.

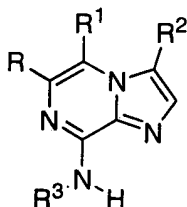
Em outra modalidade, na Fórmula I, R^3 é 5-metila-isotiazol-3-ila.

Em outra modalidade, R^3 é arila substituída por heteroarila.

20 Em outra modalidade, R^3 é arila substituída por imidazolila.

Em outra modalidade, R^3 é fenila substituída por imidazolila.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:

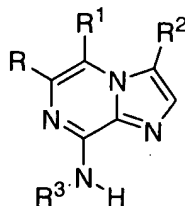


25 ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, onde R^2 é heteroarila, $R=R^1=H$ e R^3 é alquila não-substituída, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amida, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR^5R^6$ (onde R^5 e R^6 formam uma

amina cíclica juntos com N do referido $-NR^5R^6$), $-CN$, arilalquila, $-CH_2OR^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O_2)R^5$, $-CN$, $-CHO$, $-SR^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, heteroarila e heterociclila, em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

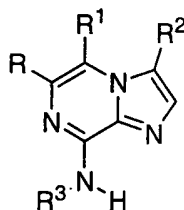
Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da

5 fórmula:



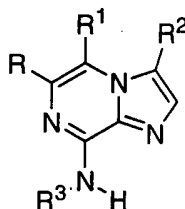
ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^2 é heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amida, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-NR^5R^6$ (onde R^5 e R^6 formam uma amina cíclica juntos com N do referido $-NR^5R^6$), $-CN$, arilalquila, $-CH_2OR^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O_2)R^5$, $-CN$, $-CHO$, $-SR^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, heteroarila e heterociclila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila, $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é heteroarila onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcóxicarbonila, $-OR^5$, alquila, $-CHO$, $-NR^5R^6$, $-S(O_2)N(R^5R^6)$, $-C(O)N(R^5R^6)$, $-SR^5$, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila, onde R^5 e R^6 são como acima definidos.

25 Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amida, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -NR⁵R⁶ (onde R⁵ e R⁶ formam uma amina cíclica juntos com N do referido -NR⁵R⁶), -CN, arilalquila, -CH₂OR⁵, -S(O)R⁵, -S(O₂)R⁵, -CN, -CHO, -SR⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, heteroarila e heterociclila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em -OR⁵, heterociclila, -N(R⁵)C(O)N(R⁵R⁶), -N(R⁵)-C(O)OR⁶, -(CH₂)₁₋₃-N(R⁵R⁶) e -NR⁵R⁶; R¹ é H e R³ é heteroarila onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcóxicarbonila, -OR⁵, alquila, -CHO, -NR⁵R⁶, -S(O₂)N(R⁵R⁶), -C(O)N(R⁵R⁶), -SR⁵, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila, em que R⁵ e R⁶ são como acima definidos.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



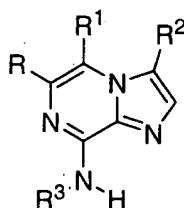
ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é pirazolila, R=R¹=H e R³ é alquila não-substituída, onde a referida pirazolila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente sele-

cionada do grupo consistindo em halo, amida, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, $-C(O)OH$,

$-C(O)NH_2$, $-NR^5R^6$ (onde R^5 e R^6 formam uma amina cíclica juntos com N do referido $-NR^5R^6$), $-CN$, arilalquila, $-CH_2OR^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O_2)R^5$, $-CN$, $-CHO$,

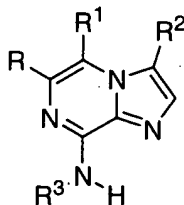
- 5 $-SR^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, heteroarila e heterociclila, em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^2 é
10 1-metila-pirazol-4-ila, $R=R^1=H$ e R^3 é alquila não-substituída.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:

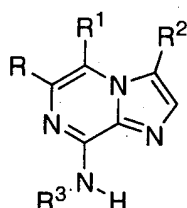


- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^2 é
pirazolila, onde a referida pirazolila pode ser não-substituída ou substituída
15 por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção
sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, ami-
da, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-$
 NR^5R^6 (onde R^5 e R^6 formam uma amina cíclica juntos com N do referido $-$
 NR^5R^6), $-CN$, arilalquila, $-CH_2OR^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O_2)R^5$, $-CN$, $-CHO$, $-SR^5$, $-$
20 $C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, heteroarila e heterociclila; R é alquila não-substituída ou
alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou dife-
rentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consis-
tindo em $-OR^5$, heterociclila,
 $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e
25 R^3 é heteroarila onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou

substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcóxicarbonila, $-OR^5$, alquila, $-CHO$, $-NR^5R^6$, $-S(O_2)N(R^5R^6)$, $-C(O)N(R^5R^6)$,

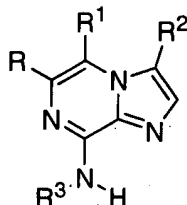
- 5 $-SR^5$, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila, em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^2 é
- 10 1-metila-pirazol-4-ila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila, $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é heteroarila onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou
- 15 substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcóxicarbonila, $-OR^5$, alquila, $-CHO$, $-NR^5R^6$, $-S(O_2)N(R^5R^6)$, $-C(O)N(R^5R^6)$, $-SR^5$, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila, em que R^5 e R^6 são como acima definidos.
- 20

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:

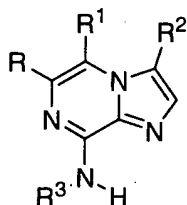


- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^2 é
- 1-metila-pirazol-4-ila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por
- 25 uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo

independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila, $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é heteroarila onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes

5 cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcóxicarbonila, $-OR^5$, alquila, $-CHO$, $-NR^5R^6$, $-S(O_2)N(R^5R^6)$, $-C(O)N(R^5R^6)$, $-SR^5$, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila, em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

10 Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



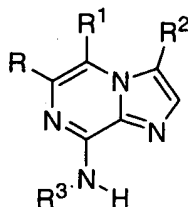
ou um éster, solvato ou sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^2 é 1-metila-pirazol-4-ila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo

15 independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila, $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é isotiazolila onde a referida isotiazolila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em ha-

20 lo, amino, alcóxicarbonila, $-OR^5$, alquila, $-CHO$, $-NR^5R^6$, $-S(O_2)N(R^5R^6)$, $-C(O)N(R^5R^6)$, $-SR^5$, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila, em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

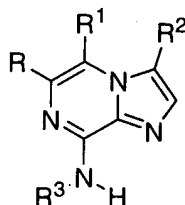
Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da

25 fórmula:



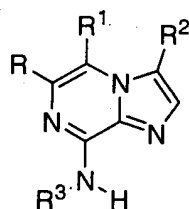
- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^2 é 1-metila-pirazol-4-ila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila,
- 5 $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é isotiazolila onde a referida isotiazolila é substituída por uma ou mais alquila, em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- 10 ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^2 é 1-metila-pirazol-4-ila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila, $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e
- 15 R^3 é 5-metila-isotiazol-3-ila, em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

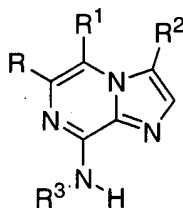
Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^2 é pirazolila, onde a referida pirazolila pode ser não-substituída ou substituída
- 20 por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, $-C(O)NR^5R^6$ e $-OR^5$; R é heterociclenila; R^1 é H e R^3 é heteroarila onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais
- 25 porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independen-

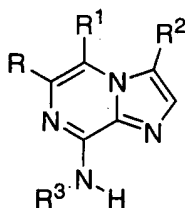
temente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcóxicarbonila, -OR⁵, alquila, -CHO, -NR⁵R⁶, -S(O₂)N(R⁵R⁶), -C(O)N(R⁵R⁶), -SR⁵, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila, em que R⁵ e R⁶ são como acima definidos.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



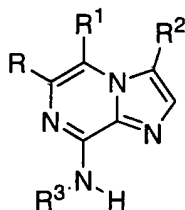
ou um éster, solvato ou sal farmacologicamente aceitável deste, em que R² é 1-metila-pirazol-4-ila; R é heterociclenila; R¹ é H e R³ é heteroarila onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcóxicarbonila, -OR⁵, alquila, -CHO, -NR⁵R⁶, -S(O₂)N(R⁵R⁶), -C(O)N(R⁵R⁶), -SR⁵, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



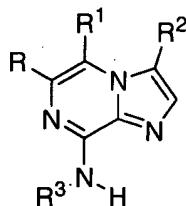
ou um éster, solvato ou sal farmacologicamente aceitável deste, em que R² é 1-metila-pirazol-4-ila; R é tetraidropiridinila; R¹ é H e R³ é heteroarila onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcóxicarbonila, -OR⁵, alquila, -CHO, -NR⁵R⁶, -S(O₂)N(R⁵R⁶), -C(O)N(R⁵R⁶), -SR⁵, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



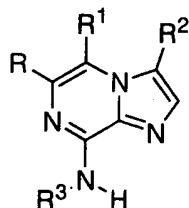
ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é 1-metila-pirazol-4-ila; R é 1,2,3,6-tetraidropiridinila; R¹ é H e R³ é heteroarila onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcoxi-carbonila, -OR⁵, alquila, -CHO, -NR⁵R⁶, -S(O₂)N(R⁵R⁶), -C(O)N(R⁵R⁶), -SR⁵, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é 1-metila-pirazol-4-ila; R é 1,2,3,6-tetraidropiridinila; R¹ é H e R³ é isotiazolila onde a referida isotiazolila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcoxi-carbonila, -OR⁵, alquila, -CHO, -NR⁵R⁶, -S(O₂)N(R⁵R⁶), -C(O)N(R⁵R⁶), -SR⁵, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila.

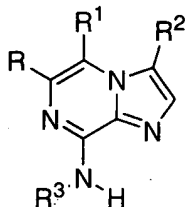
Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é

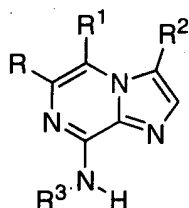
1-metila-pirazol-4-ila; R é 1,2,3,6-tetraidropiridinila; R¹ é H e R³ é 5-metila-isotiazol-3-ila.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- 5 ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é 1-metila-pirazol-4-ila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em -OR⁵, heterociclila, -N(R⁵)C(O)N(R⁵R⁶), -N(R⁵)-C(O)OR⁶, -(CH₂)₁₋₃-N(R⁵R⁶) e -NR⁵R⁶; R¹ é H e
- 10 R³ é isotiazolila onde a referida isotiazolila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcóxicarbonila, -OR⁵, alquila, -CHO, -NR⁵R⁶, -S(O₂)N(R⁵R⁶), -C(O)N(R⁵R⁶),
- 15 -SR⁵, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila, em que R⁵ e R⁶ são como acima definidos.

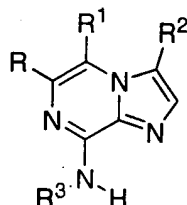
Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é
- 20 heteroarila não-substituída; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em -OR⁵, heterociclila,
- N(R⁵)C(O)N(R⁵R⁶), -N(R⁵)-C(O)OR⁶, -(CH₂)₁₋₃-N(R⁵R⁶) e -NR⁵R⁶; R¹ é H e
- 25 R³ é arila onde a referida arila é substituída por a heteroarila, onde a referida

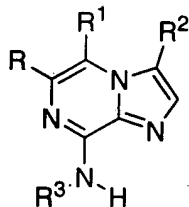
heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$ e em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

- 5 Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^2 é heteroarila substituída por alquila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila, $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é arila onde a referida arila é substituída por a heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$ e em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

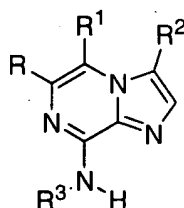
Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R^2 é heteroarila substituída por alquila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila, $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é arila onde a referida arila é substituída por

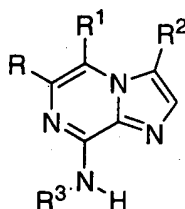
- a heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$ e em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- ou um éster, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável deste, em que R^2 é 1-metila-pirazol-4-ila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila, $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é arila onde a referida arila é substituída por a heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$ e em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

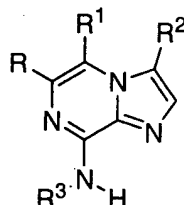
Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- ou um éster, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável deste, em que R^2 é 1-metila-pirazol-4-ila; R é alquila não-substituída ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^5$, heterociclila, $-N(R^5)C(O)N(R^5R^6)$, $-N(R^5)-C(O)OR^6$, $-(CH_2)_{1-3}-N(R^5R^6)$ e $-NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é arila onde a referida arila é substituída por imidazolila, onde a referida

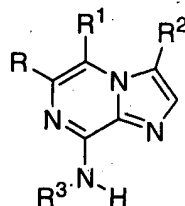
imidazolila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$ e em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

- 5 Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



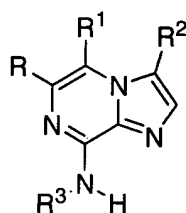
- ou um éster, solvato ou sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^2 é heteroarila não-substituída; R é $-C(O)NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é arila onde a referida arila é substituída por a heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$ e em que R^5 e R^6 são como acima definidos.
- 10

- Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:
- 15



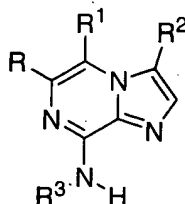
- ou um éster, solvato ou sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^2 é heteroarila substituída por alquila; R é $-C(O)NR^5R^6$; R^1 é H e R^3 é arila onde a referida arila é substituída por a heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$ e em que R^5 e R^6 são como acima definidos.
- 20

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



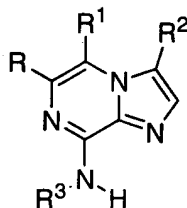
- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é heteroarila substituída por alquila; R é -C(O)NR⁵R⁶; R¹ é H e R³ é arila onde a referida arila é substituída por a heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por
- 5 uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, -OR⁵, -N(R⁵R⁶) e -S(O₂)R⁵ e em que R⁵ e R⁶ são como acima definidos.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- 10 ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é 1-metila-pirazol-4-ila; R é -C(O)NR⁵R⁶; R¹ é H e R³ é arila onde a referida arila é substituída por a heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou
- 15 mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, -OR⁵, -N(R⁵R⁶) e -S(O₂)R⁵ e em que R⁵ e R⁶ são como acima definidos.

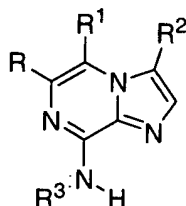
Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que R² é
- 20 1-metila-pirazol-4-ila; R é -C(O)NR⁵R⁶; R¹ é H e R³ é arila onde a referida arila é substituída por imidazolila, onde a referida imidazolila pode ser não-

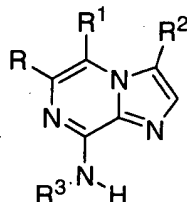
substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$, e em que R^5 e R^6 são como acima definidos.

- 5 Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



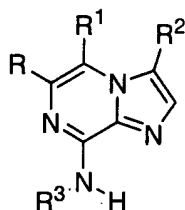
- ou um éster, solvato ou sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^2 é heteroarila não-substituída; R é heterociclenila; R^1 é H e R^3 é arila onde a referida arila é substituída por a heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



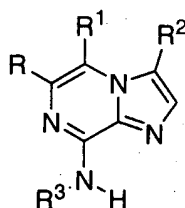
- 15 ou um éster, solvato ou sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^2 é heteroarila substituída por alquila; R é heterociclenila; R^1 é H e R^3 é arila onde a referida arila é substituída por a heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



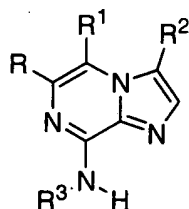
- ou um éster, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável deste, em que R² é 1-metila-pirazol-4-ila; R é heterociclenila; R¹ é H e R³ é arila onde a referida arila é substituída por a heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, -OR⁵, -N(R⁵R⁶) e -S(O₂)R⁵.

Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:



- ou um éster, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável deste, em que R² é 1-metila-pirazol-4-ila; R é heterociclenila; R¹ é H e R³ é arila onde a referida arila é substituída por imidazolila, onde a referida imidazolila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, -OR⁵, -N(R⁵R⁶) e -S(O₂)R⁵.

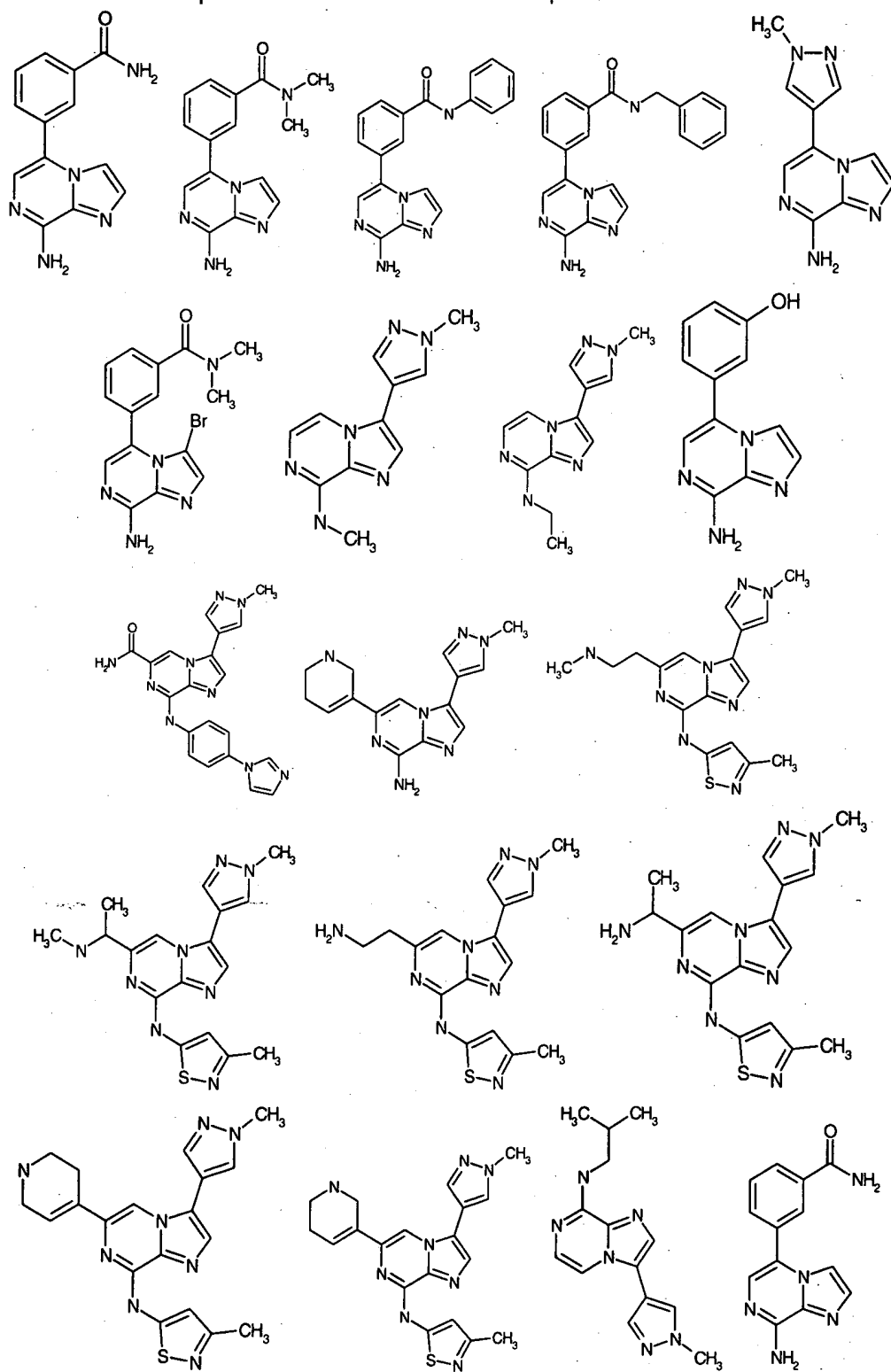
- Em outra modalidade, esta invenção descreve o composto da fórmula:

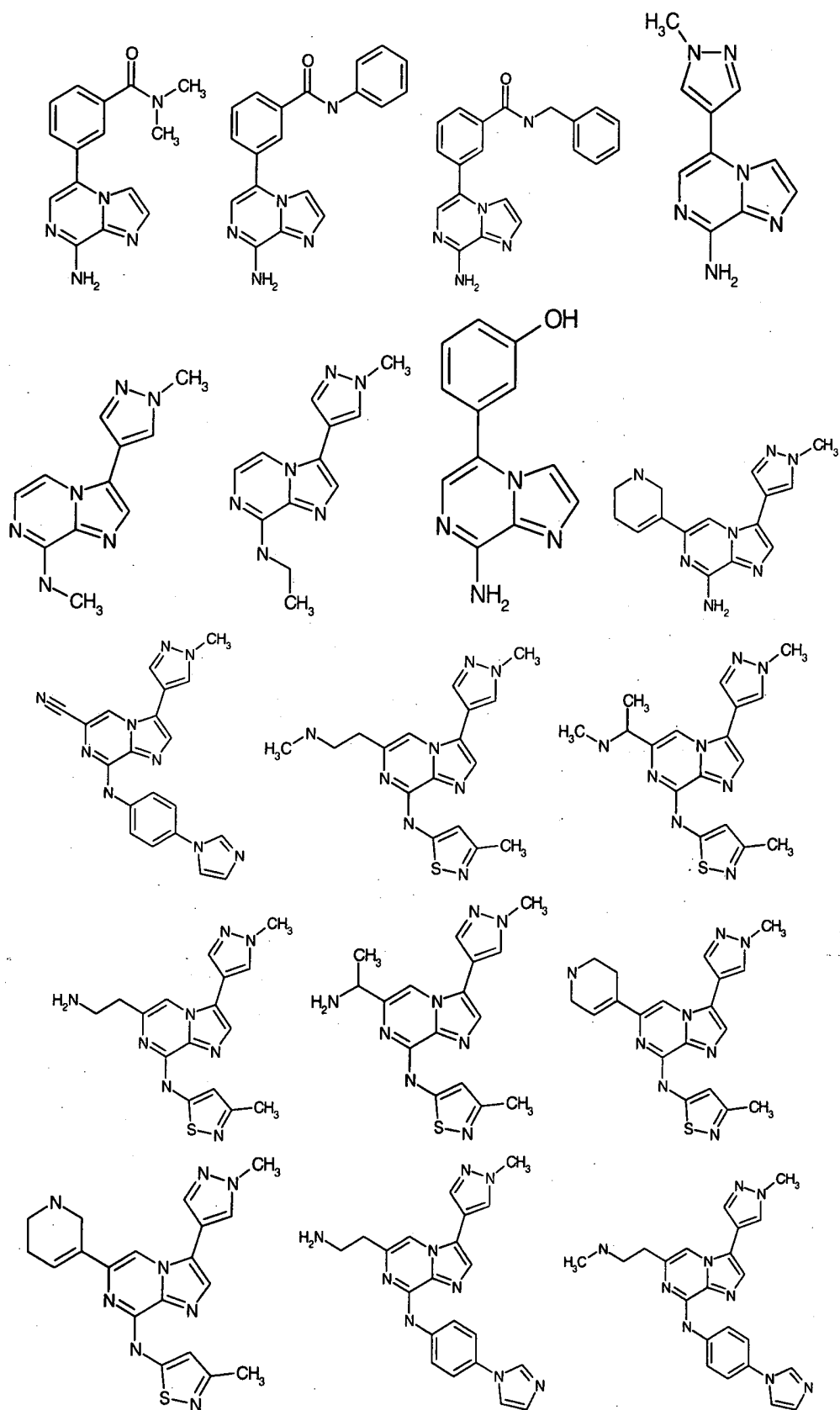


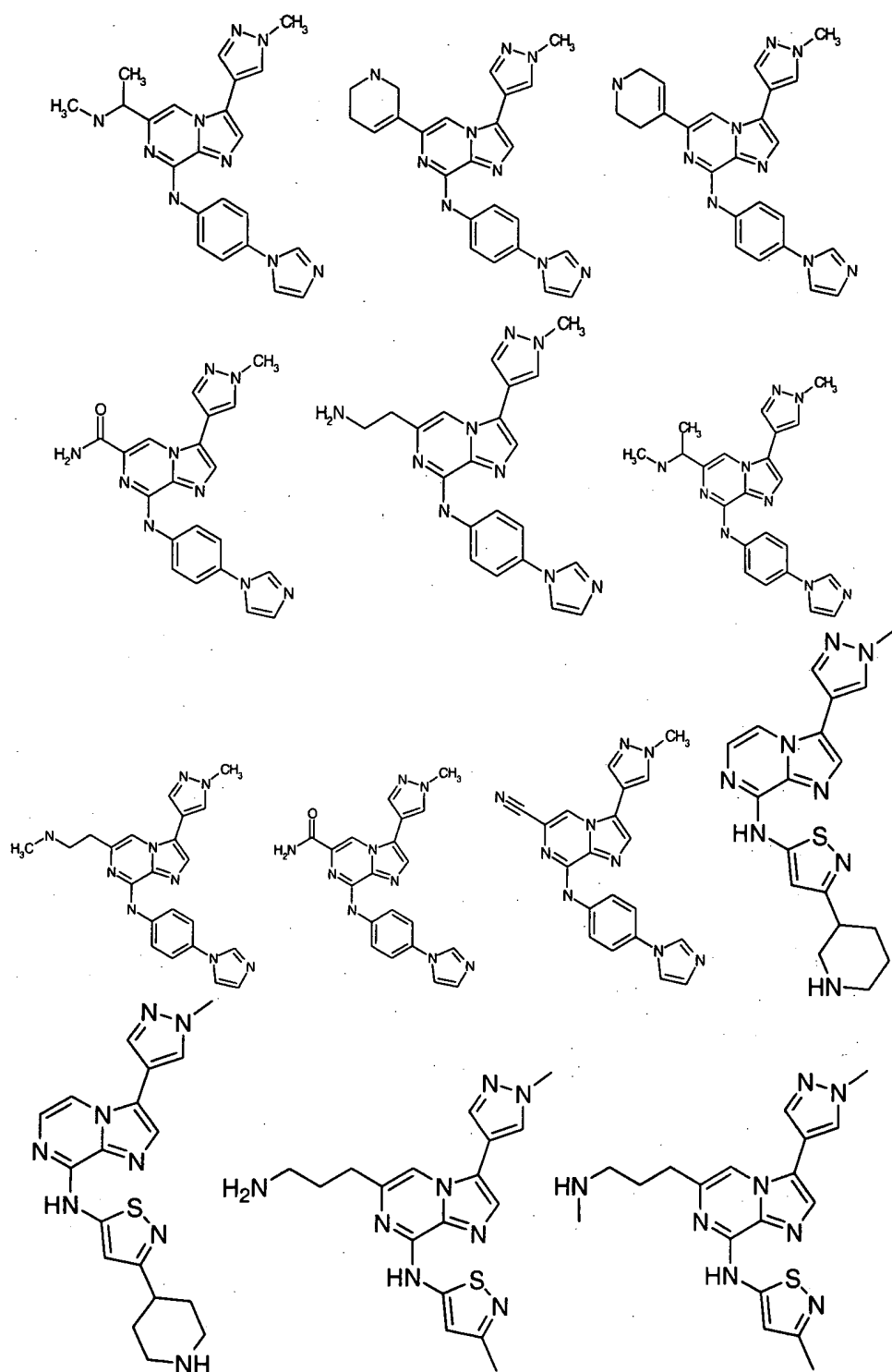
- ou um éster, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável deste, em que R² é 1-metila-pirazol-4-ila; R é 1,2,3,6-tetraidropiridinila; R¹ é H e R³ é arila onde a referida arila é substituída por imidazolila, onde a referida imidazolila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo

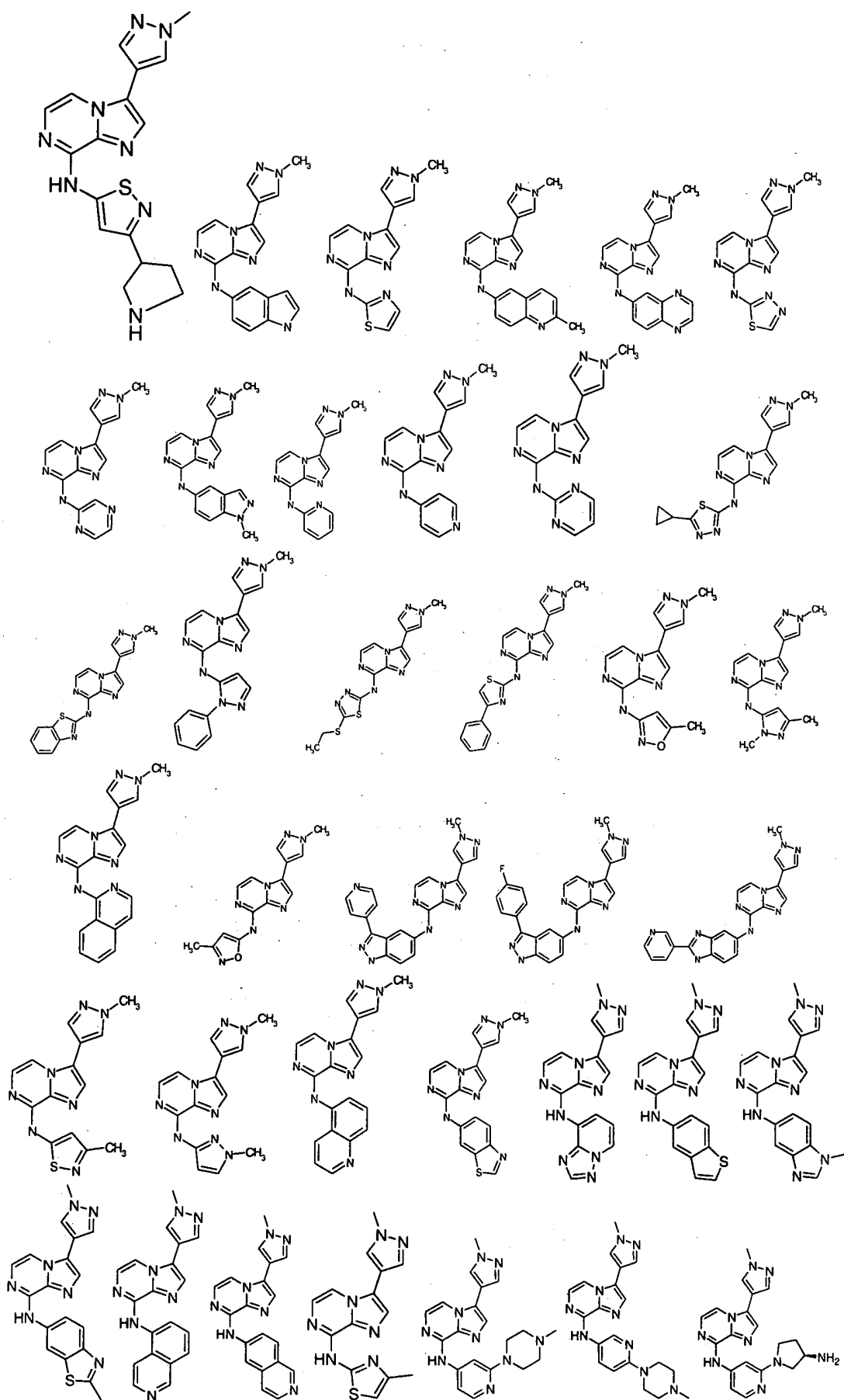
independentemente selecionada de alquila, $-OR^5$, $-N(R^5R^6)$ e $-S(O_2)R^5$.

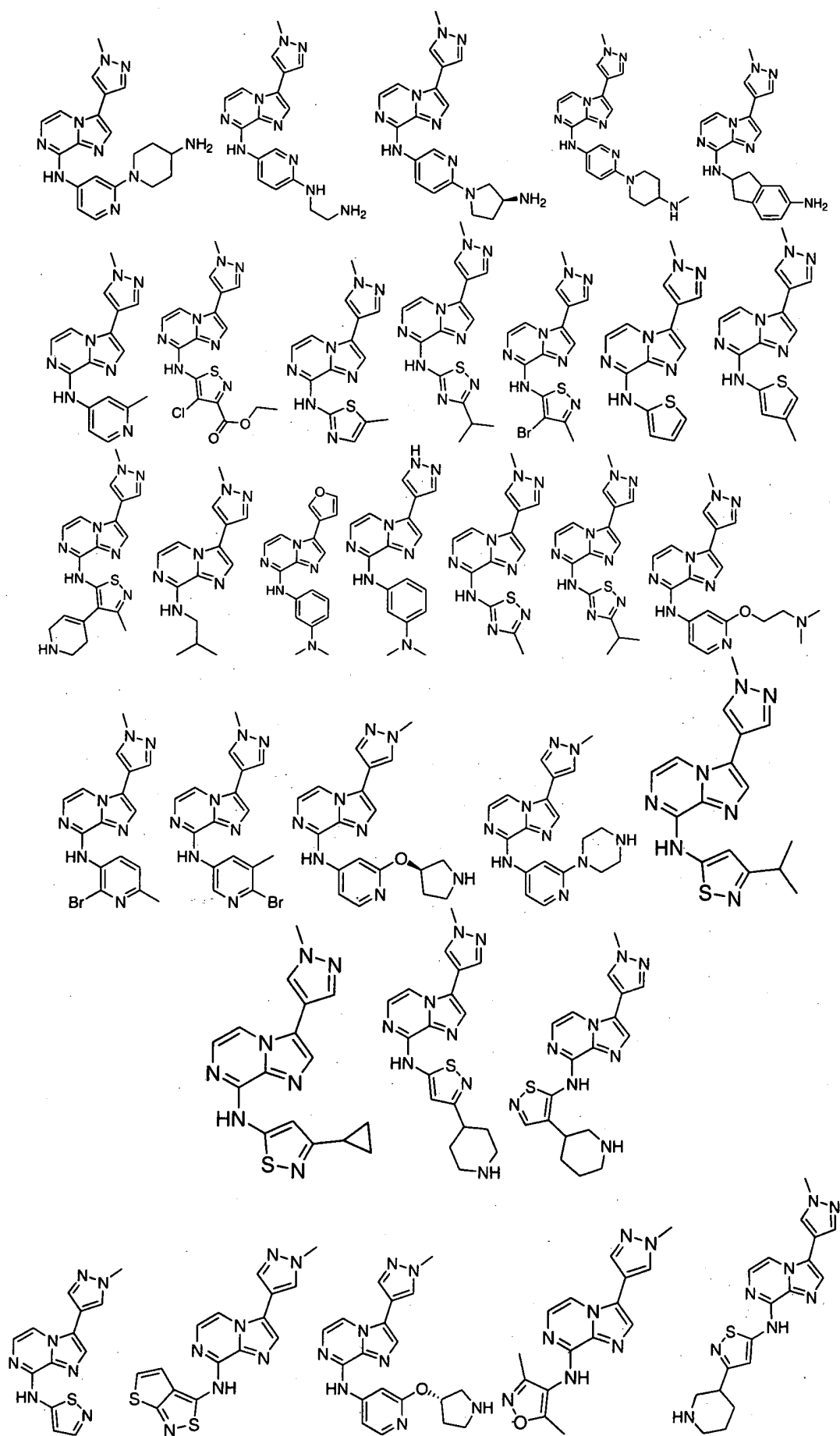
Exemplos não-limitantes dos compostos da Fórmula I incluem:

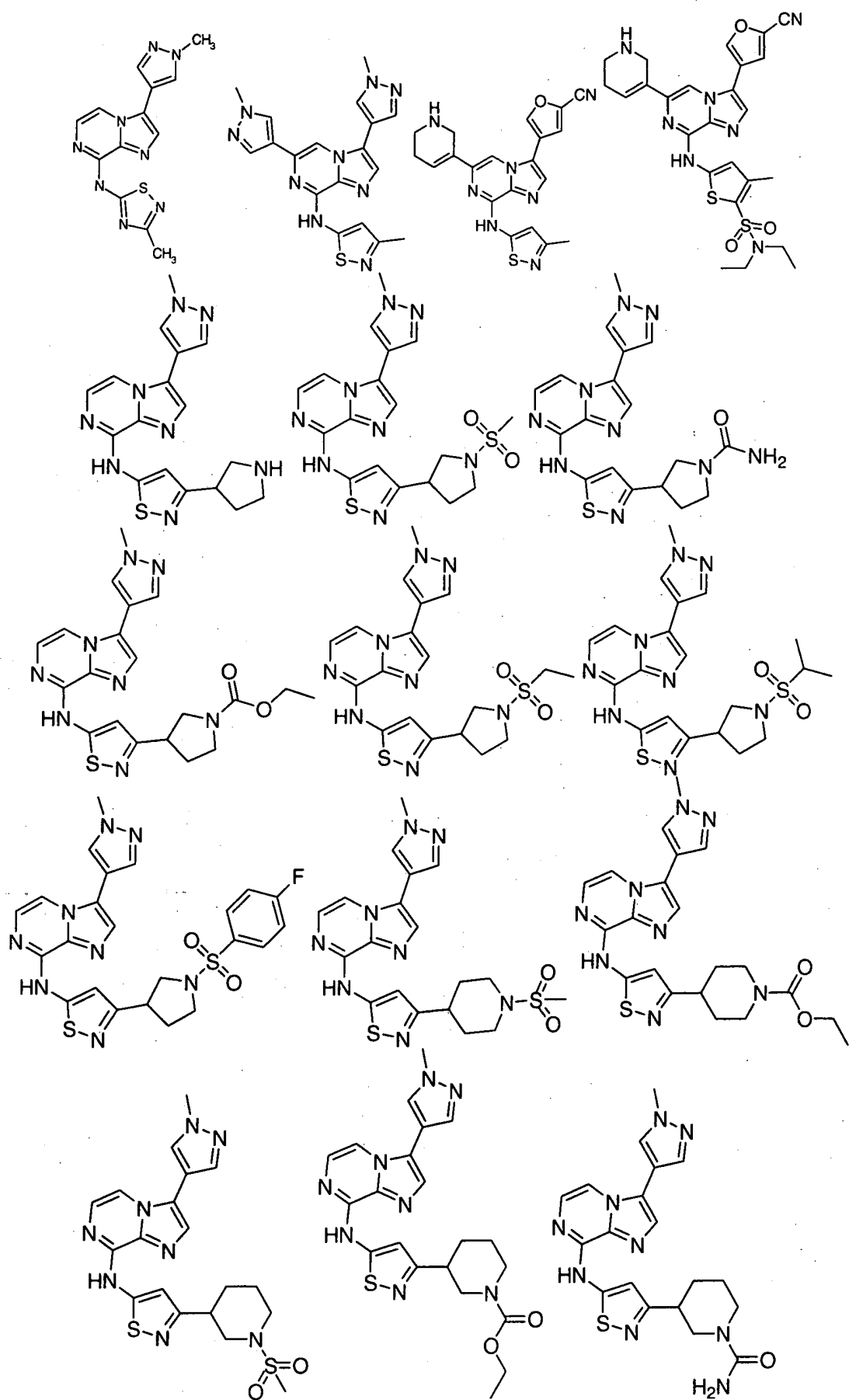


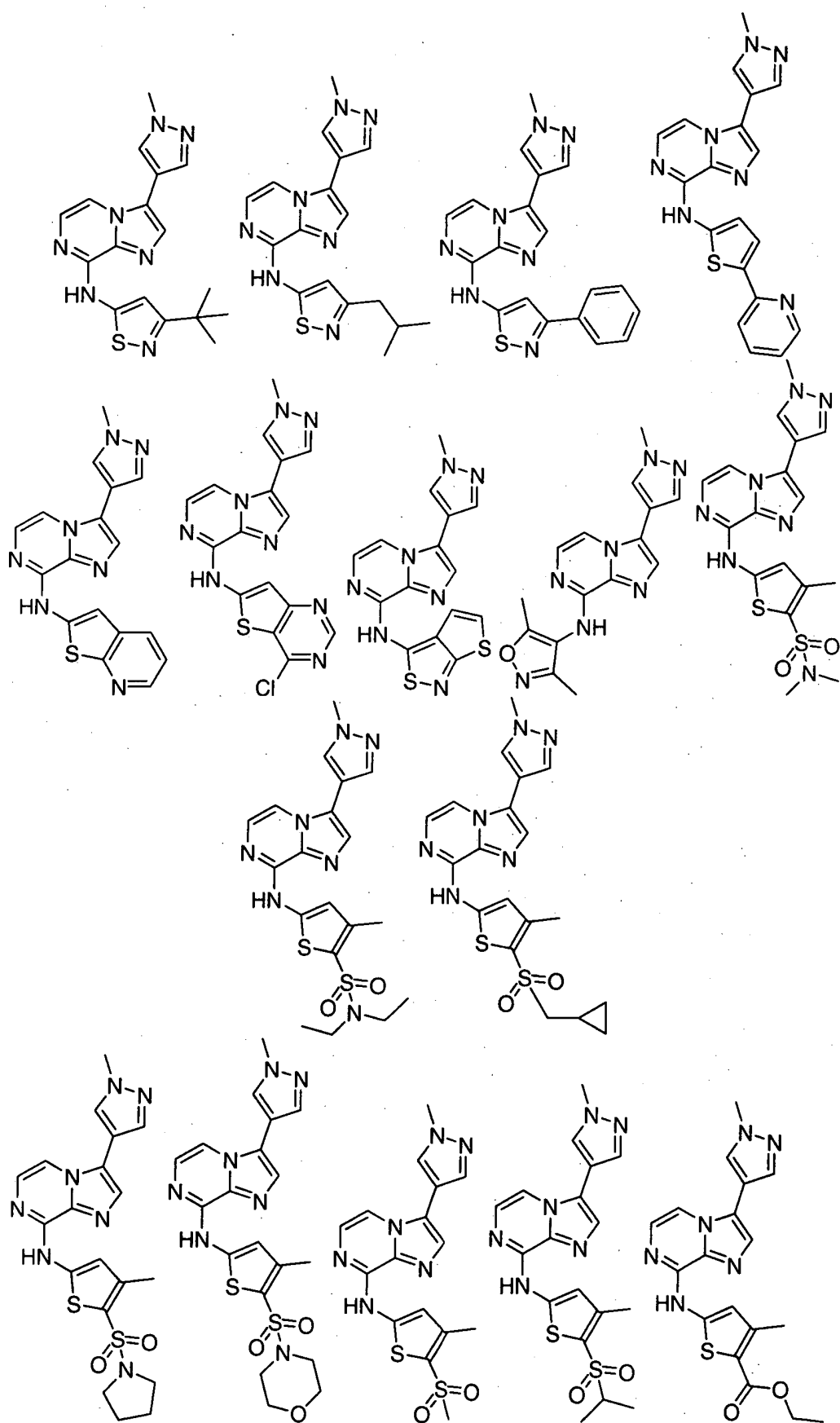


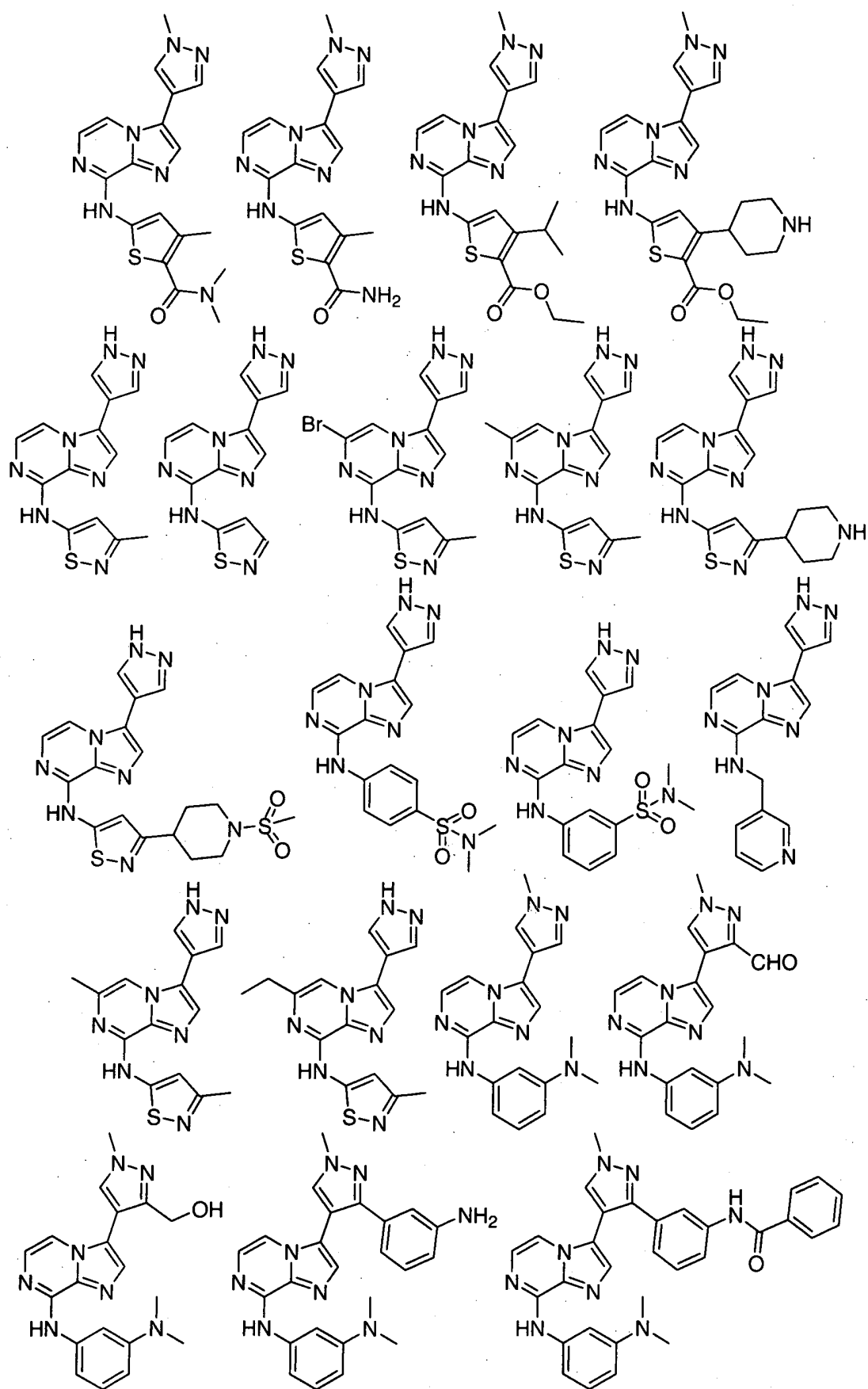


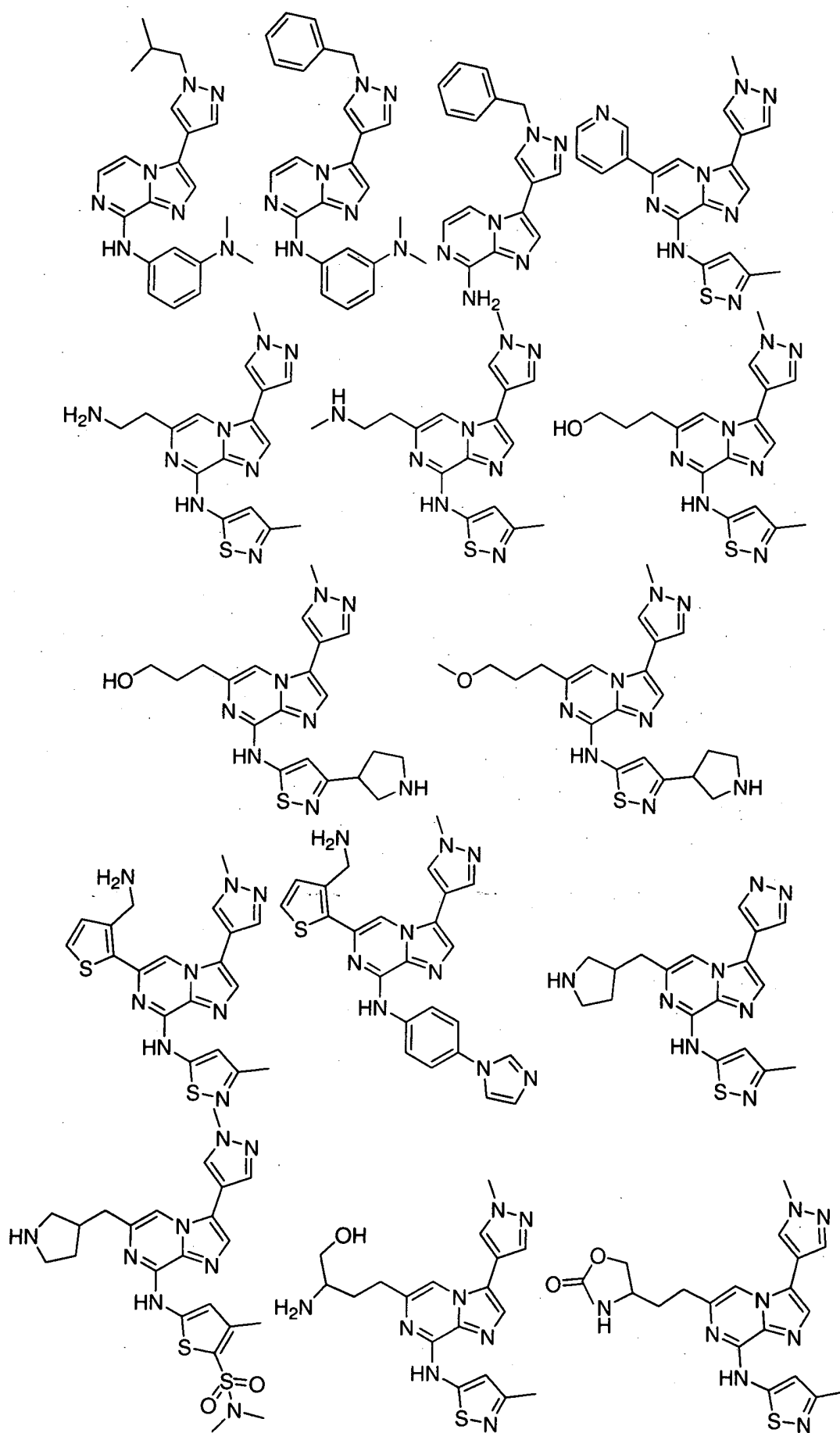


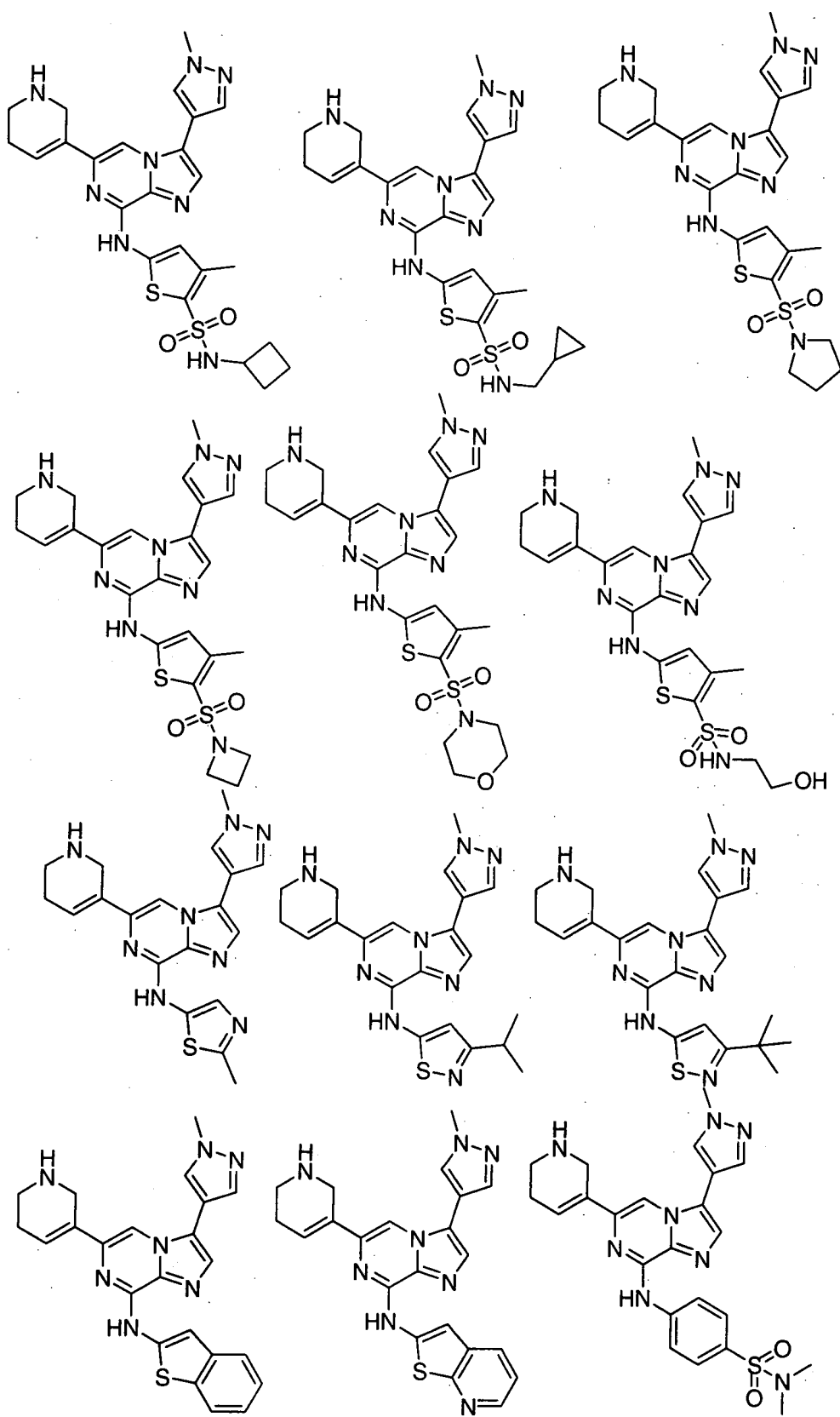


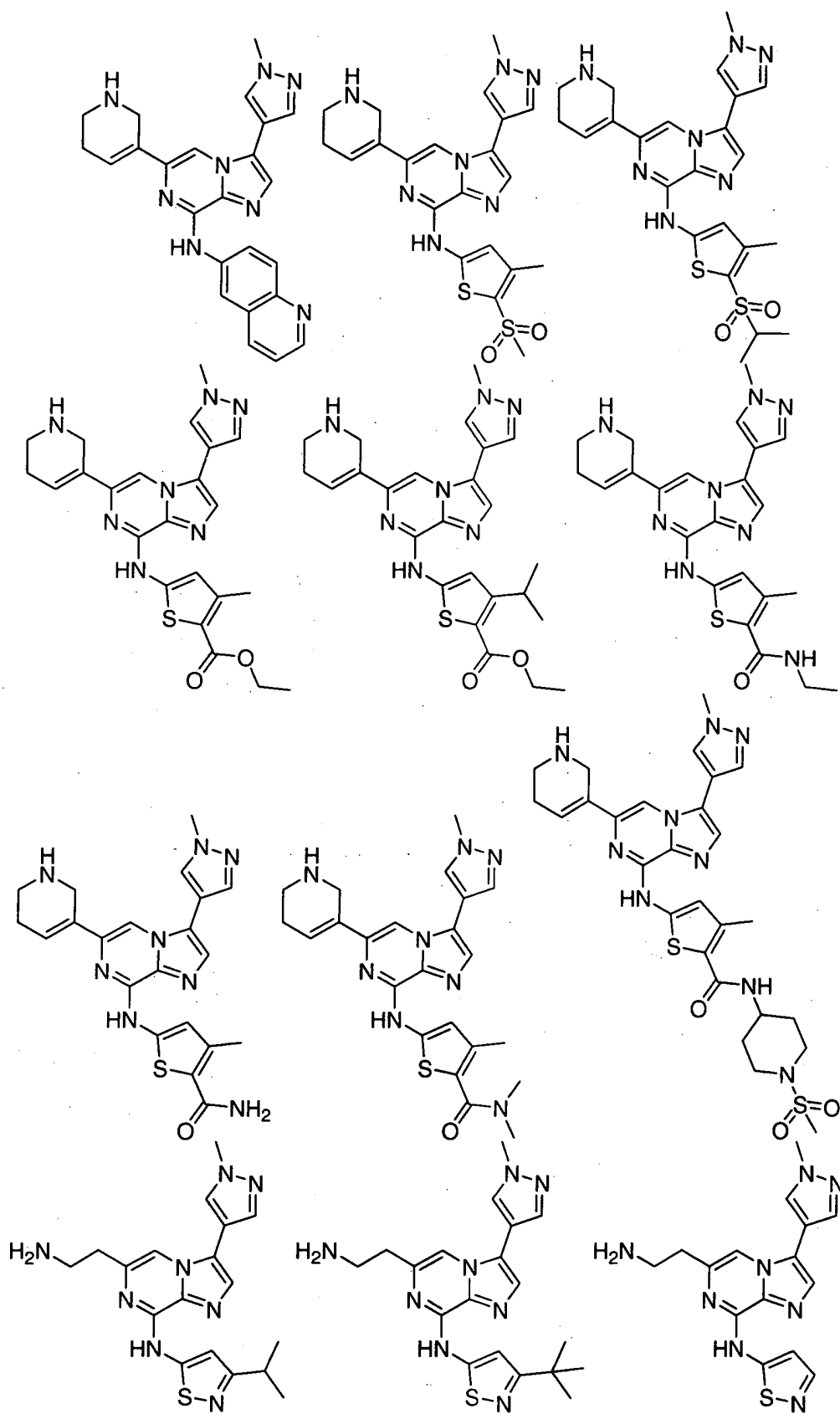


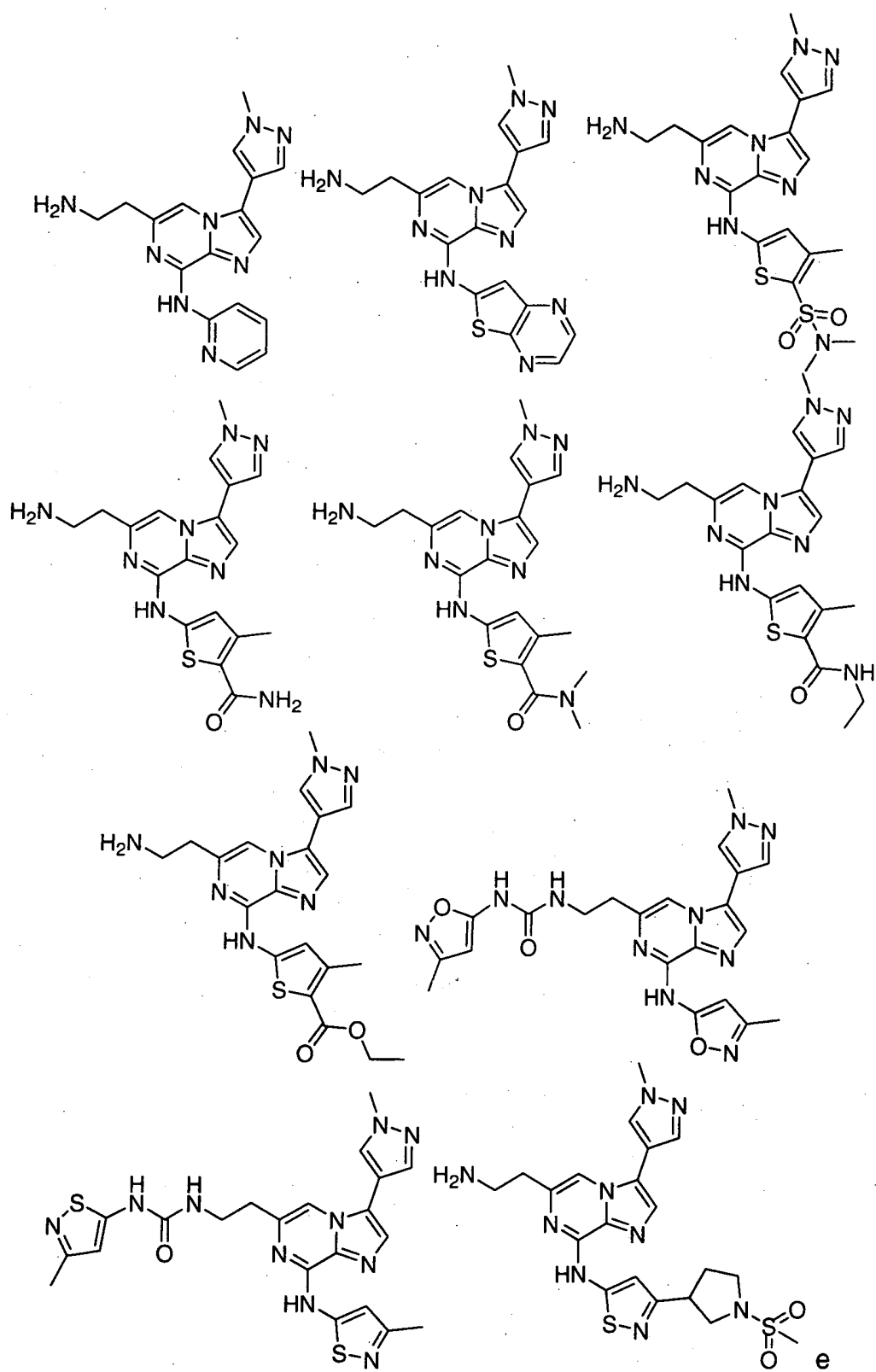


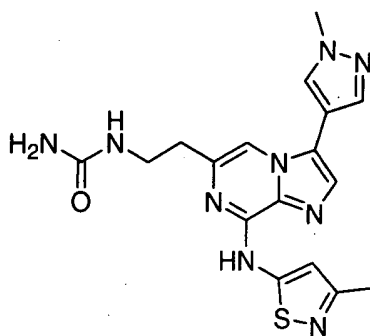












Como empregado acima, e em toda esta descrição, os seguintes termos, a não ser que de outro modo indicado, devem ser entendidos possuir os seguintes significados, incluindo quaisquer substituições possíveis dos grupos estabelecidos ou porções:

5 "Paciente" inclui tanto ser humano quanto animais.

"Mamífero" significa seres humanos e outros animais mamíferos.

"Alquila" significa um grupo hidrocarboneto alifático que pode ser linear ou ramificado e compreendendo cerca de 1 a cerca de 20 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquila preferidos contêm cerca de 1 a cerca de 10 12 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquila mais preferidos contêm cerca de 1 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tal como metila, etila ou propila, são ligados a uma cadeia alquila linear. "Alquila inferior" significa um grupo tendo cerca de 1 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que podem ser lineares ou ramificados. "Alquila" pode ser não-substituída ou opcionalmente substituída por um ou mais substituídos que podem ser iguais ou diferentes, cada qual substituinte sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila, arila, cicloalquila, ciano, hidróxi, alcóxi, alquiltio, amino, oxima, (por exemplo, =N-OH)), -NH(alquila), -NH(cicloalquila), - 15 N(alquila)₂, -O-C(O)-alquila, -O-C(O)-arila, -O-C(O)-cicloalquila, carbóxi e -C(O)O-alquila. Exemplos não-limitantes de grupos alquila adequados incluem metila, etila, n-propila, isopropila e t-butila.

"Alquenila" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e que pode ser linear ou 25 ramificada e compreendendo cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquenila preferidos têm cerca de 2 a cerca de 12 átomos

de carbono na cadeia; e mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tal como metila, etila ou propila, são ligados a uma cadeia alquenila linear. "Alquenila inferior" significa cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que podem ser lineares ou ramificados. "Alquenila" pode ser não-substituída ou opcionalmente substituída por um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes, cada qual substituinte sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila, arila, cicloalquila, ciano, alcóxi e -S(alquila). Exemplos não-limitantes de grupos alquenila adequados incluem etenila, propenila, n-butenila, 3-metilbut-2-enila, n-pentenila, octenila e decenila.

"Alquilenos" significam um grupo disfuncional obtido por remoção de um átomo de hidrogênio de um grupo alquila que é definido acima. Exemplos não-limitantes de alquilenos incluem metileno, etileno e propileno.

"Alquinila" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificada e compreendendo cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquinila preferidos têm cerca de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tal como metila, etila ou propila, são ligados a uma cadeia alquinila linear. "Alquinila inferior" significa cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que podem ser lineares ou ramificados. Exemplos não-limitantes de grupos alquinila adequados incluem etinila, propinila, 2-butinila e 3-metilbutinila. "Alquinila" pode ser não-substituída ou opcionalmente substituída por um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes, cada qual substituinte sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em alquila, arila e cicloalquila.

"Arila" significa um sistema de anel aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 6 a cerca de 14 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 a cerca de 10 átomos de carbono. O grupo alquila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais "substituintes de sis-

tema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definido aqui. Exemplos não-limitantes de grupos arila adequados incluem fenila e naftila.

"Heteroarila" significa um sistema de anel aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 5 a cerca de 14 átomos de anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de anel, em que um ou mais dos átomos de anel seja um elemento diferente de carbono, por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinho ou em combinação. Heteroarilas preferidas contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. A "heteroarila" pode ser opcionalmente substituída por um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definido aqui. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome de raiz heteroarila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre respectivamente, está presente como um átomo de anel. Um átomo de nitrogênio de uma heteroarila pode opcionalmente ser oxidado para o N-óxido correspondente.

"Heteroarila" pode também incluir uma heteroarila como definida acima fundida a uma arila como acima definida. Exemplos não-limitantes de heteroarila adequados incluem piridila, pirazinila, furanila, tienila, pirimidinila, piridona (incluindo Piridonas N-substituídas), isoxazolila, isotiazolila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, furazanila, pirrolila, pirazolila, triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, pirazinila, piridazinila, quinoxalinila, ftalazinila, oxindolila, imidazo[1,2-a]piridinila, imidazo[2,1-b]tiazolila, benzofurazanila, indolila, azaindolila, benzimidazolila, benzotienila, quinolinila, imidazolila, tienopiridila, quinoxolinila, tienopirimidila, pirrolopiridila, imidazopiridila, isoquinolinila, benzoazaindolila, 1,2,4-triazinila, benzotiazolila e similares. O termo "heteroarila" também refere-se a porções heteroarila parcialmente saturadas tais como, por exemplo, tetraidroisoquinolila, tetraidroquinolila e similares.

"Aralquila" ou "arilaquila" significa um grupo aril-alquila- em que a arila e alquila são como previamente descritas. Aralquilas preferidas compreendem um grupo alquila inferior. Exemplos não-limitantes de grupos aralquila adequados incluem benzila, 2-fenetila e naftalenilmetila. A ligação à porção origem é por meio da alquila.

"Alquilarila" significa um grupo alquila-aril- em que a alquila e

arila são como previamente descritas. Alquilarilas preferidas compreendem um grupo alquila inferior. Exemplo não-limitante de um grupo alquilarila adequado é toila. A ligação à porção origem é por meio da arila.

"Cicloalquila" significa um sistema de anel não aromático mono-
 5 ou multicíclico compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono. Anéis cicloalquila preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 7 átomos de anel. A cicloalquila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definidos a-
 10 cima. Exemplos não-limitantes de cicloalquilas monocíclicas adequadas incluem ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, e similares. Exemplos não-limitantes de cicloalquilas multicíclicas adequadas incluem 1-decalinila, norbornila, adamantila e similares.

"Cicloalquilalquila" significa uma porção cicloalquila como definido
 15 do acima ligada por meio de uma porção aquila (definida acima) a um núcleo origem. Exemplos não-limitantes de cicloalquilalquilas adequadas incluem cicloexilmetila, adamantilmetila e similares.

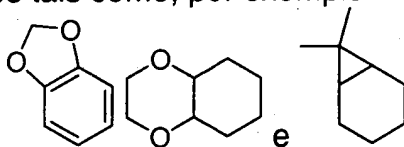
"Cicloalquenila" significa um sistema de anel não aromático mono
 20 ou multicíclico compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono que contêm pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono. Anéis cicloalquenila preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 7 átomos de anel. A cicloalquenila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definidos acima.
 25 Exemplos não-limitantes de cicloalquenilas monocíclicas adequadas incluem ciclopentenila, cicloexenila, ciclohepta-1,3-dienila, e similares. Exemplo não-limitante de uma cicloalquenila multicíclica adequada é norbornilenila.

"Cicloalquenilalquila" significa uma porção cicloalquenila como
 30 definido acima ligada por meio de uma porção alquila (definida acima) a um núcleo origem. Exemplos não-limitantes de cicloalquenilalquilas adequados incluem ciclopentenilmetila, cicloexenilmetila e similares.

"Halogênio" significa flúor, cloro, bromo, ou iodo. Preferidos são

flúor, cloro e bromo.

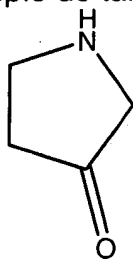
"Substituinte de anel de sistema" significa um substituinte ligado a um sistema de anel aromático ou não-aromático que, por exemplo, substitui um hidrogênio disponível no sistema de anel. Substituintes de sistema de anel podem ser iguais ou diferentes, cada qual sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, aralquila, alquilarila, heteroaralquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, alquilheteroarila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, arilóxi, aralcóxi, acila, aroila, halo, nitro, ciano, carbóxi, alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, aralcoxicarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquila, heterociclila, amida, -CHO, -O-C(O)-alquila, -O-C(O)-arila, -O-C(O)-cicloalquila, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alquila), oxima (por exemplo, =N-OH), Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alquila-, Y₁Y₂NC(O)-, Y₁Y₂NSO₂- e -SO₂NY₁Y₂, em que Y₁ e Y₂ podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, e aralquila. "Substituinte de sistema de anel" pode também significar uma porção única que simultaneamente substitui dois hidrogênios disponíveis sobre dois átomos de carbono adjacentes (um H sobre cada carbono) sobre um sistema de anel. Exemplos de tal porção são metileno dióxi, etilenodióxi, -C(CH₃)₂- e similares os quais formam porções tais como, por exemplo:



"Heteroarilalquila" significa uma porção heteroarila como acima definido ligada por meio de uma porção alquila (definida acima) a um núcleo origem. Exemplos não-limitantes de heteroarilas adequadas incluem 2-piridinilmetila, quinolinilmetila e similares.

"Heterociclila" significa um sistema de anel não aromático saturado monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de anel, em que um ou mais dos átomos no sistema de anel é um elemento diferente de carbono, por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinho ou em

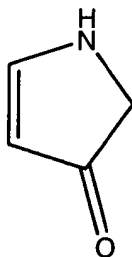
- combinação. Não existem átomos de oxigênio e/ou enxofre adjacentes presentes no sistema de anel. Heterociclilas preferidas contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome de raiz heterociclila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre respectivamente está presente como um átomo de anel. Qualquer -NH no anel heterociclila pode existir protegido tal como, por exemplo, como um grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) e similares; tais proteções são também consideradas parte desta invenção. A heterociclila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais "substituintes de sistema de anel" os quais podem ser iguais ou diferentes, e são como definido aqui. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclila pode opcionalmente ser oxidado para o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Exemplos não-limitantes de anéis heterociclila monocíclicos adequados incluem piperidila, pirrolidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiazolidinila, 1,4-dioxanila, tetraidrofurânila, tetraidrotiofenila, lactam, lactona, e similares. "Heterociclila" pode também significar uma porção simples (por exemplo, carbonila) que simultaneamente substitui dois hidrogênios disponíveis no mesmo átomo de carbono em um sistema de anel. Exemplo de tal porção é pirrolidona:



- "Heterociclilalquila" significa uma porção heterociclila como definido acima ligada por meio de uma porção alquila (definida acima) a um núcleo origem. Exemplos não-limitantes de heterociclilalquilas adequadas incluem piperidinilmetila, piperazinilmetila e similares.

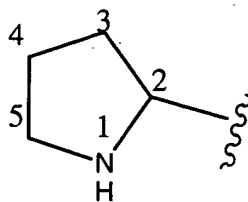
- "Heterociclenila" significa um sistema de anel não aromático monocíclico ou multicíclico compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de anel, em que um ou mais dos átomos no sistema de anel é um elemento diferente de carbono, por exemplo, átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinho ou em combinação, e que contêm pelo menos uma ligação dupla ou ligação dupla car-

bono-nitrogênio. Não existem átomos de oxigênio e/ou enxofre adjacentes presentes no sistema de anel. Anéis heterociclenila preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome de raiz heterociclenila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre respectivamente está presente como um átomo de anel. A heterociclenila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais substituintes de sistema de anel, em que "substituinte de anel de sistema" é como definido acima. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclenila pode opcionalmente ser oxidado para o N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido correspondente. Exemplos não-limitantes de grupos heterociclenila adequados incluem 1,2,3,4-tetraidropiridinila, 1,2-diidropiridinila, 1,4-diidropiridinila, 1,2,3,6-tetraidropiridinila, 1,4,5,6-tetraidropirimidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, 2-imidazolinila, 2-pirazolinila, diidroimidazolila, diidrooxazolila, diidrooxadiazolila, diidrotiazolila, 3,4-diidro-2H-piranila, diidrofuranila, fluorodiidrofuranila, 7-oxabicyclo[2,2,1]heptenila, diidrotiofenila, diidrotiopianila, e similares. "Heterociclenila" pode também significar uma porção simples (por exemplo, carbonila) que simultaneamente substitui dois hidrogênios disponíveis no mesmo átomo de carbono em um sistema de anel. Exemplo de tal porção é pirrolidinona:



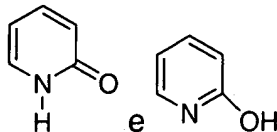
"Heterociclenilalquila" significa uma porção heterociclenila como definido acima ligada por meio de uma porção aquila (definida acima) a um núcleo origem.

Deve-se observar que nos sistemas de anel contendo heteroátomo desta invenção, não existem grupos hidroxila em átomos de carbono adjacentes a um N, O ou S, bem como não existem grupos N ou S no carbono adjacente ao outro heteroátomo. Desse modo, por exemplo, no anel:



não existe -OH diretamente ligado aos carbonos marcados 2 e 5.

Deve ser observado também que as formas tautoméricas tais como, por exemplo, as porções:



são consideradas equivalentes em certas modalidades desta invenção.

- 5 "Alquinilalquila" significa um grupo alquinil-alquila- em que a alquinila e alquila são como previamente descritas. Alquinilalquilas preferidas contêm um grupo alquinila inferior e um grupo alquila inferior. A ligação à porção origem é por meio da alquila. Exemplos não-limitantes de grupos alquinilalquila adequados incluem propargilmetila.
- 10 "Heteroaralquila" significa um grupo heteroarila-alquila- em que a heteroarila e alquila são como previamente descritas. Heteroaralquilas preferidas contêm um grupo alquila inferior. Exemplos não-limitantes de grupos aralquila adequados incluem piridilmetila, e quinolin-3-ilmetila. A ligação à porção origem é por meio da alquila.
- 15 "Hidroxialquila" significa um grupo HO-alquila- em que alquila é como previamente definida. Hidroxialquilas preferidas contêm alquila inferior. Exemplos não-limitantes de grupos hidroxialquila adequados incluem hidroximetila e 2-hidroxietila.
- 20 "Acila" significa um grupo H-C(O)-, alquila-C(O)- ou cicloalquila-C(O)-, em que os vários grupos são como previamente descritos. A ligação à porção origem é por meio da carbonila. Acilas preferidas contêm uma alquila inferior. Exemplos não-limitantes de grupos acila adequados incluem formila, acetila e propanoíla.
- 25 "Aroíla" significa um grupo aril-C(O)- em que o grupo arila é como previamente descrito. A ligação à porção origem é por meio da carbonila. Exemplos não-limitantes de grupos adequados incluem benzoíla e 1-naftoí-

la.

"Alcóxi" significa um grupo alquila-O- em que um grupo alquila é como previamente descrito. Exemplos não-limitantes de grupos alcóxi adequados incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi e n-butóxi. A ligação à porção origem é por meio do oxigênio de éter .

"Arlóxi" significa um grupo aril-O- group em que o grupo arila é como previamente descrito. Exemplos não-limitantes de grupos arilóxi adequados incluem fenóxi e naftóxi. A ligação à porção origem é por meio do oxigênio de éter

"Aralquilóxi" significa um grupo aralquil-O- em que um grupo aralquila é como previamente descrito. Exemplos não-limitantes de grupos aralquilóxi adequados incluem benzilóxi e 1- ou 2-naftalenometóxi. A ligação à porção origem é por meio do oxigênio de éter.

"Alquiltio" significa um grupo alquila-S- em que um grupo alquila é como previamente descrito. Exemplos não-limitantes de grupos alquiltio adequados incluem metiltio e etiltio. A ligação à porção origem é por meio do enxofre.

"Ariltio" significa um grupo aril-S- em que o grupo arila é como previamente descrito. Exemplos não-limitantes de grupos ariltio adequados incluem feniltio e naftiltio. A ligação à porção origem é por meio do enxofre.

"Aralquiltio" significa um grupo aralquil-S- em que um grupo aralquila é como previamente descrito. Exemplo não-limitante de um grupo aralquiltio adequado é benziltio. A ligação à porção origem é por meio do enxofre.

"Alcoxycarbonila" significa um grupo alquila-O-CO-. Exemplos não-limitantes de alcoxycarbonila adequados incluem metoxycarbonila e etoxycarbonila. A ligação à porção origem é por meio da carbonila.

"Arlcoxycarbonila" significa um grupo aril-O-C(O)-. Exemplos não-limitantes de grupos arlcoxycarbonila adequados incluem fenoxycarbonila e naftoxycarbonila. A ligação à porção origem é por meio da carbonila.

"Aralcoxycarbonila" significa um grupo aralquil-O-C(O)-. Exemplo não-limitante de um grupo aralcoxycarbonila adequado é benziloxycarbonila.

A ligação à porção origem é por meio da carbonila.

"Alquilsulfonila" significa um grupo alquila-S(O₂)-. Os grupos preferidos são aqueles em que um grupo alquila é alquila inferior. A ligação à porção origem é por meio da sulfonila.

- 5 "Arilsulfonila" significa um grupo aril-S(O₂)-. A ligação à porção origem é por meio da sulfonila.

- O termo "substituído" significa que um ou mais hidrogênios no átomo designado é substituído por uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo designado sob circunstâncias existentes não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis. Por "composto estável" ou "estrutura estável" entende-se um composto que é suficientemente forte para sobreviver ao isolamento em um grau útil de pureza de uma mistura reacional, e formulação em um agente terapêutico eficaz.
- 10
- 15

O termo "opcionalmente substituído" significa substituição opcional com os grupos, radicais ou porções especificados.

- O termo "purificado", "em forma purificada" ou "em forma isolada e purificada" para um composto refere-se ao estado físico do referido composto após ser isolado de um processo sintético (por exemplo de uma mistura reacional), ou fonte natural ou combinação destes. Desse modo, o termo "purificado", "em forma purificada" ou "em forma isolada e purificada de" para um composto refere-se ao estado físico do referido composto após ser obtido de um processo de purificação ou processos descritos aqui ou bem conhecidos pelo técnico versado (por exemplo, cromatografia, recristalização e similares), em pureza suficiente a ser caracterizável por técnicas analíticas padrão descritas aqui ou bem conhecidas pelo técnico versado.
- 20
- 25

- Deve-se também observar que qualquer carbono bem como heteroátomo com valências insatisfeitas no texto, esquemas, exemplos e Tabelas aqui é suposto ter o número suficiente de átomo(s) de hidrogênio para satisfazer as valências.
- 30

Quando um grupo funcional em um composto é denominado

"protegido", isto significa que o grupo está na forma modificada para impedir reações colaterais indesejadas no sítio protegido quando o composto é submetido a uma reação. Grupos de proteção adequados serão reconhecidos por aqueles versados na técnica bem como por referência a livros didáticos padrão tal como, por exemplo, T. W. Greene e outro, *Protective Groups em organic Synthesis* (1991), Wiley, Nova Yorque.

Quando qualquer variável (por exemplo, arila, heterociclo, R^2 , etc.) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte ou na Fórmula I, sua definição em cada ocorrência é dependente de sua definição em cada uma das outras ocorrências.

Como empregado aqui, o termo "composição" pretende abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, de combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

Pró-fármacos e solvatos dos compostos da invenção são também contemplados aqui. Uma descrição de pró-fármacos é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 da A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers em Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association e Pergamon Press. O termo "pró-fármaco" significa um composto (por exemplo, um precursor de fármaco) que é transformado em vivo para produzir um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato ou solvato do composto. A transformação pode ocorrer por vários mecanismos (por exemplo, por processos metabólicos ou químicos), tal como, por exemplo, através da hidrólise no sangue. Uma descrição do uso de pró-fármacos é fornecida por T. Higuchi e W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de the A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers em Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987.

Por exemplo, se um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato ou solvato do composto contiver um grupo

funcional de ácido carboxílico, um pró-fármaco pode compreender um éster formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo ácido com um grupo tal como, por exemplo, (C₁-C₈)alquila, (C₂-C₁₂)alcanoiloximetila, 1-(alcanoilóxi)etila tendo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metila-1-(alcanoilóxi)-
 5 etila tendo de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarbonilóxi)etila tendo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metila-1-(alcóxicarbonilóxi)etila tendo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometila tendo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxicarbonil)amino)etila tendo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidila, 4-
 10 crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-N,N-(C₁-C₂)alquilamino(C₂-C₃)alquila (tal como β-dimetilaminoetila), carbamoil-(C₁-C₂)alquila, N,N-di(C₁-C₂)alquilcarbamoil-(C₁-C₂)alquila e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino(C₂-C₃)alquila, e similares.

Similarmente, se um composto de Fórmula (I) contiver um grupo
 15 funcional de álcool, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo álcool com um grupo tal como, por exemplo, (C₁-C₆)alcanoiloximetila, 1-((C₁-C₆)alcanoilóxi)etila, 1-metila-1-((C₁-C₆)alcanoilóxi)etila, (C₁-C₆)alcóxicarboniloximetila, N-(C₁-C₆)alcóxicarbonilaminometila, sucinoíla, (C₁-C₆)alcanoíla, α-amino(C₁-
 20 C₄)alcanila, arilacila e α-aminoacila, ou α-aminoacila-α-aminoacila, em que cada grupo α-aminoacila é independentemente selecionado dos L-aminoácidos de ocorrência natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alquila)₂ ou glicosila (o radical resultante da remoção de um grupo hidroxila da forma hemiacética de um carboidrato), e similares.

25 Se um composto de Fórmula (I) incorporar um grupo funcional de amina, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição de um átomo de hidrogênio no grupo amina com um grupo tal como, por exemplo, R-carbonila, RO-carbonila, NRR'-carbonila em que R e R' são cada qual independentemente (C₁-C₁₀)alquila, (C₃-C₇)cicloalquila, benzila, ou R-carbonila é uma α-aminoacila natural ou α-aminoacila natural, —C(OH)C(O)OY¹ em que Y¹ é H, (C₁-C₆)alquila ou benzila, —C(OY²)Y³ em que Y² é (C₁-C₄)alquila e Y³ é (C₁-C₆)alquila, carbóxi (C₁-C₆)alquila, amino(C₁-C₄)alquila ou mono-N—

ou di-N,N-(C₁-C₆)alquilaminoalquila, —C(Y⁴)Y⁵ em que Y⁴ é H ou metila e Y⁵ é mono-N— ou di-N,N-(C₁-C₆)alquilamino morfolino, piperidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila, e similares.

Um ou mais compostos da invenção podem existir em formas não-solvatadas bem como solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis tal como água, etanol, e similares, entende-se que a invenção abranja tanto formas solvatadas quanto não solvatadas. "Solvato" significa uma associação física de um composto desta invenção com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve graus variados de ligações iônicas e covalentes, incluindo ligação de hidrogênio. Em certos casos o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são encorporadas na treliça de cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange tanto solvatos de fase de solução quanto isoláveis. Exemplos não-limitantes de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos, e similares. "Hidrato" é um solvato em que uma molécula de solvente é H₂O.

Um ou mais compostos da invenção podem opcionalmente ser convertidos em um solvato. A preparação de solvatos é geralmente conhecida. Desse modo, por exemplo, M. Caira *e outro*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) descreve a preparação dos solvatos do antifúngico fluconazol em acetato de etila bem como de água. Preparações similares de solvatos, hemissolvato, hidratos e similares são descritas por E. C. van Tonder *e outro*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artigo 12 (2004); e A. L. Bingham *e outro*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Um processo típico, não-limitante, envolve dissolver o composto inventivo em quantidades desejadas do solvente desejado (orgânico ou água ou misturas destes) em uma temperatura maior do que a ambiente, e resfriar a solução em uma taxa suficiente para formar cristais que são em seguida isolados por métodos padrão. Técnicas analíticas tais como, por exemplo, espectroscopia de I. R., mostram a presença do solvente (ou água) nos cristais como um solvato (ou hidrato).

"Quantidade eficaz " ou "quantidade terapeuticamente eficaz " destina-se descrever uma quantidade de composto ou uma composição da

presente invenção eficaz na inibição das doenças acima observadas e, desse modo, produzir o efeito terapêutico, melhorativo, inibidor ou preventivo desejado.

Os compostos de Fórmula I podem formar sais que estão também dentro do escopo desta invenção. Referência a um composto de Fórmula I aqui entende-se incluir referência a sais deste, a menos que de outro modo indicado. O termo "sal(is)", como empregado aqui, significa sais ácidos formados com ácidos inorgânicos e/ou orgânicos, bem como sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou bases orgânicas. Além disso, quando um composto de Fórmula I contém tanto uma porção básica, tal como, porém não limitada a uma piridina ou imidazol, quanto uma porção ácida, tal como, porém não limitada a um ácido carboxílico, *zwitterions* ("sais internos ") podem ser formados e são incluídos no termo "sal(is)" como aqui usado. Sais farmacologicamente aceitáveis (isto é, não tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, embora outros sais sejam também úteis. Sais dos compostos da Fórmula I podem ser formados, por exemplo, reagindo-se um composto de Fórmula I com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como aquele em que um sal precipita-se ou em um meio aquoso seguido por liofilização.

Sais de adição de ácido exemplares incluem acetatos, ascorbatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, cloridrato, bromidratos, iodidratos, lactatos, maleatos, metanossulfonatos, naftalenossulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos (também conhecidos como tosilatos), e similares. Adicionalmente, ácidos que são geralmente considerados adequados para a formação de sais farmacologicamente úteis de compostos farmacêuticos básicos são descritos, por exemplo, por P. Stahl e outro, Camille G. (eds.) *Handbook de Pharmaceutical Salts. Properties, Selection e Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge e outro, *Journal de Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. de Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson e outro, *The Practice de Medicinal Chemistry* (1996), Academic

Press, Nova Yorque; e em *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. em seu *website*). Estas descrições são incorporadas aqui por referência a elas.

Sais básicos exemplares incluem sais de amônio, sais de metal de álcali tais como sais de sódio, lítio, e potássio, sais de metal alcalino terroso tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tal como dicicloexilaminas, t-butil aminas, e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e similares. Grupos contendo nitrogênio básico podem ser quartenizados com agentes tais como haletos de alquila inferior (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, e butila), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, e dibutila), haletos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, e estearila), haletos de arquila (por exemplo, brometos de benzila e fenetila), e outros.

Todos os tais sais de ácido e sais de base destinam-se a ser sais farmaceuticamente aceitáveis dentro do escopo da invenção e todos os sais de ácido e base são considerados equivalentes às formas livres dos correspondentes compostos para os propósitos da invenção.

Ésteres farmaceuticamente aceitáveis dos presentes compostos incluem os seguintes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtidos por esterificação dos grupos hidróxi, em que uma porção não-carbonila da porção ácido carboxílico do agrupamento de éster é selecionada da alquila de cadeia linera ou ramificada (por exemplo, acetila, n-propila, t-butila, ou n-butila), alcóxialquila (por exemplo, metoximetila), arquila (por exemplo, benzila), ariloxialquila (por exemplo, fenoximetila), arila (por exemplo, fenila opcionalmente substituída por, por exemplo, halogênio, C₁₋₄alquila, ou C₁₋₄alcóxi ou amino); (2) ésteres de sulfonato, tal como alquila- ou arquilsulfonila (por exemplo, metanossulfonila); (3) ésteres de aminoácido (por exemplo, L-valila ou L-isoleucila); (4) ésteres de fosfonato e (5) ésteres de mono-, di- ou trifosfato. Os ésteres de fosfato podem ser também esterificados por, por exemplo, um C₁₋₂₀ álcool ou derivado reativo deste, ou por um glicerol de 2,3-di (C₆₋₂₄)acila.

Compostos de Fórmula I, e sais, solvatos, ésteres e pró-fármacos destes, podem existir em sua forma tautomérica (por exemplo, como um éter de amida ou imino). Todas as tais formas tautoméricas são contempladas aqui como parte da presente invenção.

- 5 Os compostos da Fórmula I, sais, solvatos, ésteres e pró-fármacos destes, podem existir em sua forma tautomérica (por exemplo, como éter de imino ou amida). Todas as tais formas tautoméricas são contempladas aqui como parte da presente invenção.

- Os compostos de Fórmula (I) podem conter centros assimétricos ou quirais, e, portanto, existir em diferentes formas estereoisoméricas. Entende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos de Fórmula (I) bem como misturas destes, incluindo misturas racêmicas, formam parte da presente invenção. Além disso, a presente invenção abrange todos os isômeros geométricos e posicionais. Por exemplo, se um composto de Fórmula (I) incorporar uma ligação dupla ou um anel fundido, ambas as formas cis- e trans-, bem como misturas, são abrangidas dentro do escopo da invenção.
- 10
- 15

- Misturas diastereoméricas podem ser separadas em seus diastereômeros individuais sob a base de suas diferenças físicas químicas por métodos bem-conhecidos por aqueles versados na técnica, tal como, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracional. Enantiômeros podem ser separados convertendo-se a mistura enantiomérica em uma mistura diastereomérica por reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, auxiliar quiral tal como um álcool quiral ou cloreto de ácido de Mosher), separando os diastereômeros e convertendo (por exemplo, hidrolizando) os diastereômeros individuais nos enantiômeros correspondentes puros. Também, alguns dos compostos de Fórmula (I) podem ser atropisômeros (por exemplo, biarilas substituídas) e são considerados como parte desta invenção. Enantiômeros podem também ser separados por uso de coluna de HPLC quiral.
- 20
- 25
- 30

É também possível que os compostos de Fórmula (I) possam existir em diferentes formas tautoméricas, e todas as tais são abrangidas

dentro do escopo da invenção. Também, por exemplo, todas as formas ceto-enol e imina-enamina dos compostos são incluídas na invenção.

Todos os estereoisômeros (por exemplo, isômeros geométricos, isômeros ópticos e similares) dos presentes compostos (incluindo aqueles dos sais, solvatos, ésteres e pró-fármacos dos compostos bem como os sais, solvatos e ésteres dos pró-fármacos), tais como aqueles que podem existir devido aos carbonos assimétricos em vários substituintes, incluindo formas enantioméricas (que podem existir ainda na ausência de carbonos assimétricos), formas rotaméricas, atropisômeros, e formas diastereoméricas, são contempladas dentro do escopo desta invenção, como são isômeros posicionais (tais como, por exemplo, 4-piridila e 3-piridila). (Por exemplo, se um composto de Fórmula (I) incorporar uma ligação dupla ou um anel fundido, ambas as formas cis- e trans-, bem como misturas, são abrangidas dentro do escopo da invenção. Também, por exemplo, todas as formas ceto-enol e imina-enamina dos compostos são incluídas na invenção). Estereoisômeros individuais dos compostos da invenção podem, por exemplo, ser substancialmente livres de outros isômeros, ou podem ser misturados, por exemplo, como racematos ou com todos os outros, ou outros estereoisômeros selecionados. Os centros quirais da presente invenção podem ter a configuração S ou R como definido por Recomendações *IUPAC* 1974. O uso dos termos "sal", "solvato", "éster", "pró-fármaco" e similares, é pretendido aplicar-se igualmente ao sal, solvato, éster e pró-fármaco de enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, isômeros posicionais, racematos ou pró-fármacos dos compostos inventivos.

A presente invenção também abrange compostos isotopicamente rotulados da presente invenção que são idênticos àqueles relacionados aqui, porém quanto o fato de que um ou mais átomos sejam substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , e ^{36}Cl ,

respectivamente.

Certos compostos isotopicamente rotulados de Fórmula (I) (por exemplo, aqueles rotulados com ^3H e ^{14}C) são úteis em ensaios de distribuição de tecido de composto e/ou substrato. Isótopos triciados (isto é, ^3H) e carbono-14 (isto é, ^{14}C) são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tal como deutério (isto é, ^2H) pode fornecer certas vantagens terapêuticas que resultam de maior estabilidade metabólica (por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzida) e, portanto, pode ser preferida em algumas circunstâncias. Os compostos isotopicamente rotulados de Fórmula (I) podem geralmente ser preparados pelos seguintes procedimentos análogos àqueles descritos nos Esquemas e/ou nos Exemplos abaixo, substituindo-se um reagente isotopicamente rotulado apropriado por um reagente não isotopicamente rotulado.

Formas polifórmicas dos compostos de Fórmula I, e dos sais, solvatos, ésteres e pró-fármacos dos compostos de Fórmula I, destinam-se a ser incluídas na presente invenção.

Os compostos de acordo com a invenção podem ter propriedades farmacológicas; em particular, os compostos de Fórmula I podem ser inibidores, reguladores ou moduladores de proteína cinases. Exemplos não-limitantes de proteína cinases que podem ser inibidos, regulados ou modulados incluem cinases dependentes de ciclina (CDKs), tal como, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 e CDK7, CDK8, proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK/ERK), glicogênio sintase cinase 3 (GSK3beta), cinases Pim-1, Chk cinases, tal como Chk1 e Chk2, tirosina cinases, tal como a subfamília HER (incluindo, por exemplo, EGFR (HER1), HER2, HER3 e HER4), a subfamília insulina (incluindo, por exemplo, INS-R, IGF-IR, IR, e IR-R), a subfamília PDGF (incluindo, por exemplo, receptores de PDGF-alfa e beta, CSFIR, c-kit e FLK-II), a família FLK (incluindo, por exemplo, receptor de domínio de inserção de cinase (KDR), cinase-1 de fígado fetal (FLK-1), cinase-4 de fígado fetal (FLK-4) e a tirosina cinase-1 tipo fms (flt-1)), proteína tirosina cinases não receptoras, por exemplo, LCK, Src, Frk, Btk, Csk, Abl,

Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, e LIMK, tirosina cinases receptoras de fator de desenvolvimento tal como VEGF-R2, FGF-R, TEK, cinases Akt e similares.

Os compostos de Fórmula (I) podem ser inibidores de proteína cinases tal como, por exemplo, os inibidores das cinases barreira tais como Chk1, Chk2 e similares. Os compostos preferidos podem exibir valores IC_{50} menores do que cerca de $5\mu\text{m}$, preferivelmente cerca de 0,001 a cerca de $1,0\mu\text{m}$, e mais preferivelmente cerca de 0,001 a cerca de $0,1\mu\text{m}$. Os métodos de ensaio são descritos nos Exemplos mencionados a seguir abaixo.

Os compostos de Fórmula I podem ser úteis na terapia de doenças proliferativas tais como câncer, doenças autoimunes, doenças virais, doenças fúngicas, distúrbios neurológicos/neurodegenerativos, artrite, inflamação, doença antiproliferativa (por exemplo, retinopatia ocular), neuronal, alopecia e cardiovascular. Muitas destas doenças e distúrbios são listados em U.S. 6.413.974 citada anteriormente, incorporada por referência aqui.

Mais especificamente, os compostos de Fórmula I podem ser úteis no tratamento de uma variedade de cânceres, incluindo (porém não limitado a) os seguintes: carcinoma, incluindo aquele da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, incluindo câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não-pequena, cabeça e pescoço, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cervix, tireóide, próstata, e pele incluindo carcinoma de célula escamosa;

tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide, incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula-B, linfoma de célula-T, linfoma de Hodgkins, linfoma de não-Hodgkins, linfoma de célula pilosa, linfoma de célula manto, mieloma, e Linfoma de Burkett;

tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemias mielogenosas agudas e crônicas, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica;

tumores de origem mesenquimatosa, incluindo fibrossarcoma e rabdomiossarcoma;

tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas; e

outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xenoderma pigmentoso, ceratocantoma, câncer folicular da tireóide e Sarcoma de Kaposi.

Devido ao papel chave das CDKs na regulação de proliferação celular em geral, inibidores podem agir como agentes citostáticos reversíveis que podem ser úteis no tratamento de qualquer processo de doença que caracteriza proliferação celular anormal, por exemplo, hiperplasia de próstata benigna, polipose de adenomatose familiar, neuro-fibromatose, aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, psoríase, glomerulonefrite, restenose seguindo angioplastia ou cirurgia vascular, formação de cicatriz hipertrófica, doença do intestino inflamatória, rejeição a transplante, choque endotóxico, e infecções fúngicas.

Compostos de fórmula I podem também ser úteis no tratamento de doença de Alzheimer, como sugerido pela recente descoberta de que a CDK5 está envolvida na fosforilação de proteína tau (*J. Biochem*, (1995) 117, 741-749).

Compostos de Fórmula I podem induzir ou inibir apoptose. A resposta apoptótica é aberrante em uma variedade de doenças humanas. Compostos de Fórmula I, como moduladores de apoptose, serão úteis no tratamento de câncer (incluindo porém não limitado àqueles tipos mencionados anteriormente), infecções virais (incluindo porém não limitada a herpêvirus, poxvírus, vírus Epstein-Barr, vírus Sindbis e adenovírus), prevenção de desenvolvimento de AIDS em indivíduos infectados por HIV, doenças autoimunes (incluindo porém não-limitadas a lúpus sistêmico, eritematoso, glomerulonefrite mediada por autoimunidade, artrite reumatóide, psoríase, doença do intestino inflamatória, e diabetes melito auto-imune), distúrbios neurodegenerativos (incluindo porém não limitada à doença de Alzheimer, demência relacionada com a AIDS, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinhal e degeneração cerebelar), síndromes mielodisplásicas, anemia aplásica, dano isquêmico as-

sociado com infartos do miocárdio, acidente vascular cerebral e dano de re-perfusão, arritmia, aterosclerose, doenças do fígado induzidas por toxina ou relacionadas com o álcool, doenças hematológicas (incluindo porém não limitada à anemia crônica e anemia aplásica), doenças degenerativas do
5 sistema musculoesquelético (incluindo porém não-limitadas à osteoporose e artrite), rinossinusite sensível à aspirina, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças dos rins e dor de câncer.

Compostos de Fórmula I, como inibidores das CDKs, podem modular o nível de síntese celular RNA e DNA. Estes agentes seriam, por-
10 tanto, úteis no tratamento de infecções virais (incluindo, porém não limitada a HIV, vírus papiloma humano, herpesvírus, poxvírus, vírus Epstein-Barr, vírus Sindbis e adenovírus).

Compostos de Fórmula I podem também ser úteis na quimiopre-venção de câncer. A quimioprevenção é definida como inibindo o desenvol-
15 vimento de câncer invasivo ou bloqueando o início de evento mutagênico ou bloqueando o progresso de células pré-malignas que já sofreram um insulto ou inibição de reincidência de tumor.

Compostos de Fórmula I podem também ser úteis em inibir an-giogênese e metástase de tumor.

20 Compostos de Fórmula I podem também agir como inibidores de outras proteína cinases, por exemplo, proteína cinase C, her2, raf 1, MEK1, MAP cinase, receptor EGF, receptor PDGF, receptor IGF, cinase PI3, wee1 cinase, Src, Abl e desse modo, ser eficazes no tratamento de doenças asso-
ciadas com outras proteína cinases.

25 Outro aspecto desta invenção é um método de tratamento de um mamífero (por exemplo, ser humano) tendo uma doença ou condição asso-
ciada com as CDKs administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente a-
ceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do referido composto ao mamífero.

30 Uma dosagem preferida é cerca de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal/dia do composto de Fórmula I. Uma dosagem especialmente prefe-
rida é cerca de 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal/dia de um composto de

Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do referido composto.

Os compostos desta invenção podem também ser úteis em combinação (administrados juntos ou seqüencialmente) com um ou mais de
5 tratamentos de anticâncer tais como terapia de radiação, e/ou um ou mais agentes anticâncer diferente do composto de Fórmula I. Os compostos da presente invenção podem estar presentes na mesma unidade de dosagem como o agente anticâncer ou em unidades de dosagem separada.

Outro aspecto da presente invenção é um método de tratar uma
10 ou mais doenças associadas com cinase dependente de ciclina, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento de uma quantidade de um primeiro composto, que é um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco deste; e uma quantidade de pelo menos um segundo composto,
15 o segundo composto sendo um agente anticâncer diferente do composto de acordo com a reivindicação 1, em que as quantidades do primeiro composto e o segundo composto resultam em um efeito terapêutico. Exemplos não-limitantes de agentes anticâncer adequados incluem agentes citostáticos, agentes citotóxicos (tais como, por exemplo, porém não limitados a, agentes
20 interativos de DNA (tais como cisplatina ou doxorrubicina)); taxanos (por exemplo, taxotero, taxol); inibidores de topoisomerase II (tal como etoposida); inibidores de topoisomerase I (tal como irinotecan (ou CPT-11), camptostar, ou topotecan); agentes de interação de tubulina (tal como paclitaxel, docetaxel ou as epotilonas); agentes hormonais (tal como tamoxifen); inibidores de
25 timidilato sintase (tal como 5-fluorouracil); antimetabólitos (tal como metotrexato); agentes de alquilação (tal como temozolomida (TEMODAR® de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), ciclofosfamida); inibidores Farnesil proteína transferase (tal como, SARASAR®(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il-]-1-
30 piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidinacarboxamida, ou SCH 66336 de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nova Jersey), tipifarnib (Zarnestra® ou R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778,123 (um inibidor de farnesil

proteína transferase de Merck & Company, Whitehouse Station, Nova Jersey), BMS 214662 (um inibidor farnesil proteína transferase de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, Nova Jersey); inibidores de transdução sinal (tal como, Iressa (de Astra Zeneca Pharmaceuticals, Inglaterra), Tarceva (inibidores de EGFR cinase), anticorpos para EGFR (por exemplo, C225), GLEEVEC® (inibidor de C-abl cinase de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, Nova Jersey); interferonas tal como, por exemplo, íntron (de Schering-Plough Corporation), Peg-Íntron (de Schering-Plough Corporation); combinações de terapia hormonal; combinações de aromatase; ara-C, adriamicina, citoxan, gencitabina; outros agentes anticâncer (também conhecido como anti-neoplástico) incluem porém não limitado a mostarda de Uracila, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, agentes citostáticos, agentes citotóxicos (tal como por exemplo, porém não limitado a, agentes interativos de DNA (tal como cisplatina ou doxorubicina)); taxanos (por exemplo taxotero, taxol); inibidores de topoisomerase II (tal como etoposida); inibidores de topoisomerase I (tal como irinotecan (ou CPT-11), camptostar, ou topotecan); agentes de interação de tubulina (tal como, paclitaxel, docetaxel ou as epotilonas); agentes hormonais (tal como tamoxifen); inibidores de timidilato sintase (tal como 5-fluorouracil); antimetabólitos (tal como metotrexato); agentes de alquilação (tal como temozolomida (TEMODAR® de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nova Jersey), ciclofosfamida); inibidores de farnesil proteína transferase (tal como, SARASAR®(4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il-]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidinecarboxamida, ou SCH 66336 de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nova Jersey), tipifarnib (Zarnestra® ou R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778,123 (um inibidor farnesil proteína transferase de Merck & Company, Whitehouse Station, Nova Jersey), BMS 214662 (um inibidor de farnesil proteína transferase de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, Nova Jersey); inibidores de transdução sinal (tal como, Iressa (de Astra Zeneca Pharmaceuticals, England), Tarceva (inibidores de EGFR cinase), anticorpos para EGFR (por exemplo, C225), GLEEVEC® (inibidor de C-

abl cinase de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, Nova Jersey); interferonas tal como, por exemplo, íntron (de Schering-Plough Corporation), Peg-Intron (de Schering-Plough Corporation); combinações de terapia hormonal; combinações de aromatase; ara-C, adriamicina, citoxan, Clofarabina (Clolar® de Genzyme Oncology, Cambridge, Massachusetts), cladribina (Leustat® de Janssen-Cilag Ltd.), afidicolon, rituxan (de Genentech/Biogen Idec), sunitinib (Sutent® de Pfizer), dasatinib (ou BMS-354825 de Bristol-Myers Squibb), tezacitabina (de Aventis Pharma), Sml1, fludarabina (de Trigan Oncology Associates), pentostatina (de BC Cancer Agency), triapina (de Vion Pharmaceuticals), didox (de Bioseeker Group), trimidox (de ALS Therapy Development Foundation), amidox, 3-AP (3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiosemicarbazona), MDL-101,731 ((E)-2'-deóxi-2'-(fluorometileno)citidina) e gencitabina.

Outros agentes anticâncer (também conhecido como anti-neoplástico) incluem porém não são limitados a mostarda de Uracila, Clorometina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Bussulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, oxaliplatin (ELOXATIN® de Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, France), Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginase, Teniposida 17 α -Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, Herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Profímero, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulves-

trant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225 e Campath.

Se formulados como uma dose fixa, tais produtos de combinação empregam os compostos desta invenção dentro da faixa de dosagem descrita aqui e o outro agente farmacologicamente ativo ou tratamento dentro de sua faixa de dosagem. Por exemplo, descobriu-se que o inibidor de CDC2 olomucina age sinergicamente com agentes citotóxicos conhecidos em indução de apoptose (*J. Cell Sci.*, (1995) 108, 2897. Compostos de Fórmula I podem também ser administrados seqüencialmente com agentes anticâncer ou citotóxicos conhecidos quando uma formulação de combinação é imprópria. A invenção não está limitada na seqüência de administração; compostos de fórmula I podem ser administrados antes de, ou após a administração do conhecido agente anticâncer ou citotóxico. Por exemplo, a atividade citotóxica do inibidor de cinase dependente de ciclina flavopiridol é afetada pela seqüência de administração com agentes anticâncer. *Cancer Research*, (1997) 57, 3375. Tais técnicas incluem-se nas experiências de pessoas versadas na técnica, bem como médicos atendentes.

Conseqüentemente, em um aspecto, esta invenção inclui combinações compreendendo uma quantidade de pelo menos um composto de fórmula I, ou pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmacologicamente aceitável deste, e uma quantidade de um ou mais tratamentos anticâncer e agentes anticâncer listados acima em que as quantidades dos compostos/tratamentos resultam em efeito terapêutico desejado.

Outro aspecto da presente invenção é um método de inibição de uma ou mais cinases barreira em um paciente em necessidade deste, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco destes.

Outro aspecto da presente invenção é um método para tratar, ou retardar a progressão de, uma doença associada com um ou mais cinases barreira em um paciente em necessidade disto, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável, solva-

to, éster ou pró-fármaco deste.

Ainda outro aspecto da presente invenção é um método de tratamento de uma ou mais doenças associadas com cinase barreira, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma
5 quantidade de um primeiro composto, que é um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco destes; e uma quantidade de pelo menos um segundo composto, o segundo composto sendo um agente anticâncer, em que as quantidades do primeiro composto e o segundo composto resultam em um efeito terapêutico.
10

Outro aspecto da presente invenção é um método para tratar, ou retardar a progressão de, uma doença associada com um ou mais cinases barreira em um paciente em necessidade disto, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica
15 compreendendo em combinação pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco destes.

Nos método acima, a cinase barreira a ser inibida pode ser Chk1 e/ou Chk2.

20 Outro aspecto da presente invenção é um método para inibir um ou mais tirosina cinases em um paciente em necessidade disto, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco destes.

25 Ainda outro aspecto da presente invenção é um método para tratar, ou retardar a progressão de, uma doença associada com uma ou mais tirosinas cinases em um paciente em necessidade disto, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente
30 aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco destes.

Outro aspecto da presente invenção é um método de tratar uma ou mais doenças associadas com tirosina cinase, compreendendo adminis-

trar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade de um primeiro composto, que é um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco destes; e uma quantidade de pelo menos um segundo composto, o segundo composto sendo um agente anticâncer, em que as quantidades do primeiro composto e o segundo composto resulta em um efeito terapêutico.

Outro aspecto da presente invenção é um método para tratar, ou retardar a progressão de, uma doença associada com uma ou mais tirosinas cinases em um paciente em necessidade disto, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo em combinação pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco deste.

Nos métodos acima, a tirosina cinase pode ser VEGFR (VEGFR2), EGFR, HER2, SRC, JAK e/ou TEK.

Outro aspecto da presente invenção é um método para inibir uma ou mais cinases Pim-1 em um paciente em necessidade disto, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco destes.

Ainda outro aspecto da presente invenção é um método para tratar, ou retardar a progressão de, uma doença associada com uma ou mais cinases Pim-1 em um paciente em necessidade disto, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco deste.

Outro aspecto da presente invenção é um método de tratar uma ou mais doenças associadas com cinase Pim-1, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade de um primeiro composto, que é um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco deste; e uma quantidade de pelo menos um segundo composto, o segundo composto

sendo um agente anticâncer, em que as quantidades do primeiro composto e o segundo composto resultam em um efeito terapêutico.

Outro aspecto da presente invenção é um método para tratar, ou retardar a progressão de, uma doença associada com uma ou mais cinases Pim-1 em um paciente em necessidade disto, compreendendo administrar
5 uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo em combinação pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco deste.

10 As propriedades farmacológicas dos compostos desta invenção podem ser confirmadas por diversos ensaios farmacológicos. Os ensaios farmacológicos exemplificados que são descritos a seguir, foram realizados com os compostos de acordo com a invenção e seus sais, solvatos, ésteres ou pró-fármacos.

15 Esta invenção é também direcionada à composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do referido composto e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

Para preparar composições farmacêuticas dos compostos descritos por esta invenção, veículos farmaceuticamente aceitáveis, inertes, podem ser sólidos ou líquidos. Preparações de forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, selos e supositórios. Os pós e comprimidos podem ser prensados de cerca de 5 a cerca de 95 por cento de ingrediente ativo. Os veículos sólidos adequados são conhecidos na técnica,
20 por exemplo, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar ou lactose. Comprimidos, pós, selos e cápsulas podem ser usados como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral. Exemplos de veículos farmaceuticamente aceitáveis e métodos de fabricação para várias composições podem ser encontrados em A. Gennaro (ed.), *Remington's*
25 *Pharmaceutical Sciences*, 18^a Edição, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Preparações em forma líquida incluem soluções, suspensões e

emulsões. Como um exemplo, pode ser mencionado água ou soluções de água - propileno glicol para injeção parenteral ou adição de adoçantes e opacificantes para soluções, suspensões e emulsões orais. Preparações de forma líquida podem também incluir soluções para administração intranasal.

- 5 Preparações aerossóis adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos em forma de pó, que podem ser em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, tal como um gás comprimido inerte, por exemplo nitrogênio.

- 10 São também incluídas preparações de forma sólida que destinam-se a ser convertidas, imediatamente antes do uso, em preparações em forma líquida para administração oral ou parenteral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

- 15 Os compostos da invenção podem também ser transdermicamente liberáveis. As composições transdérmicas podem tomar a forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões e podem ser incluídas em um emplastro transdérmico do tipo matriz ou reservatório como são convencionais na técnica para este propósito.

Os compostos desta invenção podem também ser liberados subcutaneamente.

- 20 Preferivelmente o composto é administrado oralmente ou intravenosamente.

- 25 Também contemplado são métodos de liberação que são combinações dos métodos de liberação acima mencionados. Tais métodos estão na experiência de, ou tipicamente determinado, por aqueles versados na técnica. Preferivelmente, a preparação farmacêutica é em uma forma de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses de unidade adequadamente delimitadas contendo quantidades apropriadas do componente ativo, por exemplo, uma quantidade eficaz para atingir o propósito desejado.

- 30 A quantidade do composto ativo em uma dose unitária de preparação pode ser variada ou ajustada de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, preferivelmente de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg, mais preferivelmente de

cerca de 1 mg a cerca de 25 mg, de acordo com a aplicação particular.

A dosagem real empregada pode ser variada dependendo dos requisitos do paciente e a gravidade da condição que está sendo tratada. Determinação do regime de dosagem apropriada para uma situação particular inclui-se na experiência da técnica. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia como requerido.

A quantidade e freqüência de administração dos compostos da invenção e/ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destes serão regulados de acordo com o diagnóstico do médico atendente considerando tais fatores como idade, condição e tamanho do paciente, bem como a severidade dos sintomas que estão sendo tratados. Um regime de dosagem diária recomendado típico para administração oral pode variar de cerca de 1 mg/dia a cerca de 500 mg/dia, preferivelmente 1 mg/dia a 200 mg/dia, em duas a quadro doses divididas.

Outro aspecto desta invenção é um *kit* compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do referido composto e um veículo, veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Ainda outro aspecto desta invenção é um *kit* compreendendo uma quantidade de pelo menos um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco do referido composto e uma quantidade de pelo menos uma terapia anticâncer e/ou agente anticâncer listados acima, em que as quantidades dos dois ou mais ingredientes resultam no efeito terapêutico desejado.

A invenção descrita aqui é exemplificada pelas seguintes preparações e exemplos que não devem ser construídos para limitar o escopo da descrição. Trilhas mecanísticas alternativas e estruturas análogas serão evidentes para aqueles versados na técnica.

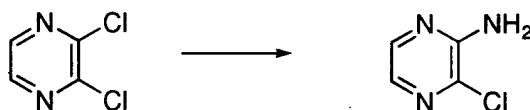
Onde os dados de RMN são apresentados, espectros de ^1H foram obtidos em um Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300

MHz) ou XL-400 (400 MHz) e são reportados como ppm a jusante de Me₄Si com número de prótons, multiplicidades, e constantes de acoplamentos em Hertz indicados parenteticamente. Onde dados de LC/MS são apresentados, análises foram realizadas usando um espectrômetro de massa Applied Biosystems API-100 e Shimadzu SCL-10A LC coluna: platina Altech C18, 3
 5 mícrons, 33mm x 7mm ID; fluxo gradiente: 0 min – 10% CH₃CN, 5 min – 95% de CH₃CN, 7 min – 95% de CH₃CN, 7,5 min – 10% de CH₃CN, 9 min – paralisação. O tempo de retenção e íon origem observados são mencionados.

10 Os seguintes solventes e reagentes podem ser referidos por suas abreviações em parênteses:

	Cromatografia de camada fina:	TLC
	Diclorometano:	CH ₂ Cl ₂
	Acetato de Etila:	AcOEt ou EtOAc
15	Metanol:	MeOH
	Trifluoroacetato:	TFA
	Trietilamina:	Et ₃ N ou TEA
	Butoxicarbonila:	n-Boc ou Boc
	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear:	RMN
20	Espectrometria de massa de cromatografia líquida:	LCMS
	Espectrometria de massa de alta resolução:	HRMS
	Mililitros:	mL
	Milimoles:	mmol
	Microlitros:	μl
25	Gramas:	g
	Miligramas:	mg
	Temperatura ambiente ou rt (ambiente):	cerca de 25°C.
	Dimetoxietano:	DME

A síntese dos compostos inventivos é ilustrada abaixo. Também,
 30 deve ser notado que a descrição da U.S. 6.919.341 comumente reconhecida é incorporada aqui por referência.

SÍNTESEEXEMPLO 100

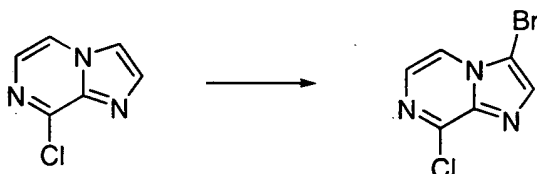
Uma mistura de 2,3-dicloropirazina (50 g, 0,34 mmol) e hidróxido de amônio aquoso concentrado (200 mL) foi agitada a 85°C em um vaso de pressão fechado durante 4 dias. A mistura foi resfriada a 25°C, água (200 mL) foi adicionado, e a mistura foi filtrada. O sólido foi lavado com água (400 mL), em seguida com diclorometano (400 mL) e secado sob vácuo. O composto 100 foi isolado como um sólido branco 32,5 g (73%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,79 (bs, 2H).

10 EXEMPLO 101

α-Bromo dietil acetal (51,6 mL, 332,7 mmols, 2,5 eq) foi adicionado a uma solução de 7,7 mL HBr (conc.) e 80 mL de H₂O. A reação foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A reação foi resfriada e extraída 2 x com Et₂O (200 mL). Os extratos de Et₂O foram combinados, lavados com salmoura, e secados sobre Na₂SO₄ antes de serem concentrados. O material não foi deixado no Rotavap durante um tempo estendido ou colocado sob vácuo elevado. O resíduo oleoso foi misturado com DME (200 mL) e 2-amino-3-cloropirazina (2, 17,240 g, 133,1 mmols) foi adicionado. HBr conc. (1–1,5 mL) foi adicionado e a reação foi aquecida ao refluxo. A reação é mistura reacional heterogênea, torna-se homogênea após 10–15 minutos. Após aproximadamente 30 minutos um precipitado começa a formar-se. Após 1 hora em refluxo a reação escura foi resfriada em temperatura ambiente, filtrada, e lavada com Et₂O (4x, 75 mL) para fornecer o composto 101. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H). LC/MS mostra uma mistura de dois produtos (um produto por LC e dois por MS). Por MS existe uma massa para X=Cl (maior) MH⁺=154 (m/z) e uma para X=Br (menor) MH⁺=198 (m/z). Esta mistura forneceu o produto em aproximadamente 90% de produção como o sal de

HBr.

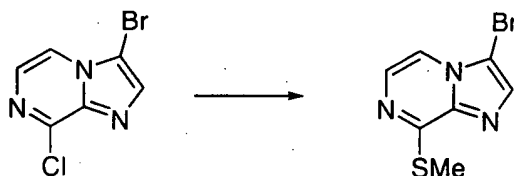
EXEMPLO 102



O composto 7-halo 101 (4,92 g, 20,2 mmols) foi misturado com Br_2 (1,54 mL, 30,0 mmols) em AcOH (100 mL) em temperatura ambiente.

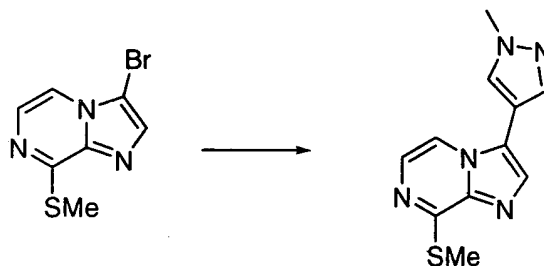
- 5 Após 5–10 minutos a reação tornou-se homogênea. Após 1,5 hora um precipitado começou a formar-se. A reação agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. A reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi absorvido em 10% de *iso*-PrOH em CH_2Cl_2 (300 mL) e lavado com NaHCO_3 saturado (2x, 100 mL), 1M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL), e salmoura (100 mL). A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 e concentrada em vácuo para fornecer 4,460 g do produto, o composto 102 (91% de produção). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,47 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H).
- 10

EXEMPLO 103:



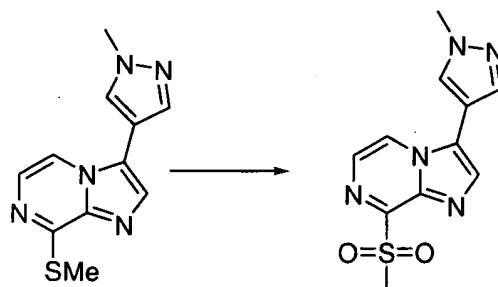
- A uma solução do composto 102 (13,0 g, 55,9 mmols) em DMSO (150 mL) foi adicionado metanotiolato de sódio (4,70 g, 67,08 mmols) como uma solução de DMSO (100 mL) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a 100°C durante 16 horas. A mistura foi resfriada a 25°C e adicionada a uma solução de salmoura (300 mL), e extraída com 10% de IPA/diclorometano (300 mL, 3x). A camada orgânica combinada foi
- 15
- 20 secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna (SiO_2 , acetato de etila/hexanos (1:1)) forneceu o composto 103 como um sólido amarelo 10 g (70%). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 2,6 (s, 3H).

EXEMPLO 104



Uma mistura do composto 103 (5,0 g, 17,8 mmols), 1-metila-4-(4,4,5,5-terametila-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (7,44 g, 35,7 mmols), Pd(dppf)Cl₂ (1,46 g, 10% em mol), carbonato de sódio (9,50 g, 89,5 mmols) em 1,2-dimetoxietano (150 mL) e água (37 mL) foi agitada a 70°C sob argônio durante 16 horas. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, acetato de etila para 5% de metanol/acetato de etila) para fornecer o composto 104 como um sólido bege 3,80 g (86%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

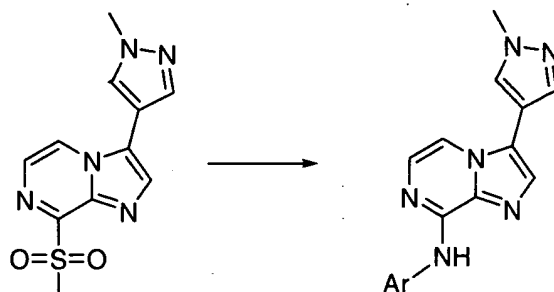
10 EXEMPLO 105



A uma solução do composto 104 (3,0 g, 12,2 mmols) em diclorometano (100 mL) em temperatura ambiente foi adicionado m-CPBA (5,75 g, 25,6 mmols) em uma porção. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora tempo no qual cromatografia de camada fina (10% de MeOH/acetato de etila) indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi derramada em bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2x100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (150 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo amarelo escuro. A purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, 10% de metanol/acetato de etila) forneceu o composto 105 como um sólido amarelo 2,10 g (62%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (s,

1H), 8,11 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,61 (s, 3H). HPLC-MS t_R = 0,75 min (UV $_{254nm}$). Massa calculada para fórmula $C_{11}H_{11}N_5O_2S$ 277,06; observado MH^+ (LCMS) 278,1 (m/z).

EXEMPLO 106



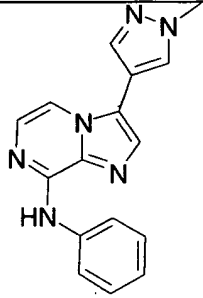
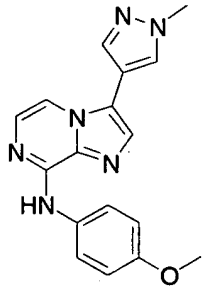
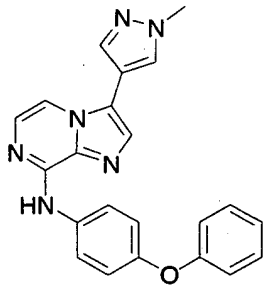
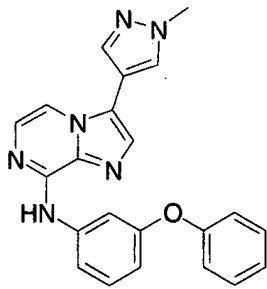
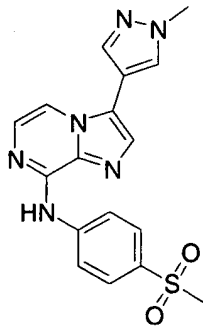
- 5 Uma solução da respectiva amina aromática (2 equivalentes) em DMSO (1 mL) foi tratada com NaH (60% de dispersão em óleo, 2 equivalentes) para 15 minutos em temperatura ambiente. O composto 105 (1 equivalente) foi em seguida adicionado a esta solução em temperatura ambiente e esta solução foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora tempo no
- 10 qual a cromatografia de camada fina (10% de metanol/acetato de etila) indica que a reação foi concluída. A mistura reacional foi diluída com cloreto de amônio saturado (0,5 mL) e acetonitrila (0,5 mL). A purificação por Prep-LC e conversão a um sal clorídrico forneceu o composto 106.

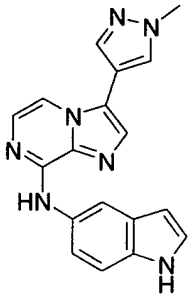
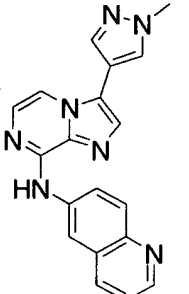
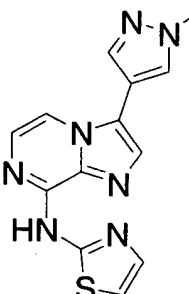
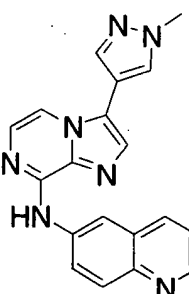
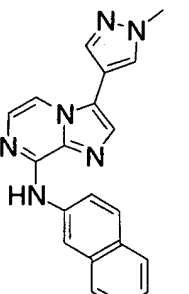
EXEMPLOS 106-1-106-83

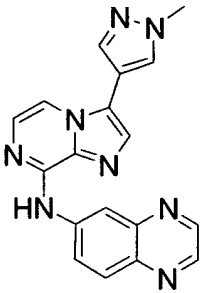
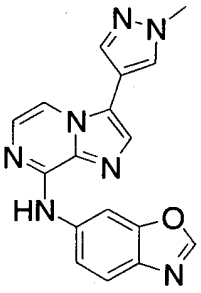
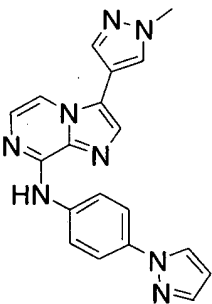
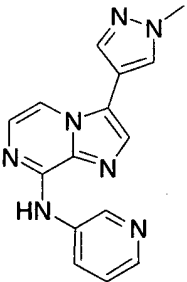
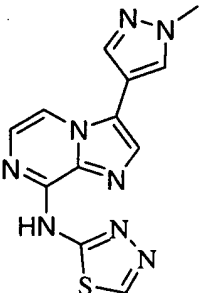
- 15 Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 106, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 8 podem ser preparados do composto 105.

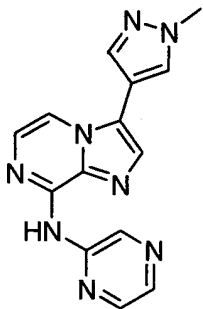
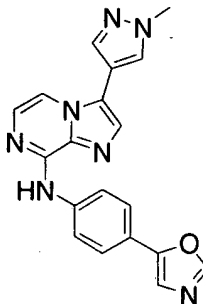
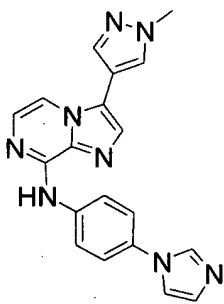
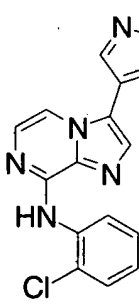
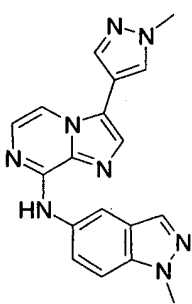
TABELA 8

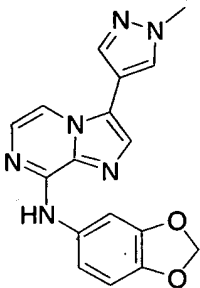
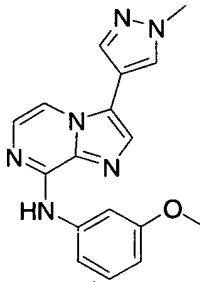
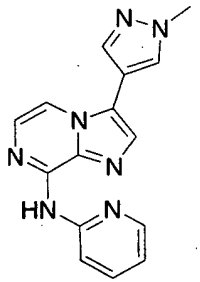
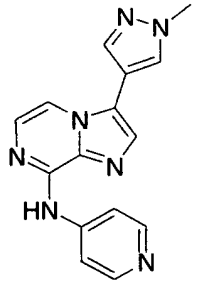
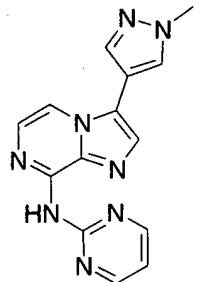
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH^+ m/z	HPLC MS t_R
106-1		368,4	369,1	2,73

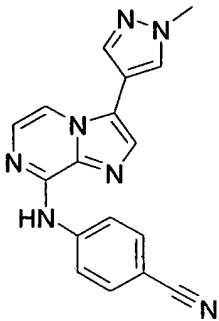
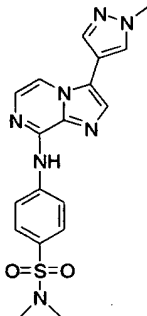
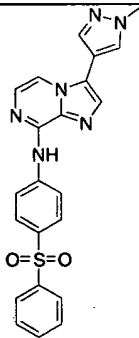
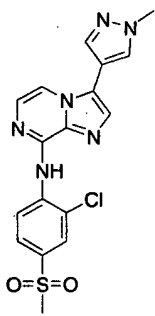
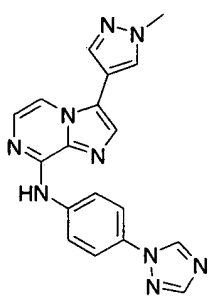
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-2		290,3	291,1	2,47
106-3		320,3	321,1	2,34
106-4		382,4	383,1	3,84
106-5		382,4	383,1	4,24
106-6		368,4	369,1	2,91

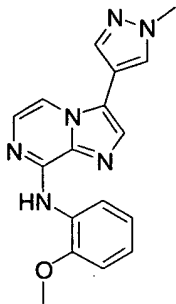
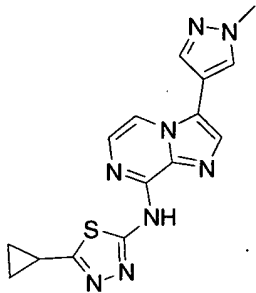
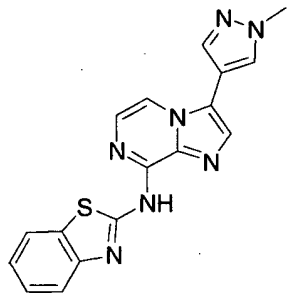
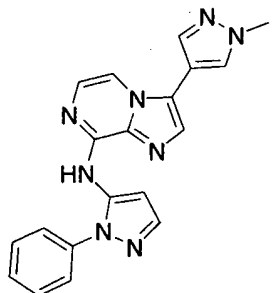
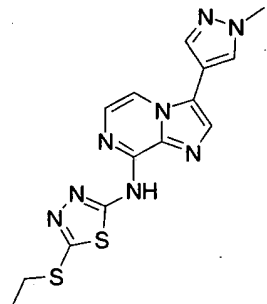
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-7		329,3	330,1	2,44
106-8		341,3	342,1	2,45
106-9		297,3	298,1	2,46
106-10		355,4	356,2	2,57
106-11		340,3	341,2	3,54

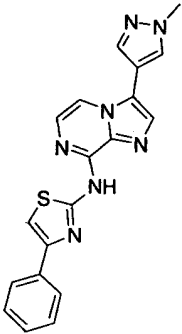
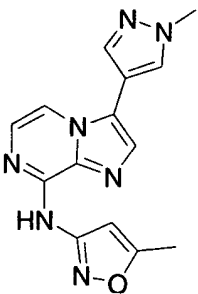
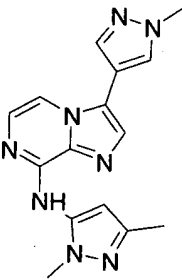
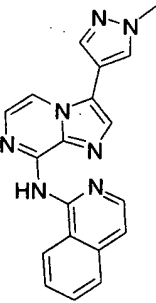
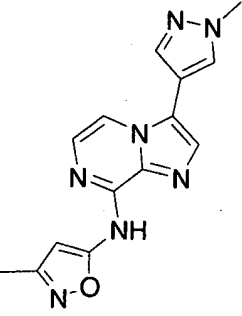
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-12		342,3	343,1	2,96
106-13		331,3	332,2	1,93
106-14		356,3	357,2	2,89
106-15		291,3	292,1	2,10
106-16		298,3	299,2	2,45

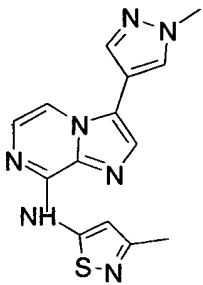
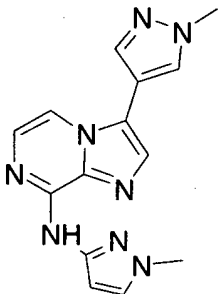
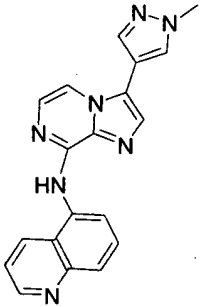
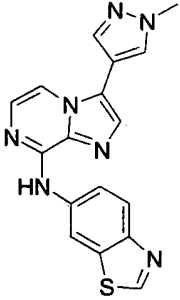
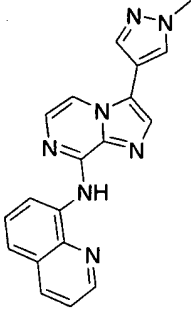
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-17		292,3	293,2	2,00
106-18		357,3	358,1	2,98
106-19		356,3	357,2	2,18
106-20		324,7	325,1	3,36
106-21		344,3	345,2	2,35

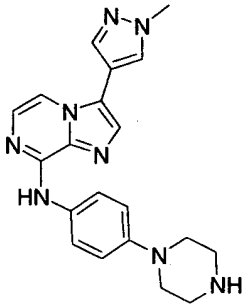
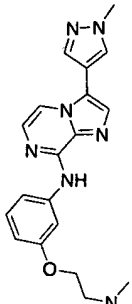
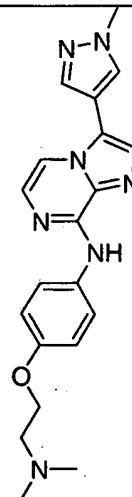
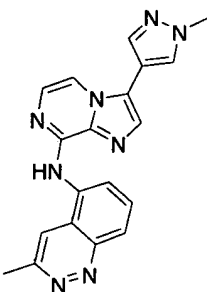
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-22		334,3	335,2	2,40
106-23		320,3	321,2	2,35
106-24		291,3	292,1	2,20
106-25		291,3	292,1	2,15
106-26		292,3	293,2	2,05

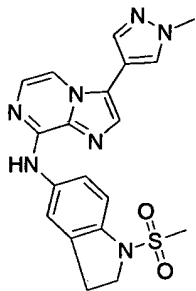
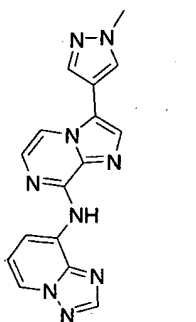
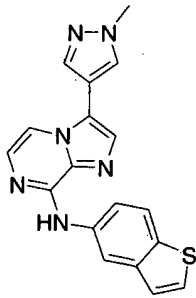
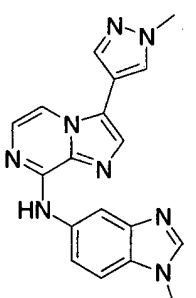
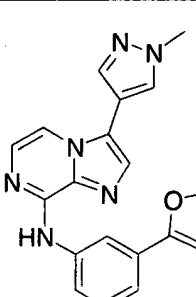
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-27		315,3	316,1	2,82
106-28		397,4	398,2	3,49
106-29		430,4	431,2	4,05
106-30		402,8	403,1	3,67
106-31		357,3	358,1	1,94

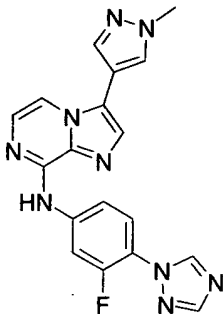
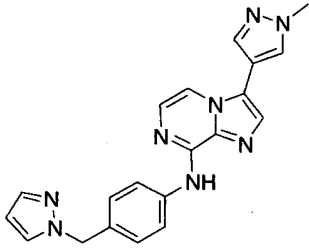
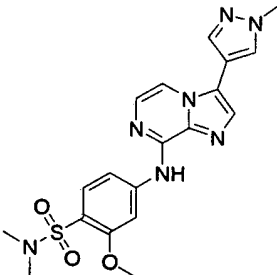
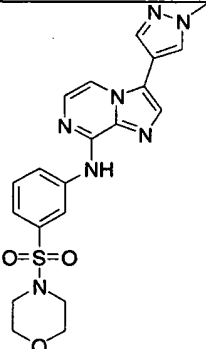
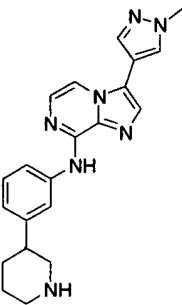
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-32		320,3	321,2	2,70
106-33		338,3	339,1	3,24
106-34		347,4	348,1	2,34
106-35		356,3	357,2	2,96
106-36		358,4	359,1	3,75

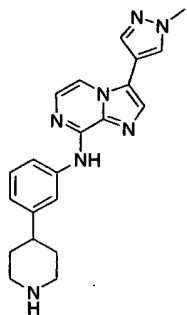
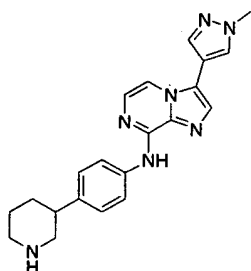
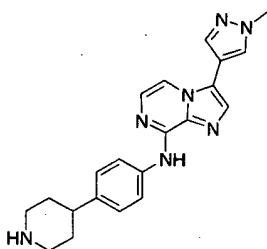
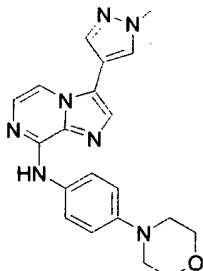
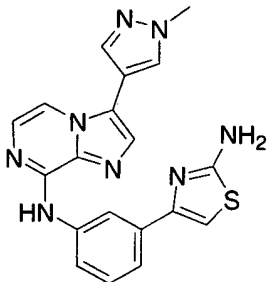
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-37		373,4	374,2	4,30
106-38		295,3	296,2	2,05
106-39		308,3	309,2	2,32
106-40		341,3	342,3	2,96
106-41		295,3	296,2	3,04

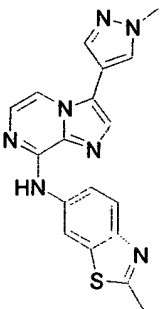
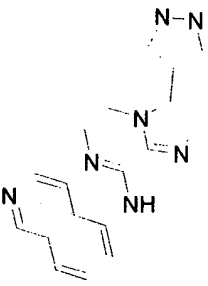
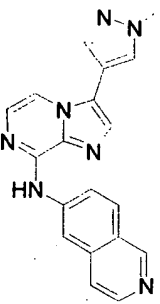
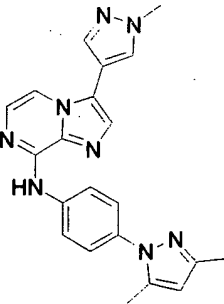
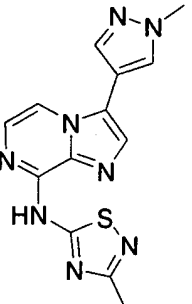
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-42		311,3	312,1	2,52
106-43		294,3	295,1	2,19
106-44		341,3	342,3	2,09
106-45		347,4	348,1	2,75
106-46		341,3	342,3	3,83

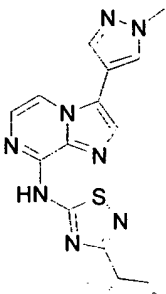
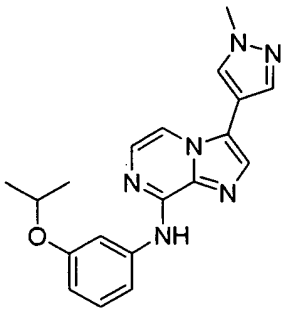
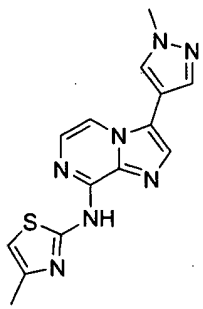
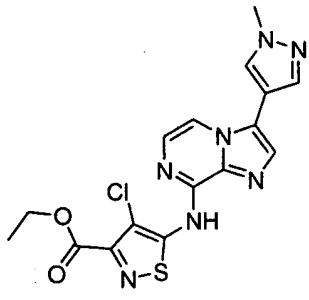
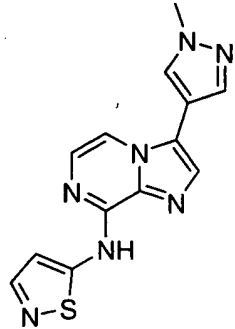
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-47		374,5	375,2	1,78
106-48		377,4	378,3	2,07
106-49		377,4	378,3	1,81
106-50		356,3	357,2	2,46

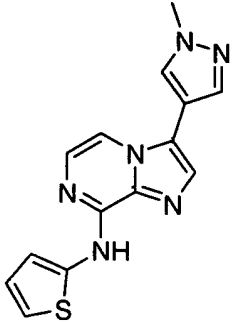
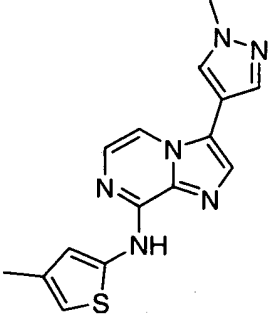
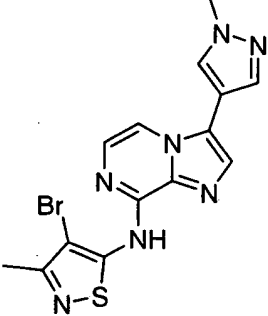
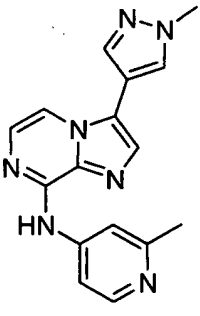
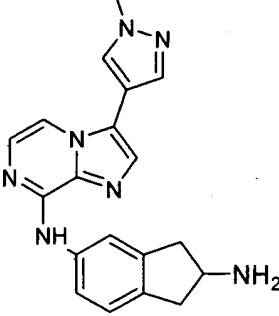
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-51		409,4	410,2	2,55
106-52		331,3	332,2	2,87
106-53		346,4	347,2	3,12
106-54		344,3	345,2	2,02
106-55		357,3	358,1	2,97

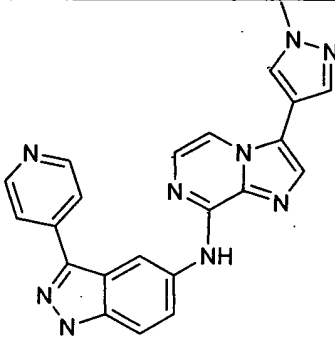
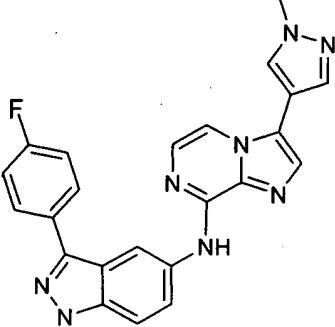
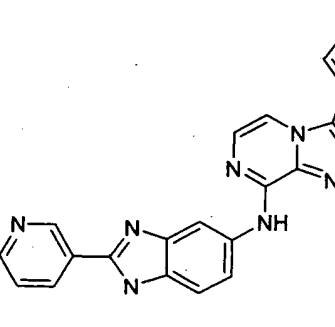
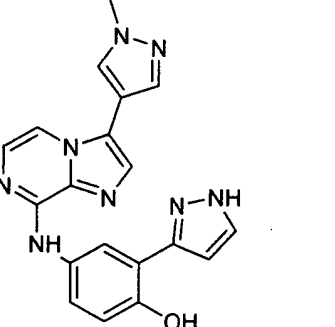
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-56		375,3	376,1	3,21
106-57		370,4	371,2	2,71
106-58		427,4	428,2	3,50
106-59		439,4	440,2	2,33
106-60		373,4	374,2	2,19

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-61		373,4	374,2	2,10
106-62		373,4	374,2	2,10
106-63		373,4	374,2	1,99
106-64		375,4	376,1	2,21
106-65		388,4	389,2	2,51

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-66		361,4	362,1	2,51
106-67		341,3	342,1	2,10
106-68		341,3	342,2	2,35
106-69		384,4	385,1	3,49
106-69		312,3	313,1	2,97

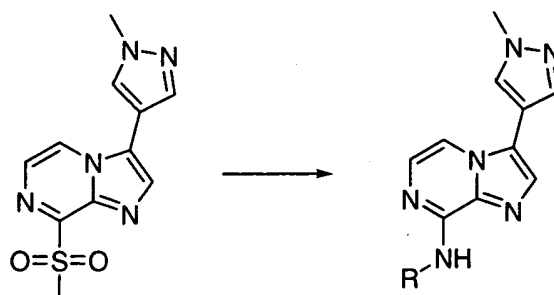
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-70		340,4	341,2	3,80
106-71		348,2	349,2	3,49
106-72		311,1	312,1	2,87
106-73		403,1	404,1	5,16
106-74		297,07	298,1	2,71

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-75		296,08	297,1	3,03
106-76		310,10	311,1	3,55
106-77		389,00	390,0	4,41
106-78		389,5	390,3	1,80
106-79		345,17	346,2	0,85

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
106-80		407,44	408,4	2,15
106-81		424,44	425,4	2,30
106-82		407,44	408,4	1,85
106-83		372,29	373,1	1,05

EXEMPLO 107

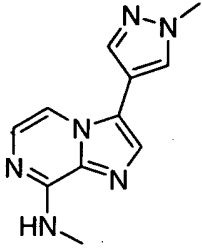
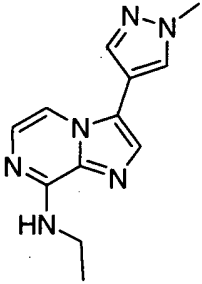
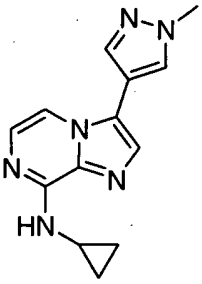
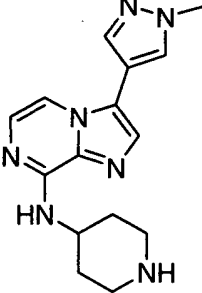
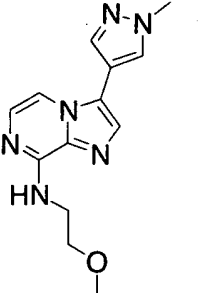
Os compostos mostrados na coluna 2 da Tabela 9 foram preparados como segue.

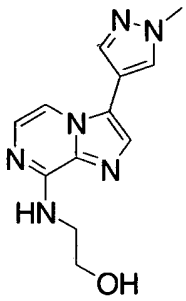
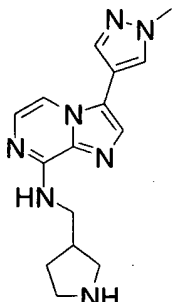
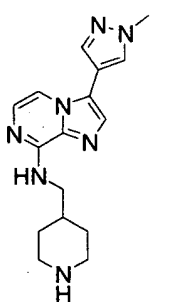
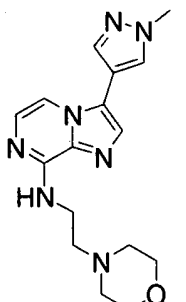
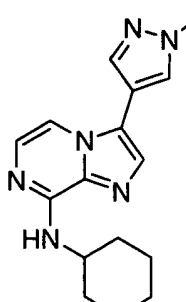


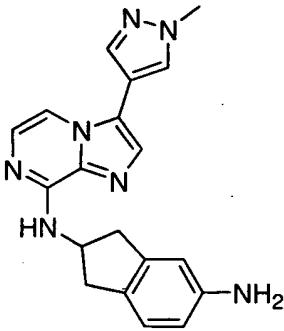
- 5 A uma solução do composto 105 (1 equivalente) em NMP (0,5 mL) foi adicionado DIEA (10 equivalentes), e a respectiva amina alifática (2 equivalentes) em temperatura ambiente. A reação foi aquecida a 50°C durante a noite. A análise de LC-MS da reação indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional bruta foi concentrada. A purificação por Prep-LC e a conversão a um sal clorídrico forneceu o composto 107-1 a 107-13 como um sólido branco.

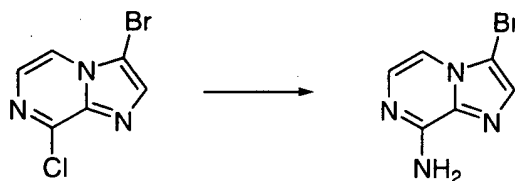
TABELA 9

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
107-1		256,3	257,3	1,60
107-2		298,3	299,3	1,90

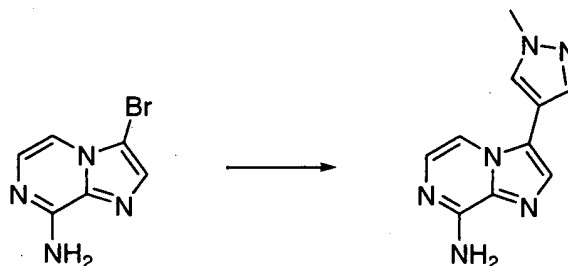
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
107-3		228,2	229,2	1,49
107-4		242,3	243,2	1,81
107-5		254,3	255,1	1,82
107-6		297,4	298,2	1,41
107-7		272,3	273,2	1,85

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
107-8		258,3	259,2	1,47
107-9		297,4	298,2	1,39
107-10		311,4	312,3	1,42
107-11		327,4	328,2	1,55
107-12		296,4	297,3	2,70

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
107-13		345,17	346,2	0,85

EXEMPLO 108:

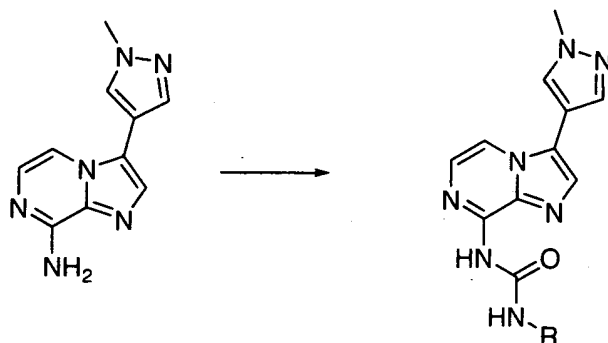
Uma mistura do composto 102 (2,00 g, 8,6 mmols), NH₄OH aquoso concentrado (60 mL) e 2-propanol (6 mL) foi agitada em um vaso de pressão fechado a 85°C durante 3 dias. A mistura reacional foi resfriada a 25°C, diluída com água (120 mL) e agitada a 25°C durante 10 minutos. A solução heterogênea resultante foi filtrada, o sólido foi lavado com água (3x) e secado por ar durante a noite. Isto forneceu o composto 108 como um sólido bege 1,50 g (82%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,1 (bs, 2H).

EXEMPLO 109:

Uma mistura do composto 108 (1,50 g, 7,10 mmols), 1-metila-4-(4,4,5,5-terametila-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,94 g, 14,2 mmols), Pd (dppf)Cl₂ (0,58 g, 10% em mol), carbonato de sódio (3,75 g, 35,4 mmols) em 1,2-dimetoxietano (60 mL) e água (15 mL) foi agitada a 80°C sob argônio durante 16 horas. Os solventes foram evaporados e o resíduo purificado por cromatografia de coluna (SiO₂ 5% de metanol/acetato de etila → 15% de

metanol/acetato de etila) para fornecer o composto 109 como um sólido cinzento 1,50 g (99%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,27 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,91 (bs, 2H), 3,92 (s, 1H) H-PLC-MS $t_R = 0,3$ mn (UV $_{254\text{nm}}$). Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6$, 214,1; observado MH^+ (LC/MS) 215,2 (m/z).

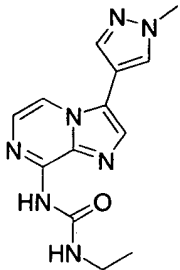
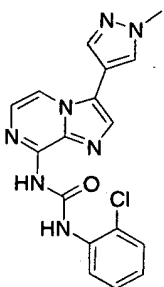
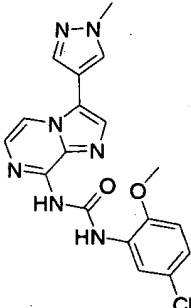
EXEMPLO 110

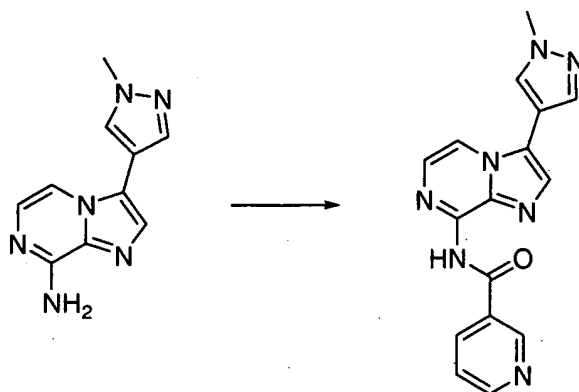


Uma solução do composto 109 (1 equivalente) em DMF (1 mL) foi tratada com NaH (60% de dispersão em óleo, 1,2 equivalente) durante 15 minutos em temperatura ambiente. O respectivo isocianato (1 equivalente) foi em seguida adicionado a esta solução em temperatura ambiente e a solução resultante foi agitada durante a noite. Quando a análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída, a mistura reacional foi concentrada. A purificação por Prep-LC e a conversão a um sal clorídrico forneceu os compostos 110-1 a 110-4.

15 TABELA 10

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH^+ m/z	HPLC MS t_R
110-1		333,4	334,1	4,10

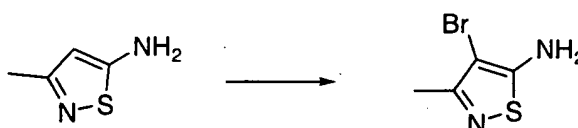
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
110-2		285,3	286,2	2,30
110-3		367,8	368,2	3,60
110-4		397,8	398,2	3,60

EXEMPLO 111

A uma solução de ácido nicotínico (25,0 mg, 0,203 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado o composto 109 (65,2 mg, 0,304 mmol) e diisopropiletilamina (0,159 mL, 0,91 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, resfriada a 0°C (banho gelado) e

em seguida adicionado HATU (115,6 mg, 0,304 mmol) e DMAP catalítico. A mistura reacional foi deixada aquecer à temperatura ambiente e em seguida aquecida a 70°C, agitada durante a noite. A análise de LC-MS indicou a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada. A purificação por
 5 Prep-LC e a conversão a um sal clorídrico forneceu o composto 111. HPLC-MS $t_R = 1,78$ min (UV 254nm). Massa calculada para a fórmula $C_{16}H_{13}N_7O$, 319,12; observado MH^+ (LC/MS) 320,2 (m/z).

EXEMPLO 112

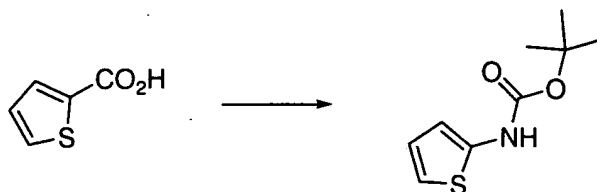


Cloridrato de 5-Amino-3-metila isotiazol (5,00 g, 33,2 mmols) foi
 10 adicionado à água (35 mL). Os insolúveis foram filtrados e o pH dos filtrados foi ajustado a 10 com a adição de 2N de NaOH. A mistura foi agitada durante cinco minutos e extraída com etil éter. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi saturada com NaCl, extraída com etil éter (100 mL, 2x). Os extratos de éter combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio e em seguida concentrados para fornecer o composto
 15 112 como um óleo alaranjado escuro, 3,12 g (82%). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,5 (bs, 2H), 5,9 (s, 1H), 2,1 (s, 3H).

5-amino-3-metila isotiazol (1,00 g, 8,75 mmols) foi suspenso em CCl_4 (30 mL) sob uma atmosfera de argônio. N-Bromossucinimida (1,56 g, 8,75 mmols) foi adicionado em porções à interrupção brusca de amina durante um período de 10 minutos em temperatura ambiente. A reação agitada a 65°C durante 1,5 hora. Cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos 1:1) indica a reação está concluída. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com etil éter (40 mL). A mistura resultante foi resfriada
 25 a 5°C durante 30 minutos e filtrada para remover qualquer material sólido. O filtrado foi concentrado para produzir um sólido vermelho escuro que foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água (100 mL, 2x). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob vácuo para fornecer o composto 112 como um
 30 sólido vermelho escuro (1,49 g, 88%). Isto foi empregado sem outra purifica-

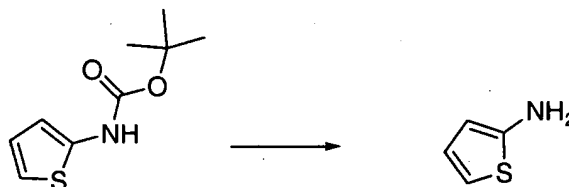
ção. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,7 (bs, 2H), 2,2 (s, 3H).

EXEMPLO 113



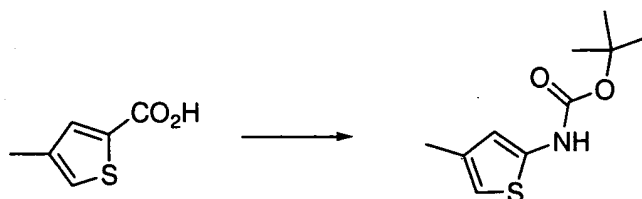
Uma solução de ácido tiofeno2-carboxílico (1,00 g, 7,8 mmols),
 azida de difenilfosforila (2,15 g, 7,80 mmols) e trietilamina (1,1 mL, 7,8
 5 mmols) em terc-butanol (20 mL) foi aquecida ao refluxo durante 5 horas,
 tempo no qual a cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos) indica que a
 reação está concluída. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambi-
 ente, derramada em água e extraída com dietil éter (3x). Os extratos de éter
 combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio
 10 anidro, e em seguida concentrada para fornecer um sólido bege. A purifica-
 ção por cromatografia de coluna (SiO_2 , DCM/Hexanos) forneceu o composto
 113 como um sólido branco 1,07g (69%). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ
 6,87(dd, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,5 (dd, 1H), 1,46 (s, 9H).

EXEMPLO 114



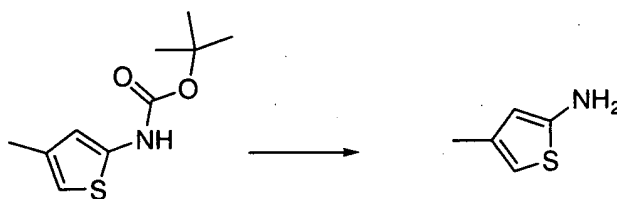
15 Uma solução do composto 113 (0,20 g, 1,00 mmol) foi agitada
 em 4 M de solução de HCl em 1,4-dioxano (3 mL) a 50°C durante 2 horas
 tempo no qual a cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos) indicou que
 a reação foi concluída. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambi-
 ente e concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído com acetonitrila, sonica-
 20 do, e concentrado para fornecer o composto 114 como um sólido cinzento
 0,13 g (96%). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,38 (m, 1H), 7,02 (m, 1H),
 6,97 (m, 2H).

EXEMPLO 115



Uma solução de ácido 4-metila tiofeno-2carboxílico (1,00 g, 7,03 mmols), azida de difenilfosforila (1,94 g, 7,03 mmols) e trietilamina (0,98 mL, 7,03 mmols) em terc-butanol (20 mL) foi aquecida ao refluxo durante 5 horas, tempo no qual cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos) indica a reação está concluída. A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, derramada em água e extraída com dietil éter (3x). Os extratos de éter combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio anidro e em seguida concentrados para fornecer um sólido bege. A purificação por cromatografia de coluna (SiO₂ DCM/Hexanos) forneceu o composto 115 como um sólido branco 0,96 g (64%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,42(s, 1H), 6,35 (d, 1H), 1,46 (s, 9H).

EXEMPLO 116



Uma solução do composto 115 (0,21 g, 1,00 mmol) foi agitada em 4 M de solução de HCl em 1,4-dioxano (3 mL) a 50°C durante 2 horas tempo no qual a cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos) indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluída com acetonitrila, sonificado, e concentrado para fornecer o composto 116 como um sólido cinzento 0,14 g (91%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,6 (bs, 2H) 6,83 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 4,55 (s, 3H).

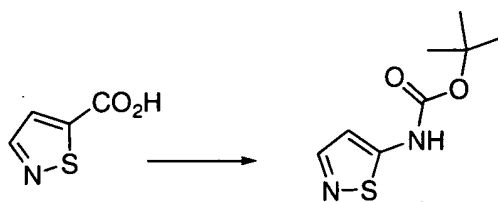
EXEMPLO 117



A uma solução de metila éster de ácido isotiazol-5-carboxílico (0,50 g, 3,49 mmols) em THF/MeOH (20 mL/5mL) foi adicionado 1N de Na-

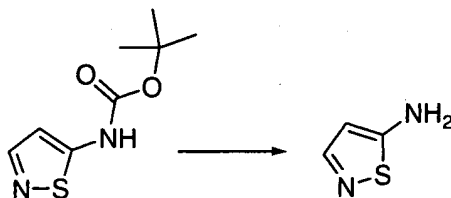
OH (5,24 mL, 5,24 mmols) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas tempo no qual cromatografia de camada fina indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi acidificada para pH 2 com 1N de HCl resultando na formação de um precipitado, este foi filtrado e secado para fornecer o composto 2 como um sólido bege 0,35 g (76%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,69 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

EXEMPLO-118



Uma solução do composto 117 (0,35 g, 2,67mmols), azida de difenilfosforila (0,57 mL, 2,67 mmols) e trietilamina (0,37 mL, 2,67 mmols) em terc-butanol (10 mL) foi aquecida ao refluxo durante 5 horas, tempo no qual a cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos) indica a reação está concluída. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, derramada em água e extraída com dietil éter (3x). Os extratos de éter combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio, e concentrados para fornecer um sólido bege. A purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, 40% de acetato de etila/hexanos) forneceu o composto 121 como um sólido branco 0,245 g (46%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 1,48 (s, 9H).

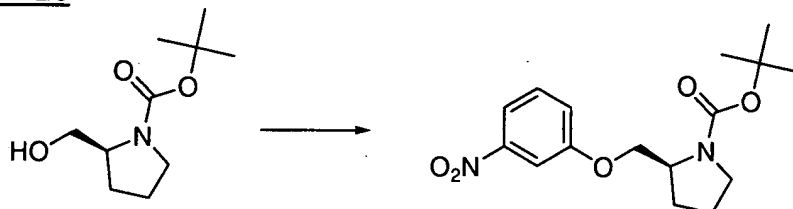
EXEMPLO 119



Uma solução do composto 118 (0,25 g, 1,22 mmol) foi agitada em 4 M de solução de HCl em 1,4-dioxano (3 mL) a 50°C durante 2 horas tempo no qual a cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos) indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído com acetonitrila, sonica-

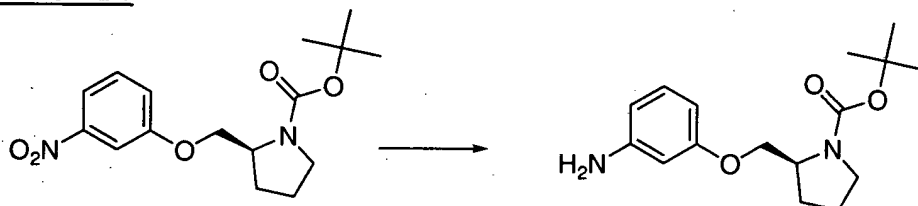
do, e concentrado para fornecer o composto 119 como um sólido cinzento 0,15 g (93%). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09 (d, 1H), 6,26 (d, 1H).

EXEMPLO 120



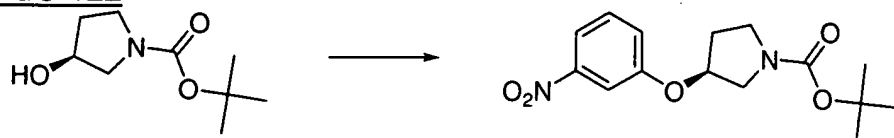
A uma solução de 3-nitrofenol (0,35 g, 2,48 mmols, 1,00 equiv),
 5 trifenil fosfina (0,68 g, 2,61 mmols, 1,05 equiv) e Boc-L-prolinol (0,53 g, 2,61 mmols, 1,05 equiv) em THF (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionado gota a gota azodicarboxilato de diisopropila (0,51 mL, 2,61 mmols, 1,05 equiv). A solução resultante foi deixada agitar durante a noite em temperatura ambiente. A concentração e purificação por cromatografia (30% de acetato de etila em hexanos) forneceu o composto do título como um óleo viscoso
 10 (0,39 g, 48%).

EXEMPLO 121



Uma interrupção brusca de éster de terc-butila de ácido (S)-2-(3-nitro-fenoximetil)-pirrolidina-1-carboxílico (0,39 g) e 10% de Pd/C (0,20 g) em
 15 etanol foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm em pressão de balão) durante 3,5 horas. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de Celite empregando-se acetato de etila como solvente. A concentração forneceu o composto do título como um óleo claro (0,316 g, 90%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,85 (t, 1H), 6,10 (app t, 3H), 5,00 (br s, 2H), 3,91 (app t, 1H), 3,71 (app t, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), LCMS: $(\text{MH}-\text{C}_4\text{H}_8)^+ = 237,3$.
 20

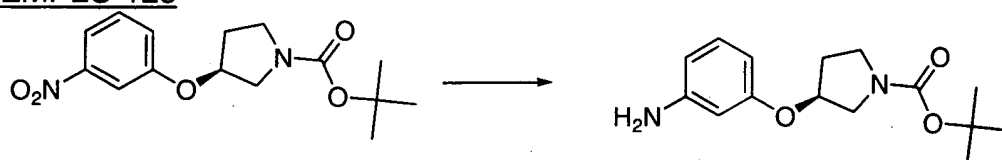
EXEMPLO 122



A uma interrupção brusca de NaH (0,17 g, 4,4 mmols, 1,1 equiv)

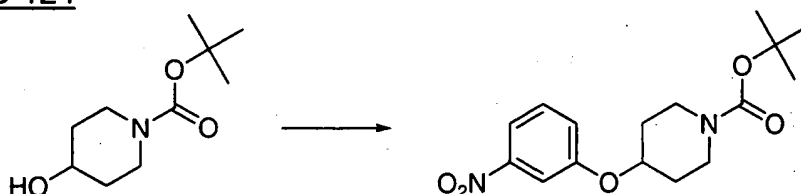
em DMSO (4 mL) em temperatura ambiente foi adicionado (3S)-1-Boc-3-pirrolidinol (0,75 g, 4,0 mmols, 1,00 equiv) em uma porção. Após agitar durante 20 minutos, 3-fluoronitrobenzeno (0,51 g, 3,6 mmols, 0,90 equiv) foi adicionado gota a gota e a interrupção brusca resultante foi agitada por 1,5 hora adicional em temperatura ambiente. A mistura reacional foi saciada com a adição de NH_4Cl aquoso saturado e extraída com acetato de etila (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4), e concentradas. A purificação do resíduo bruto por cromatografia (30% de acetato de etila em hexanos) forneceu éster de terc-butila de ácido 3-(3-nitro-fenóxi)-pirrolidina-1-carboxílico como um óleo amarelo-claro (0,676 g, 60%).

EXEMPLO 123



Uma interrupção brusca de éster de terc-butila de ácido 3-(3-nitro-fenóxi)-pirrolidina-1-carboxílico (0,676 g) e 10% de Pd/C (0,200 g) em etanol foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm em pressão de balão) durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de Celite empregando-se acetato de etila como solvente. A concentração forneceu o composto do título como um óleo claro (0,529 g, 87%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,87 (t, 1H), 6,14-6,03 (m, 3H), 5,04 (br s, 2H), 4,81 (br s, 1H), 3,52-3,23 (m, 4H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,38 (d, 9H). LCMS: $(\text{MH}-\text{C}_4\text{H}_8)^+ = 223,1$.

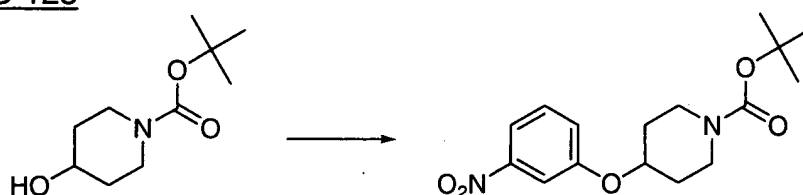
EXEMPLO 124



A uma interrupção brusca de NaH (0,165 g, 4,14 mmols, 1,1 equiv) em DMSO (4 mL) em temperatura ambiente foi adicionado 1-BOC-4-hidroxipiperidina (0,794 g, 3,94 mmols, 1,00 equiv) em uma porção. Após agitar durante 20 minutos, 3-fluoronitrobenzeno (0,62 g, 4,34 mmols, 1,10

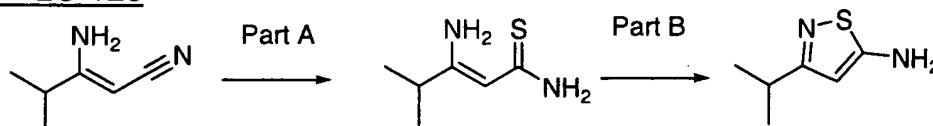
equiv) foi adicionado gota a gota e a interrupção brusca resultante foi agitada 16 horas adicionais em temperatura ambiente. A mistura reacional foi saciada com a adição de NH_4Cl aquoso saturado e extraída com acetato de etila (50 mL, 3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e concentradas. A purificação do resíduo bruto por cromatografia (30% de acetato de etila em hexanos) forneceu éster de terc-butila de ácido 4-(3-nitro-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico como um óleo alaranjado escuro (0,390 g, 31%).

EXEMPLO 125



Uma interrupção brusca de éster de terc-butila de ácido 4-(3-nitro-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico (0,390 g) e 10% de Pd/C (0,100 g) em etanol foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm em pressão de balão) durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada através de um leito de Celite empregando-se acetato de etila como solvente. A concentração forneceu éster de terc-butila de ácido 4-(3-amino-fenóxi)-piperidina-1-carboxílico como um óleo claro (0,353 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,85 (t, 1H), 6,15-6,05 (m, 3H), 4,99 (br s, 2H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,20-3,06 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,53-1,4 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

20 EXEMPLO 126



Parte A:

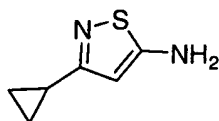
Uma solução de 3-amino-4-metila-pent-2-enenitrila (Hackler, R.E., e outro *J. Heterocyclic Chem.* 1989, 1575-1578) (0,700 g, 6,35 mmols, 1,00 equiv) em 1/1 THF/etanol (5 mL) foi resfriada a 0°C e tratada com gás de sulfeto de hidrogênio durante aproximadamente 5 minutos. O tubo foi selado e aquecido a 90°C (16 horas). O vaso de reação foi resfriado em um banho gelado, cuidadosamente descarregado e a mistura reacional foi con-

centrada. O resíduo bruto foi empregado na Parte B sem outra purificação.

Parte B:

Uma interrupção brusca do resíduo bruto da Parte A e carbonato de potássio (1,34 g, 9,71 mmols, 2,0 equiv) em dietil éter (7 mL) foi aquecida
 5 ao refluxo. À mistura reacional foi adicionado gota a gota uma solução de iodo (1,2 g, 4,85 mmols, 1,00 equiv) em éter (7 mL). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 horas adicionais. Água e acetato de etila foram adicionados. A fase aquosa foi lavada com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, e secadas com sulfato de sódio. A purificação do resíduo por cromatografia (30% de acetato de etila em hexanos) forneceu 449 mg (50% de rendimento com base em 3-amino-4-metila-pent-2-enenitrila) de 3-isopropil-isotiazol-5-ilamina como um sólido alaranjado ceroso. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,46 (br s, 2H), 5,97 (s, 1H), 3,31 (dq, 1H), 1,12 (d, 6H), (MH) $^+$ (LCMS) 143,1(m/z).

15 EXEMPLO 127



O composto do EXEMPLO 127 foi preparado pelo mesmo procedimento apresentado no EXEMPLO 126 acima, MH $^+$ (LCMS) 141,1 (m/z).

EXEMPLO 128



Éster de terc-butila de ácido 4-(1-Amino-2-ciano-vinil)-piperidina-
 20 1-carboxílico foi preparado de éster de terc-butila de ácido 4-ciano-piperidina-1-carboxílico (10,0 mmols) de acordo com o procedimento descrito em WO 2004/014910 A1 (p. 32). O resíduo bruto foi empregado na etapa seguinte sem purificação.

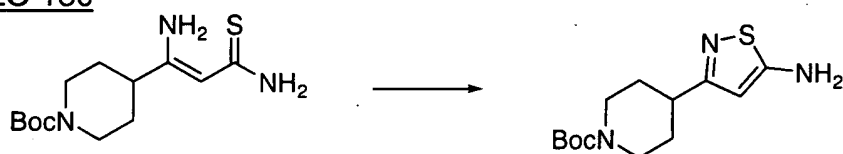
EXEMPLO 129



25 Uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(1-amino-2-ciano-

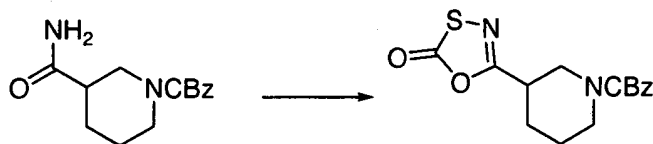
vinil)-piperidina-1-carboxílico bruto (composto 128) em 1:1 THF/Etanol (10 mL) foi resfriada a 0°C e tratada com gás de sulfeto de hidrogênio durante aproximadamente 5 minutos. O tubo foi selado e aquecido a 85°C durante 4 horas. O vaso de reação foi resfriado em um banho gelado, cuidadosamente
 5 descarregado e a mistura reacional foi concentrada. O resíduo bruto foi empregado na etapa seguinte sem purificação.

EXEMPLO 130



Ao produto bruto do EXEMPLO 129 e carbonato de potássio (2,1 g, 15,0 mmols) em dietil éter (15 mL) em temperatura ambiente foi adiciona-
 10 do gota a gota uma solução de iodo (1,02 g, 4,0 mmols) em éter (6 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas adicionais. Água e acetato de etila foram adicionados. A fase aquosa foi lavada com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, sal-
 15 moura e secados com sulfato de sódio. A purificação do resíduo por cromatografia (40% de acetato de etila em hexanos) forneceu 250 mg de éster de terc-butila de ácido 4-(5-amino-isotiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (9% de rendimento com base em éster de terc-butila de ácido 4-ciano-piperidina-1-carboxílico). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,51 (br s, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H),
 20 2,60-2,51 (m, 1H), 1,38 (s, 9H). LCMS: (M-C₄H₈)⁺ = 228,1.

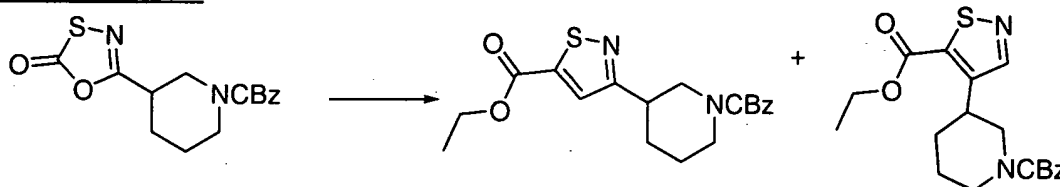
EXEMPLO 131



A uma interrupção brusca de 4-(amino carbonil)tetraidro-1(2H)-píridinacarboxilato de benzila (2,79 g, 10,6 mmols, 1,00 equiv) em tolueno (50 mL) foi adicionado cloreto de clorocarbonilsulfonila (0,97 mL, 11,7
 25 mmols, 1,1 equiv) gota a gota. A interrupção brusca resultante foi refluxada durante uma hora, deixada resfriar e em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com bicarbonato de sódio saturado,

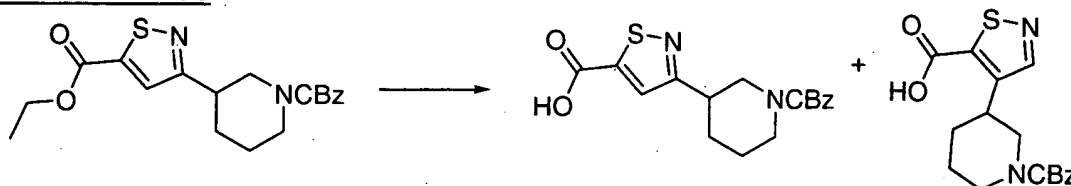
água, salmoura e secado com sulfato de sódio. A concentração forneceu éster de benzila de ácido 3-(2-oxo-[1,3,4]oxatiazol-5-il)-piperidina-1-carboxílico como um óleo amarelo pálido claro, $MH^+(LCMS)$ 321,1(m/z).

EXEMPLO 132



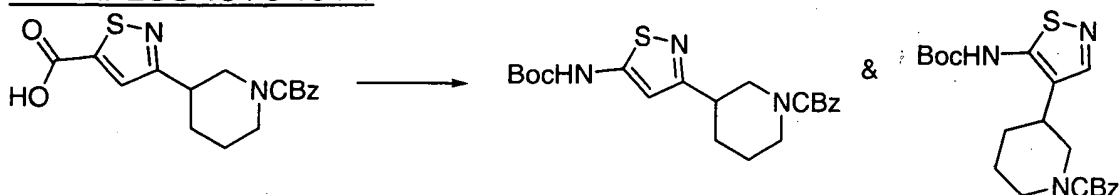
5 Uma solução do resíduo bruto do EXEMPLO 131 e propiolato de etila (2 mL) em xilenos (15 mL) foi aquecida em um tubo selado a 150°C durante 4 horas. A concentração e purificação cromatográfica (25% de acetato de etila e hexanos) forneceu éster de benzila de ácido 3-(5-etoxicarbonil-isotiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico e éster de benzila de ácido 3-(4-etoxicarbonil-isotiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico como uma mistura 1:1
10 (1,24 g), $MH^+(LCMS)$ 375,1 (m/z).

EXEMPLO 133



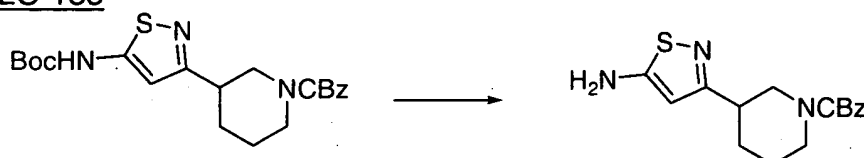
Uma solução do resíduo do EXEMPLO 132 em THF (20 mL) e 1 N de LiOH (6,7 mL) foi aquecida a 50°C durante 4 horas. A mistura reacional
15 foi derramada em acetato de etila e acidificada a pH 3 com 1 N de HCl. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, e secados com sulfato de sódio. A concentração forneceu éster de benzila de ácido 3-(5-carbóxi-isotiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico e éster de benzila de ácido 3-(4-carbóxi-isotiazol-
20 3-il)-piperidina-1-carboxílico como uma mistura 1:1 (1,02 g), $MH^+(LCMS)$ 347,1(m/z).

EXEMPLOS 134 e 134-1



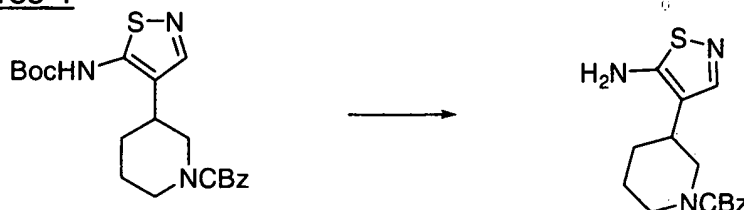
A uma solução do resíduo bruto do EXEMPLO 133 (1,02 g, 2,94 mmols, 1,00 equiv), *N,N*-diisopropiletilamina (0,56 mL, 3,23 mmols, 1,1 equiv) em *tert*-BuOH (25 mL) em temperatura ambiente foi adicionado azida de difenilfosforila (0,7 mL, 3,2 mmols, 1,1 equiv) gota a gota. A solução resultante foi refluxada durante uma hora e concentrada. Os regioisômeros foram separados cromatograficamente (15% de acetato de etila em hexanos) fornecendo éster de benzila de ácido 3-(5-*tert*-butoxicarbonilamino-isotiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (134; $R_f = 0,50$ (15% de acetato de etila em hexanos), LCMS: $(MH)^+ = 418,1$ m/z) e éster de benzila de ácido 3-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-isotiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (134-1; $R_f = 0,31$ (15% de acetato de etila em hexanos), MH^+ (LCMS) 418,1(m/z).

EXEMPLO 135



O resíduo bruto do 134 -1 foi tratada com 4 N de HCl em dioxano em temperatura ambiente durante 4 horas e em seguida foi concentrada. O resíduo foi secado por congelamento de uma solução de acetonitrila e água. Éster de benzila de ácido 3-(5-Amino-isotiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico foi empregado sem outra purificação, MH^+ (LCMS) 318,2 (m/z). Éster de benzila de ácido 3-(4-Amino-isotiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico foi preparado empregando-se o mesmo método, MH^+ (LCMS) 318,2 (m/z).

EXEMPLO 135-1



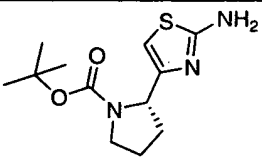
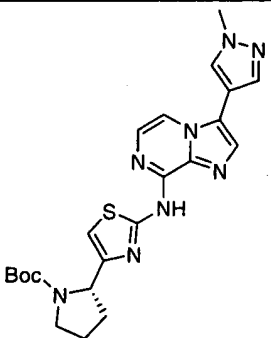
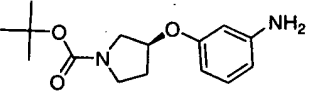
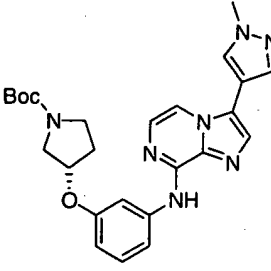
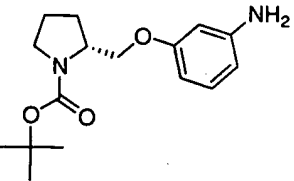
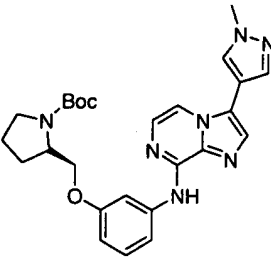
O resíduo bruto do 134-1 foi tratado com 4 N de HCl em dioxano em temperatura ambiente durante 4 horas e em seguida foi concentrada. O resíduo foi secado por congelamento de uma solução de acetonitrila e água. Éster de benzila de ácido 3-(5-Amino-isotiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico foi empregado sem outra purificação. MH^+ (LCMS) 318,2 (m/z). Éster de benzila de ácido 3-(4-amino-isotiazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico foi prepa-

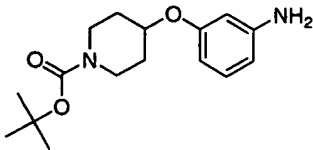
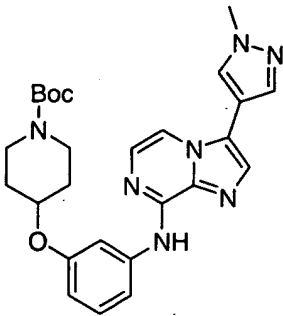
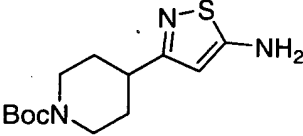
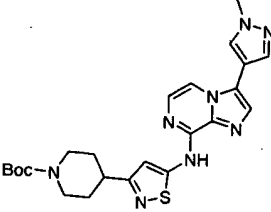
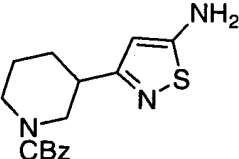
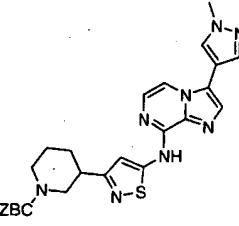
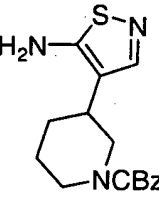
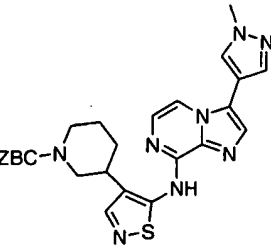
rado empregando-se o mesmo método, MH^+ (LCMS) 318,2 (m/z).

EXEMPLOS 136-141

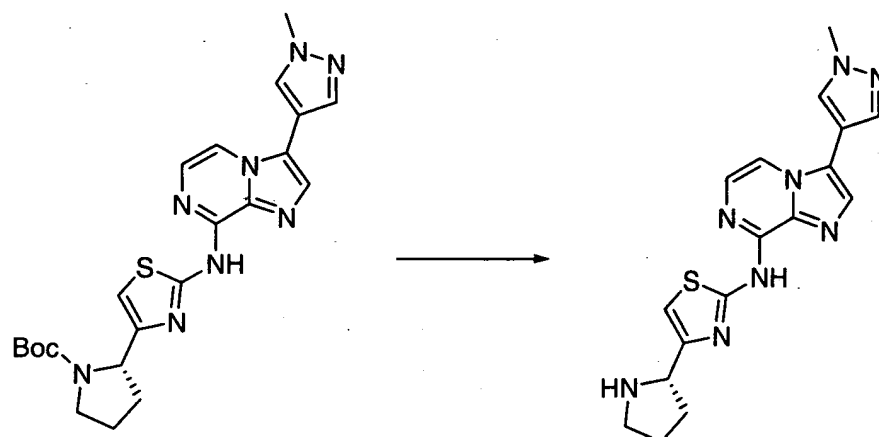
Essencialmente o mesmo procedimento apresentado no EXEMPLO 106, os compostos mostrados na coluna 3 foram preparados dos compostos fornecidos na Coluna 2.

TABELA 11

Exemplo	Coluna 2	Coluna 3	PM	LCMS MH^+ m/z	HPLC MS t_R
136			466,1	467,2	1,66
137			475,2	476,2	1,80
138			489,2	490,3	2,02

Exem plo	Coluna 2	Coluna 3	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
139			489,2	490,3	2,02
140			480,2	481,1	1,84
141			514,1	515,2	1,93
141-1			514,1	515,2	2,02

EXEMPLO 142

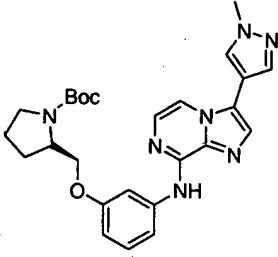
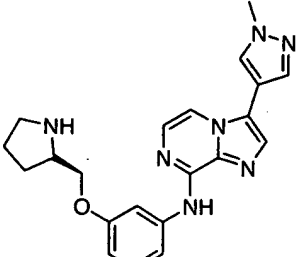
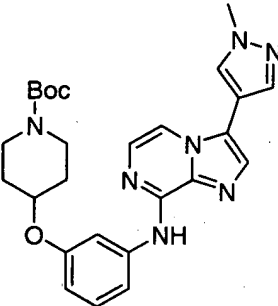
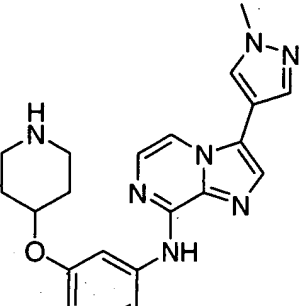
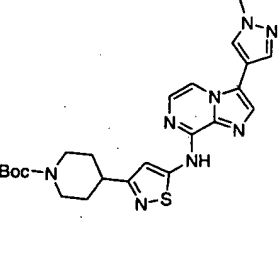
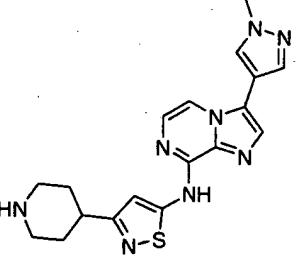
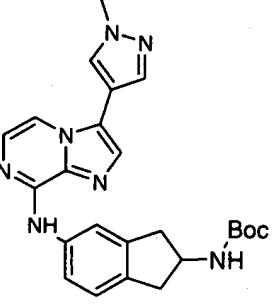
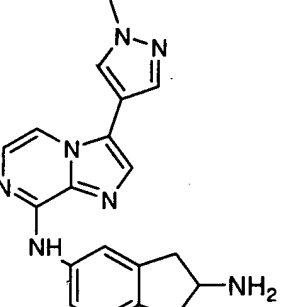


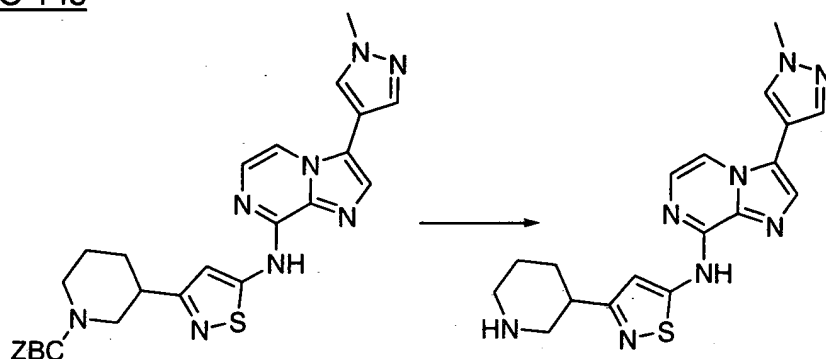
Uma solução do composto do EXEMPLO 121 (0,25 g,) foi agitada em 4 N de solução de HCl em 1,4-dioxano (3 mL) em temperatura ambiente durante 2 horas tempo no qual a análise de LC MS indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído com acetonitrila, água, e liofilizado para fornecer o composto 142; HPLC t_R = 2,50 minutos, peso de fórmula molecular calculado, 366,10; observado MH^+ (LCMS) 367,2 (m/z).

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido em EXEMPLO 142, partindo dos compostos fornecidos na Coluna 2, compostos fornecidos na Coluna 3 na Tabela 12 podem ser preparados:

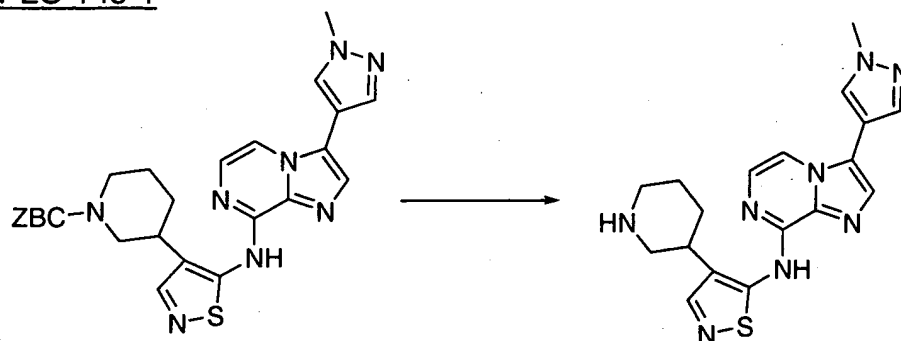
Tabela 12

Exemplo	Coluna 2	Coluna 3	PM	LCMS MH^+ m/z	HPLC MS t_R
143			375,2	376,2	2,18

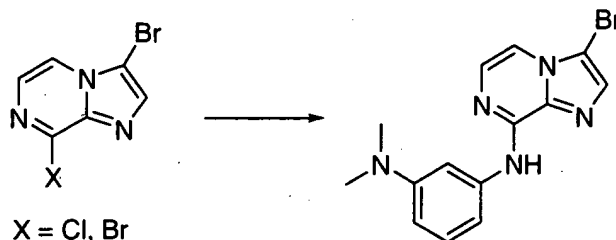
Exem plo	Coluna 2	Coluna 3	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
144			389,2	390,2	2,27
145			389,2	390,2	2,26
146			380,2	381,2	2,23
147			345,2	346,2	0,85

EXEMPLO 148

- Uma interrupção brusca do composto do EXEMPLO 141 (0,05 g) e 4 N de HCl em dioxano foi agitada a 60°C durante 1 hora. A mistura reacional evaporada à secura, dissolvida em acetonitrila-água (1:1), e liofilizada para para fornecer o produto 148. HPLC t_R = 2,49 minutos, peso de fórmula molecular calculado 380,2, observado MH^+ (LCMS) 381,2 (m/z).

EXEMPLO 148-1

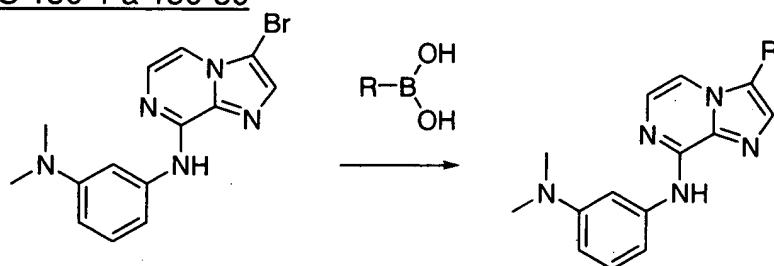
- Essencialmente o processo em EXEMPLO 148-1 pode ser preparado a partir do procedimento descrito no EXEMPLO 148. HPLC t_R = 2,66 minutos, peso molecular calculado, 380,2, observado MH^+ (LCMS) 381,2 (m/z).

EXEMPLO 149

- Os halo-produtos misturados (3:1 Cl:Br) do EXEMPLO preparativo 102 (3,67 g, 15,0 mmols), foram combinados com N,N-dimetil-*m*-fenilenediamina•2HCl (4,71 g, 22,5 mmols), *i*-Pr₂NEt (15,7 mL, 90,2 mmols), e solvente de NMP (75 mL). A reação foi aquecida em um banho de óleo a

160°C durante 18 horas. A reação foi resfriada e concentrada sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna; 2 colunas empregando-se um gradiente de 20% de EtOAc/Hexanos aumentando para 50% de EtOAc/Hexanos. O produto 149 foi isolado em 95% de pureza como determinado por ^1H RMN(400 MHz DMSO- d_6) δ 9,36 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (t, $J = 2,0$ Hz), 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 6H). O produto foi isolado em 77% de rendimento, 3,83 g.

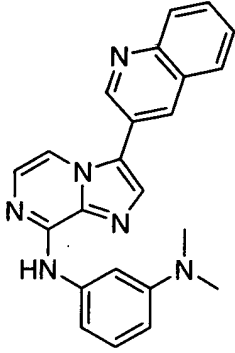
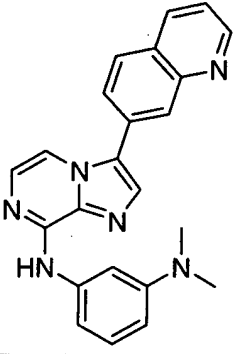
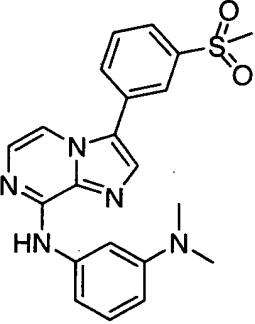
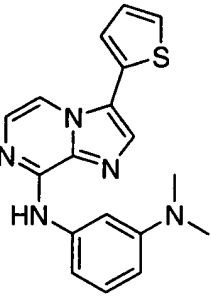
EXEMPLOS 150-1 a 150-30

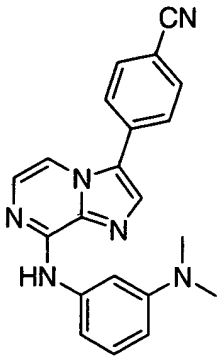
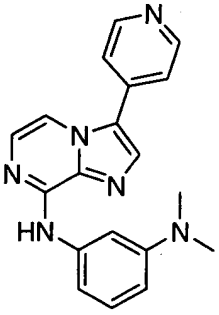
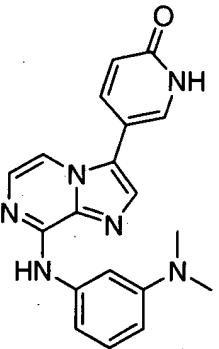
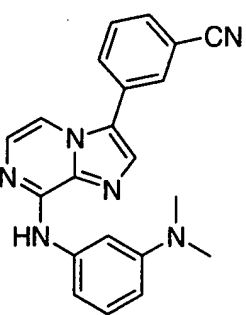


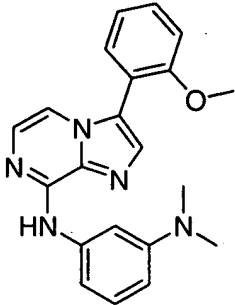
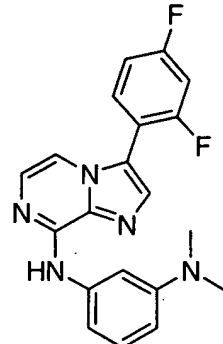
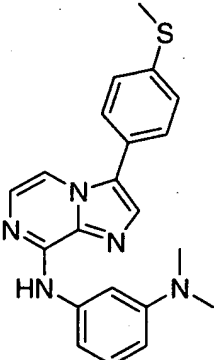
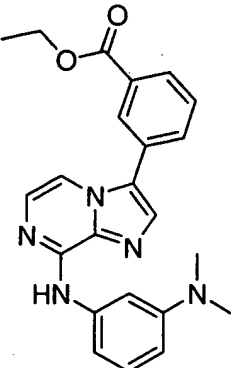
Uma solução a 1,5 M de Na_2CO_3 em H_2O (0,5 mL) foi adicionado a frascos de 4 mL contendo 10% em mol de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ e 1,5 eq. do ácido borônico apropriado. O produto do EXEMPLO 149 foi adicionado por último como uma solução a 0,06 M em DME (2,0 mL). As reações foram estimuladas com argônio, tampadas, e colocadas em um banho de areia a 80°C durante a noite. As reações foram resfriadas, concentradas, e purificadas por meio de HPLC preparativa para fornecer o produto 150.

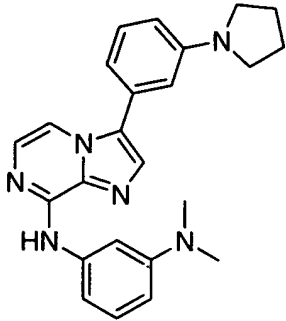
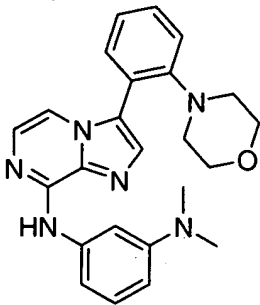
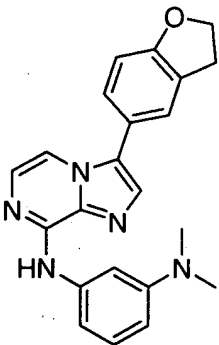
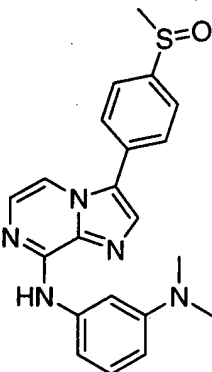
Tabela 13

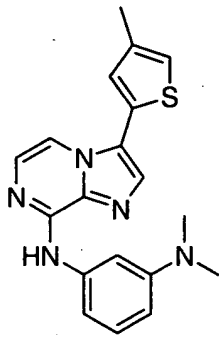
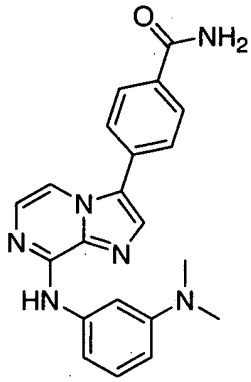
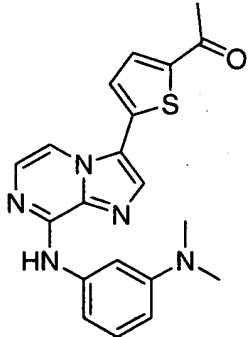
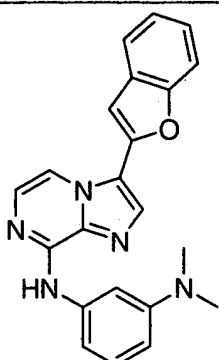
Exemplo	Produto	PM	LCMS MH^+ m/z	HPLC MS t_R (min)
150-1		407,5	408,3	1,30

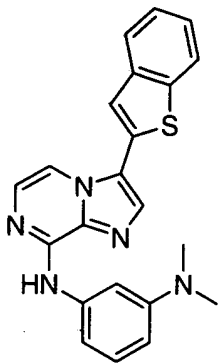
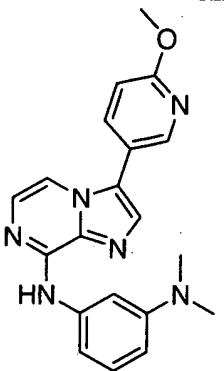
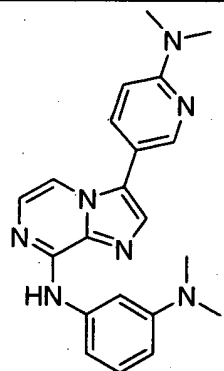
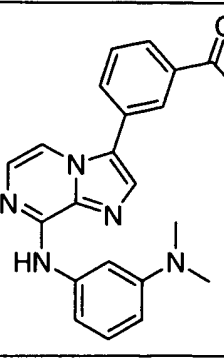
Exemplo	Produto	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R (min)
150-2		380,5	381,2	1,50
150-3		380,5	381,2	1,42
150-4		407,5	408,1	1,29
150-5		335,4	336,2	3,15

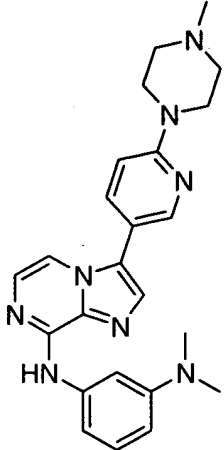
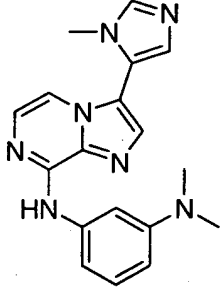
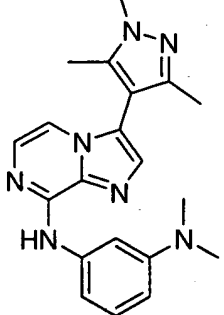
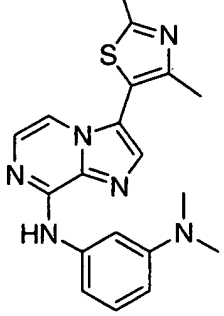
Exemplo	Produto	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R (min)
150-6		354,4	355,2	3,23
150-7		330,4	331,2	1,79
150-8		346,4	347,2	1,98
150-9		354,4	355,2	3,25

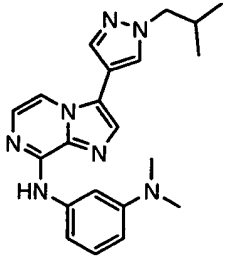
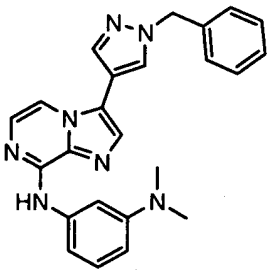
Exemplo	Produto	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R (min)
150-10		359,4	360,3	3,41
150-11		365,4	366,3	3,65
150-12		375,5	376,2	3,86
150-13		401,5	402,2	3,93

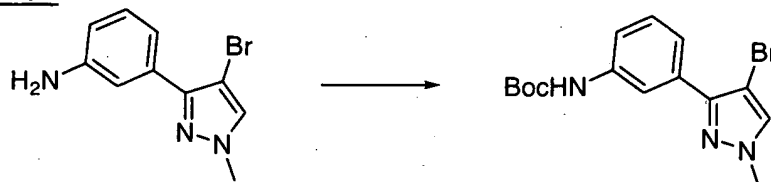
Exemplo	Produto	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R (min)
150-14		398,5	399,3	4,23
150-15		414,5	415,3	3,52
150-16		371,4	372,2	3,42
150-17		391,5	392,2	2,55

Exemplo	Produto	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R (min)
150-18		349,5	350,2	3,85
150-19		372,4	373,2	2,39
150-20		377,5	378,2	3,29
150-21		369,4	370,2	4,23

Exemplo	Produto	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R (min)
150-22		385,5	386,2	4,36
150-23		360,4	361,2	3,05
150-24		373,5	374,2	2,83
150-25		373,4	374,3	2,02

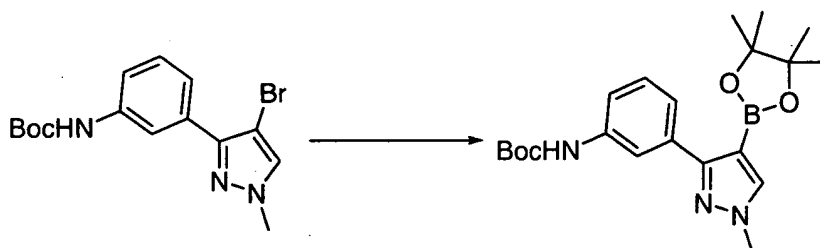
Exemplo	Produto	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R (min)
150-26		428,5	429,3	2,10
150-27		333,4	334,2	0,72
150-28		361,5	362,2	2,68
150-29		364,5	365,2	3,05

Exemplo	Produto	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R (min)
150-30		375,2	376,3	1,51
150-31		409,2	410,2	1,53

EXEMPLO 151

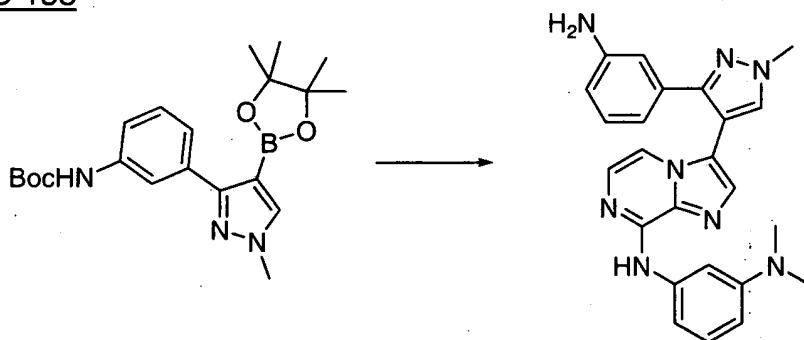
À mistura de 3-(4-bromo-1-metila-1H-pirazol-3-il)-fenil amina (1,78 g, 7,1 mmols), imidazol (1,36 g, 20 mmols), e quantidade catalítica de DMAP em DMF (12 mL), (BOC)₂O (1,7 g, 7,8 mmols) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a noite e diluída com EtOAc (200 mL), os orgânicos foram lavados com H₂O, salmoura e secados sobre Na₂SO₄. Após a concentração, o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (sílica-gel, hexano/EtOAc = 70/30) para fornecer o produto 151 (2,52 g) como sólido branco. HPLC-MS t_R = 2,00 minutos (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₁₅H₁₈BrN₃O₂, 351,1; observado MH⁺ LC/MS 352,1 (m/z).

EXEMPLO 152

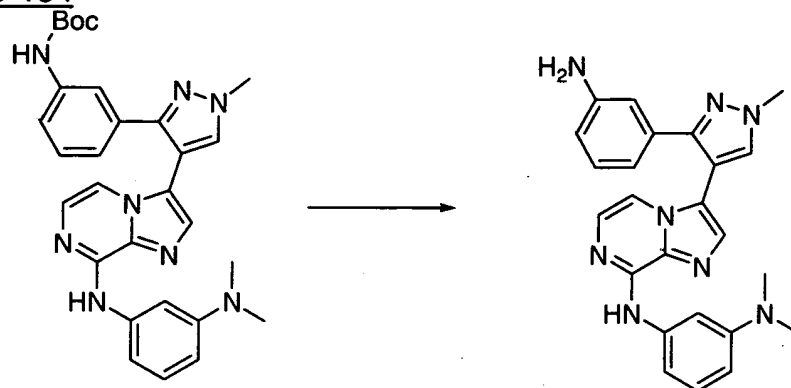


- A um frasco de base circular de 25 mL carregado com bis(pinacolato)dibóro (1,0 g, 4,0 mmols), KOAc (960 mg, 10 mmols), Pd(dppf)Cl₂ (240 mg, 0,30 mmol) e produto do EXEMPLO 151 (1,16 g, 3,30 mmols) foi adicionado DMSO (6 mL) sob argônio. A mistura foi desgaseificada cuidadosamente. Esta mistura resultante foi em seguida aquecida a 80°C durante a noite, diluída por EtOAc (40 mL) e filtrada através de celite. Após a concentração, o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (sílica-gel, hexano/EtOAc = 80/20) para fornecer o produto 152 (997 mg) como um óleo. HPLC-MS t_R = 2,11 minutos (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula C₂₁H₃₀BN₃O₄, 399,2; observado MH⁺ LCMS 400,3 (m/z).

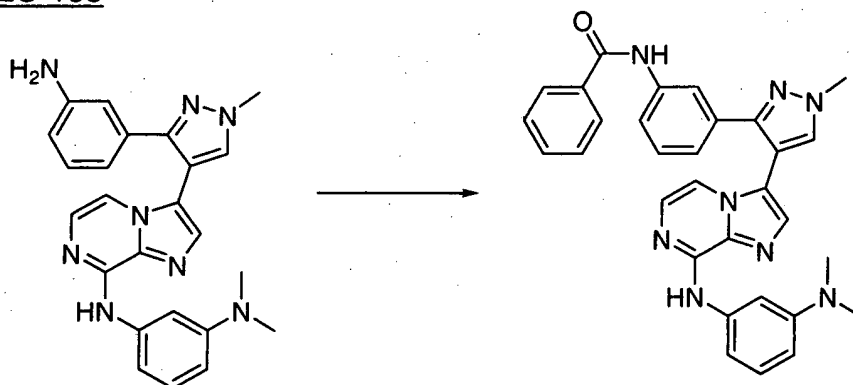
EXEMPLO 153



- Sob argônio, o composto de boronato 152 (120 mg, 0,3 mmol) em THF (3,0 mL, 5% de H₂O) foi adicionado ao frasco que foi carregado com Pd(dppf)Cl₂ (8,0 mg, 10% em mol), K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol), e 3-bromoimidazopirazina 149 (51 mg, 0,15 mmol). A mistura foi cuidadosamente desgaseificada com argônio. A solução resultante foi aquecida até 80°C e agitada durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e o sólido foi removido por filtro através de celite lavado com um pouco de EtOAc. A concentração resultou em um resíduo 153 e foi empregado na etapa seguinte diretamente sem outra purificação. HPLC-MS t_R = 2,05 minutos (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula C₂₉H₃₂N₈O₂; 524,3, observado MH⁺ (LCMS) 525.2.1 (m/z).

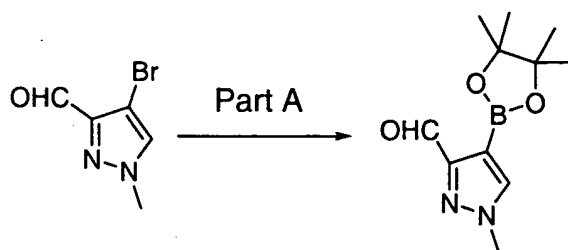
EXEMPLO 154

Ao produto do EXEMPLO 153 foi adicionado HCl (6 N, 3 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi concentrada, e o resíduo purificado com HPLC para fornecer o composto 5 154 (48 mg). HPLC-MS t_R = 1,16 minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{24}H_{24}N_8$, 424,2; observado MH^+ (LCMS) 425,2 (m/z).

EXEMPLO 155

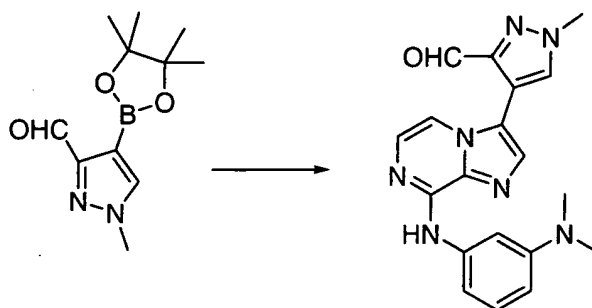
A uma mistura de hidróxi benzotriazol (7 mg, 0,05 mmol e ácido benzóico (6 mg, 0,05 mmol) em DMF (1 mL), EDC (10 mg, 0,05 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida o produto 154 (21 mg, 0,05 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida até 50°C durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL), lavada com H_2O , salmoura e secada sobre Na_2SO_4 . Após a concentração o resíduo foi purificado por prep-LC para fornecer o produto 155. HPLC-MS t_R = 1,54 minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{31}H_{28}N_8O$, 528,2; observado MH^+ (LCMS) 529,3 (m/z).

EXEMPLO 156



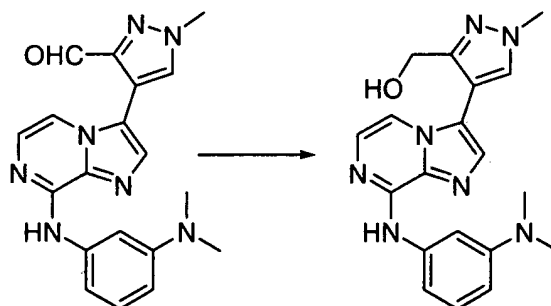
O composto 156 foi preparado empregando-se as condições de boronação descritas no EXEMPLO 152. HPLC-MS t_R = 1,83 minuto ($UV_{254\text{nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{11}H_{17}BN_2O_3$, 236,1; observado MH^+ (LCMS) 237,3 (m/z).

5 EXEMPLO 157



O composto 157 foi preparado empregando-se as condições de acoplamento descritas no EXEMPLO 153. HPLC-MS t_R = 1,18 minuto ($UV_{254\text{nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{19}H_{19}N_7O$, 361,2; observado MH^+ (LCMS) 362,1 (m/z).

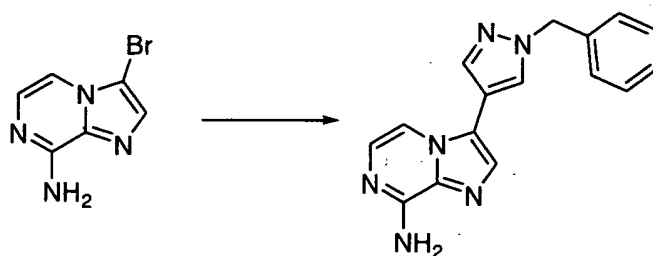
10 EXEMPLO 158



O produto do EXEMPLO 157 (50 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em MeOH (5 mL) e a mistura resfriada a 0°C. $NaBH_4$ (38 mg, 1,0 mmol) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Após a concentração, o resíduo foi purificado com prep-LC fornecendo o produto

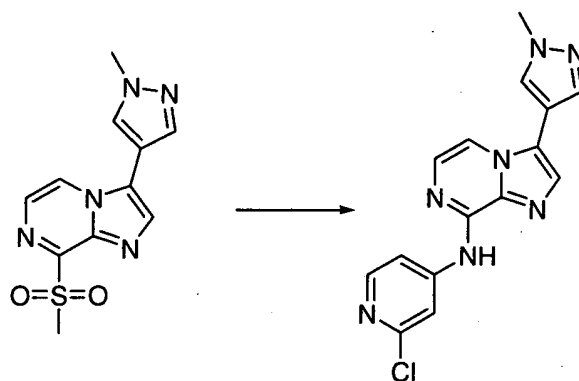
15 158. HPLC-MS t_R = 0,92 minuto. ($UV_{254\text{nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{19}H_{21}N_7O$, 363,2; observado MH^+ (LCMS) 364,3 (m/z).

EXEMPLO 159



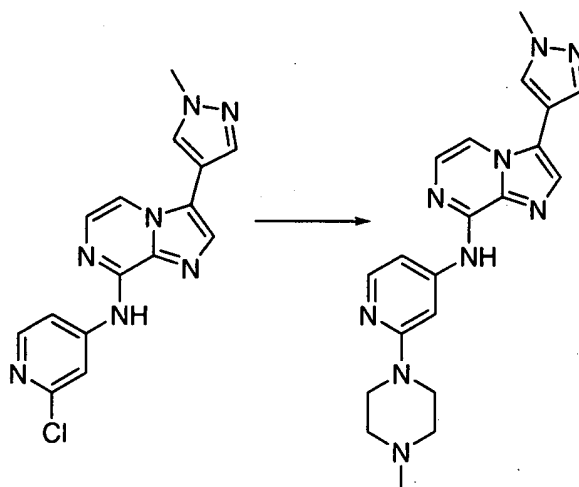
O produto do EXEMPLO 159 foi preparado empregando-se a condição de acoplamento descrita em 153. HPLC-MS t_R = 0,94 minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{16}H_{14}N_6$ 290,1, observado MH^+ (LCMS) 291,3 (m/z).

5 EXEMPLO 160



Essencialmente o mesmo procedimento fornecido em EXEMPLO 106, combinando o produto do EXEMPLO 105 e 2-cloro-4-amino piridina para fornecer o produto 160. HPLC t_R =1,45 min. Peso molecular calculado, 325,1, observado MH^+ (LCMS) 326,0 (m/z).

10 EXEMPLO 161



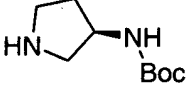
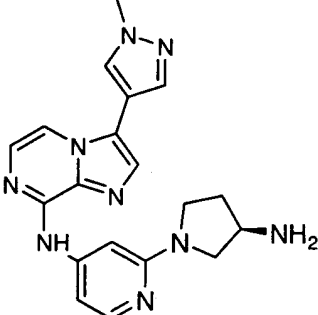
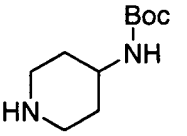
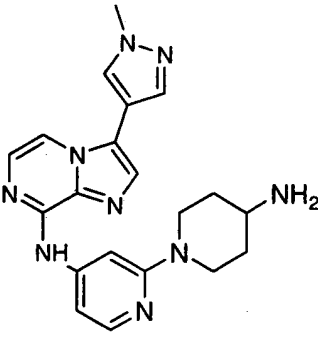
Uma mistura do produto do EXEMPLO 160, 1-metila piperazina (excesso) é agitada e aquecida a 100°C durante 72 horas. A mistura derramada em 10% de Na_2CO_3 aquoso e extraída com acetato de etila. Os extra-

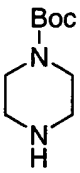
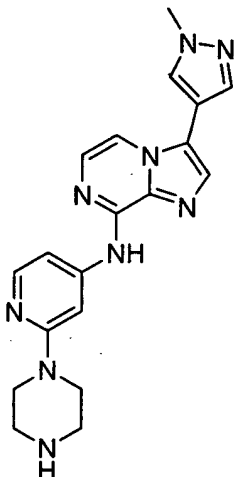
tos secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados. A purificação por HPLC preparativa fornece o produto, HPLC t_R= 1,92 minuto. Peso molecular calculado = 389,5, observado MH⁺ (LCMS) 390,30(m/z).

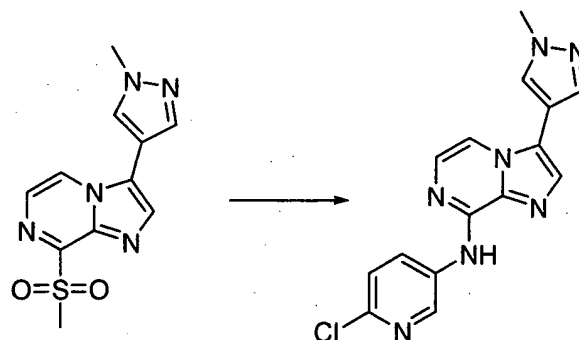
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO

- 5 161, combinando-se os intermediários do EXEMPLO preparativo 160 com as aminas fornecidas na coluna 1, os compostos fornecidos na Coluna 2 foram preparados. Os compostos obtidos foram purificados por HPLC preparativa. Os produtos purificados foram tratados com 4 N de HCl em dioxano para remover o grupo de proteção BOC. Os voláteis foram removidos sob vácuo.
- 10 O produto foi dissolvido em acetonitrila-água e liofilizado para fornecer o(s) produto(s).

Tabela 14

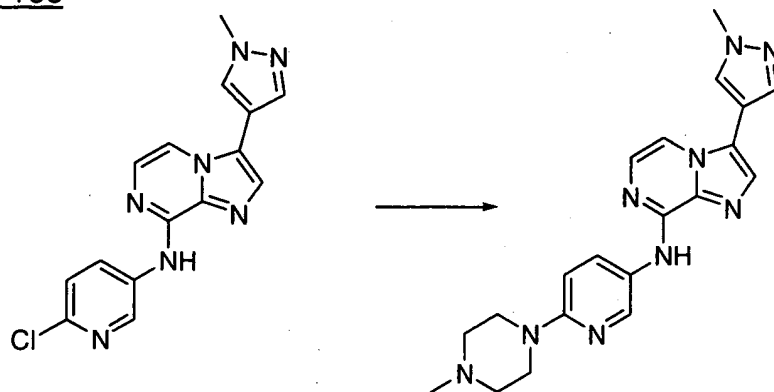
Exemplo	Coluna1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
163			375,1	376,1	0,75
164			389,2	390,2	0,75

Exemplo	Coluna1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
164-1			375,1	376,0	1,94

EXEMPLO 165

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido em EXEMPLO 106, combinando-se o produto do EXEMPLO 105 e 2-cloro-4-amino piridina para fornecer o produto 165.

- 5 HPLC t_R=1,48 min. Peso molecular calculado, 325,1; observado MH⁺ (LCMS), 326,0 (m/z).

EXEMPLO 166

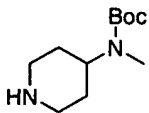
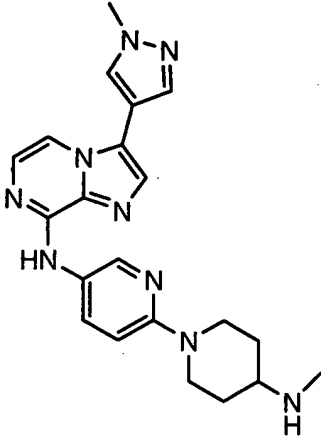
Uma mistura do produto do EXEMPLO 165, 1-metila piperazina

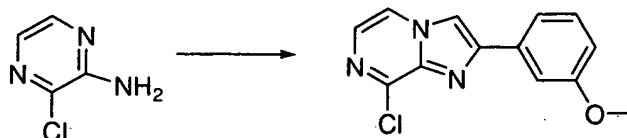
(excesso) é agitada e aquecida a 100°C durante 72 horas. A mistura derramada em 10% de Na₂CO₃ aquoso e extraída com acetato de etila. Os extratos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados. Purificação por HPLC preparativa forneceu o produto. HPLC t_R = 1,80 minuto. Peso molecular calculado, 389,5.1; observado MH⁺ (LCMS) 390,23(m/z).

- 5
- Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO 161, combinando-se os intermediários do EXEMPLO preparativo 160 com as aminas fornecidas na coluna 1, os compostos fornecidos na Coluna 2 foram preparados. Os compostos obtidos foram purificados por HPLC preparativa.
- 10 Os produtos purificados obtidos foram tratados com 4 N de HCl dioxano para remover o grupo de proteção BOC e os voláteis foram removidos sob vácuo. O produto foi dissolvido em acetonitrila-água e liofilizado para fornecer o(s) produto (s).

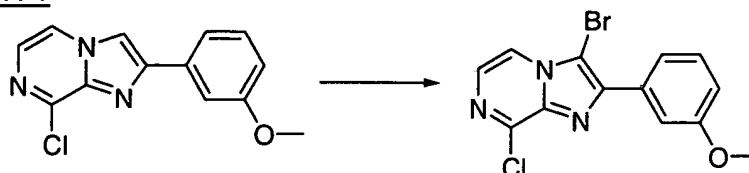
Tabela 15

Exemplo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
167			349,1	350,1	0,50
168			375,4	376,2	0,80

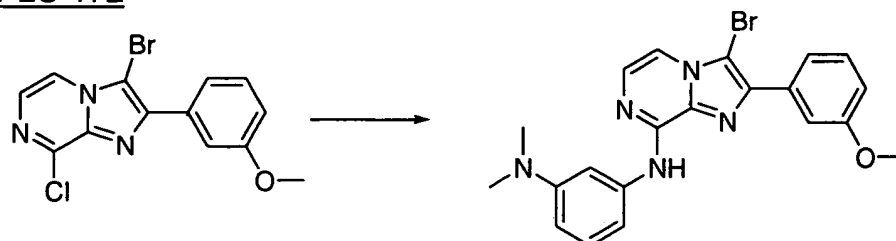
Exemplo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
169			403,4	404,2	0,85

EXEMPLO 170

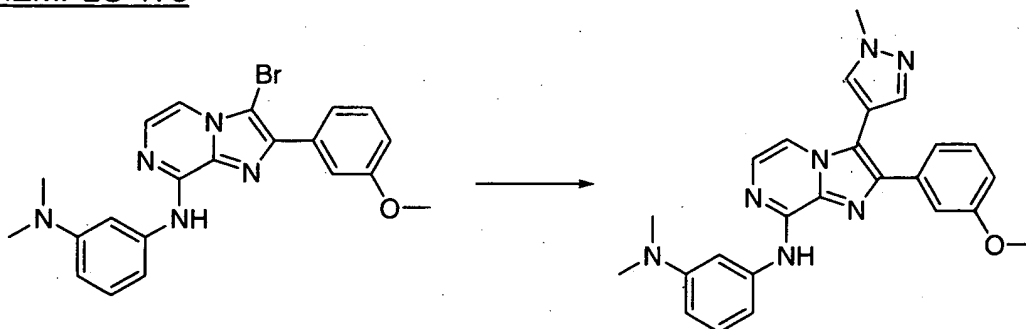
A uma solução de 2-amino-3-cloropirazina (0,20 g, 1,5 mmol, 1,00 equiv) e brometo de 3-metoxifenacila (0,71 g, 3,1 mmols, 2,0 equiv) em dioxano (10 mL) foi aquecida a 90°C durante 3 horas. A mistura resultante foi resfriada em temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi dividido entre 10% de IPA/DCM e 1 N de NaOH. O extrato aquoso foi lavado com 10% de IPA/DCM (2x) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secados com sulfato de sódio. A concentração forneceu 8-cloro-2-(3-metóxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazina (76 mg, 19%). MH⁺ (LCMS) 260,1(m/z).

EXEMPLO 171

Ao produto do EXEMPLO 170 em ácido acético (10 mL) foi adicionado uma solução de bromo em ácido acético (0,25 mmol, 1 mL). A concentração da mistura reacional forneceu 3-bromo-8-cloro-2-(3-metóxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazina bruta. MH⁺ (LCMS) 338,0 (m/z).

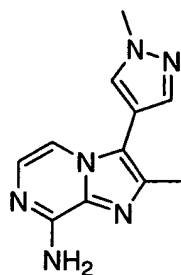
EXEMPLO 172

- 5 Uma solução de 3-bromo-8-cloro-2-(3-metóxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazina (0,13 g, 0,38 mmol, 1,00 equiv) produto do EXEMPLO 171, cloridrato de *N,N*-dimetil-*m*-fenilenodiamina (0,15 g, 0,71 mmol, 1,9 equiv) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,33 mL, 1,9 mmol, 5,0 equiv) em NMP (2 mL) foi aquecida a 140°C durante 20 horas. A concentração e purificação por cromatografia (25% de acetato de etila em hexanos) forneceu o composto do título. MH^+ (LCMS) 438,1(m/z).

EXEMPLO 173

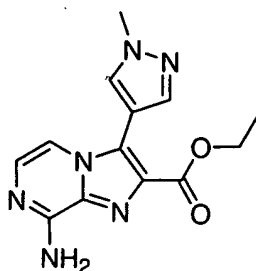
- 10 Uma interrupção brusca de 3-bromo-8-cloro-2-(3-metóxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazina (38,2 mg, 0,0871 mmol, 1,00 equiv), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (3 mg, 0,004 mmol, 5% em mol), 1-metila-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,036 g, 0,17 mmol, 2,0 equiv) e carbonato de sódio (0,028 g, 0,26 mmol, 3,0 equiv) em 1,2-dimetóxi etano/água (0,4 mL/0,1 mL) foi aquecida a 90°C durante 2,5 horas. A mistura foi deixada resfriar, filtrada, concentrada e purificada empregando-se cromatografia (25% de acetato de etila em hexanos). O composto do título foi obtido como um sólido incolor. HPLC ($R = 1,68$ min), MH^+ (LCMS) 440,2 (m/z).

20 EXEMPLO 174



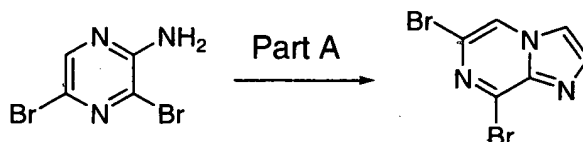
O composto do título, EXEMPLO 174 foi preparado pelo mesmo procedimento apresentado acima EXEMPLO 173 HPLC($t_R = 0,64$ min). Calculado M.Wt. 228,1, observado MH^+ (LCMS) 229,1(m/z).

EXEMPLO 175

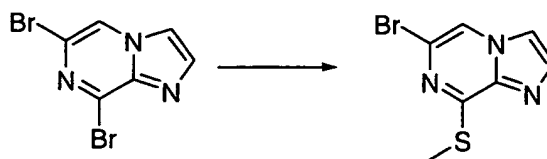


5 O composto do título, EXEMPLO 175 foi preparado pelo mesmo procedimento apresentado acima EXEMPLO 173. HPLC ($t_R = 0,75$ min). Calculado M.Wt. 286,2, observado MH^+ (LCMS) 287,2 (m/z).

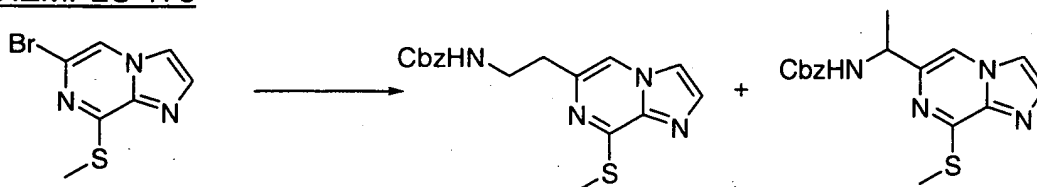
EXEMPLO 176



A mistura de bromoacetaldeído dietil acetal (5,2 mL, 33,3 mmol) e HBr (0,8 mL, 48% em H_2O) em H_2O (8 mL) foi aquecida ao refluxo e agitada durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com etil éter (100 mL, 5x). O éter foi secado sobre Na_2SO_4 e concentrado para fornecer o bromoacetaldeído bruto. Ao acetaldeído bruto, 2-amino-3,5-dibromopirazina (4,30 g, 17 mmols) e DME (120 mL) foram adicionados seguido pela adição de HBr (1 mL, 48% em H_2O). A mistura foi aquecida ao refluxo com agitação durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente o sólido foi coletado com filtragem e lavado com DME. Após secar sob vácuo, o produto 176 (4,50 g) obtido como sal de HBr, um sólido escuro. HPLC-MS $t_R = 1,13$ min ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_6H_3Br_2N_3$, 274,9; observado MH^+ (LCMS) 276,0 (m/z).

EXEMPLO 177

O composto de dibromo 176 (2,16 g, 6,0 mmols) foi dissolvido em MeOH (20 mL). NaSMe (840 mg, 12 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi absorvido em H₂O (20 mL) e extraído com DCM/ *iso*-PrOH (9/1) (50mL, 3x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas. O composto bruto foi purificado com cromatografia de coluna (sílica-gel, EtOAc/hexano = 40/60 a 100% de EtOAc) para fornecer o composto puro 177 (1,12 g) como sólido amarelado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 2,66 (s, 3H). HPLC-MS t_R = 1,40 min (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₇H₆BrN₃S, 242,9; observado MH⁺ (LCMS) 244,1 (m/z).

EXEMPLO 178

Sob Ar, uma solução de 9-BBN (10 mL, 0,5 M em THF) foi adicionado gota a gota à solução de N-vinilcarbamato de benzila (875 mg, 5,00 mmols) em THF (10 mL) em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura resultante foi transferida a outro frasco que foi carregado com o produto do EXEMPLO 177 (610 mg, 2,5 mmols), K₃PO₄ (850 mg, 4,0 mmols) e Pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 0,2 mmol) em THF (20 mL, junto com 1 mL de água) sob argônio. A mistura resultante foi aquecida a 60°C e agitada durante a noite sob argônio. A reação foi resfriada a temperatura ambiente. EtOAc (200 mL) foi adicionado à mistura reacional e filtrada através de celite. Após a concentração o resíduo foi purificado com coluna (sílica-gel, EtOAc/hexano = 50/50) para fornecer o produto 178 (457 mg) e 178 A (150 mg) como óleo.

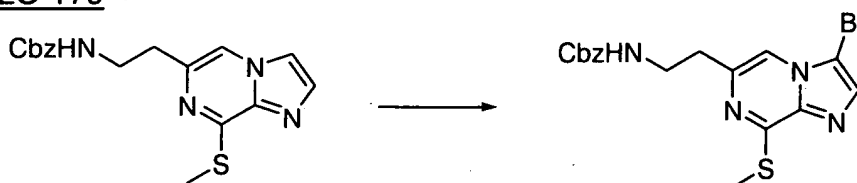
178: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (d, 1H),

7,34 (m, 5H), 5,43 (s, 1H), 5,10(s, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,62 (s, 3H).

HPLC-MS t_R = 1,59 min (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula $C_{17}H_{18}N_4O_2S$ 342,1; observado MH^+ (LCMS) 343,1 (m/z).

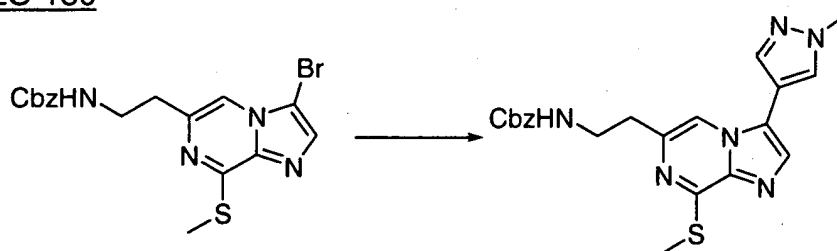
- 5 178 A: HPLC-MS t_R = 1,50 min (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula $C_{17}H_{18}N_4O_2S$, 342,1; observado MH^+ (LCMS) 343,1 (m/z).

EXEMPLO 179



- 10 NBS (104 mg, 0,59 mmol) foi adicionado a uma solução do composto 178 (200 mg, 0,59 mmol) em EtOH (10 mL), em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 30 minutos e concentrada. O resíduo foi diluído com E-
tOAc e lavado com $NaHCO_3$ aquoso saturado (30 mL, 2x), salmoura e seca-
do sobre Na_2SO_4 . Após concentrar, o produto bruto 179 foi empregado na
etapa seguinte diretamente sem outra purificação. HPLC-MS t_R = 1,88 min
(UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula $C_{17}H_{17}BrN_4O_2S$, 420,0; observa-
do MH^+ (LCMS) 421,0 (m/z).

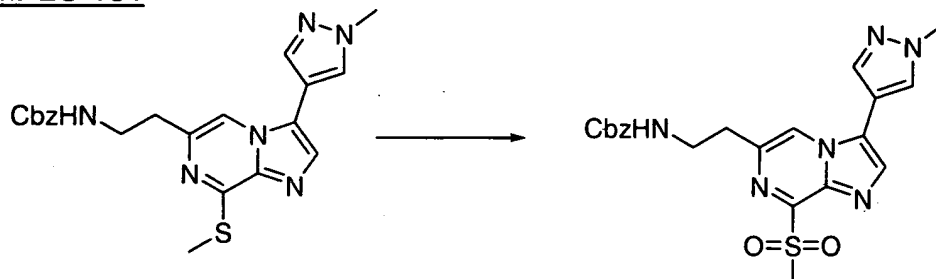
EXEMPLO 180



- O boronato (122 mg, 0,585 mmol), foi misturado com $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg, 0,06 mmol), K_3PO_4 (318 mg, 1,5 mmol), e o produto do EXEMPLO 179 (246 mg, 0,585 mmol) em dioxano (5 mL) foi adicionado. A mistura foi
20 desgaseificada cuidadosamente e mantida sob manta de argônio. A solução resultante foi aquecida a 80°C e agitada durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL). O sólido foi removido por filtro através de celite e lavado com EtOAc. O solvente foi re-
movido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado com cro-
25 matografia de coluna (sílica-gel, EtOAc para MeOH/EtOAc = 5/95) forneceu

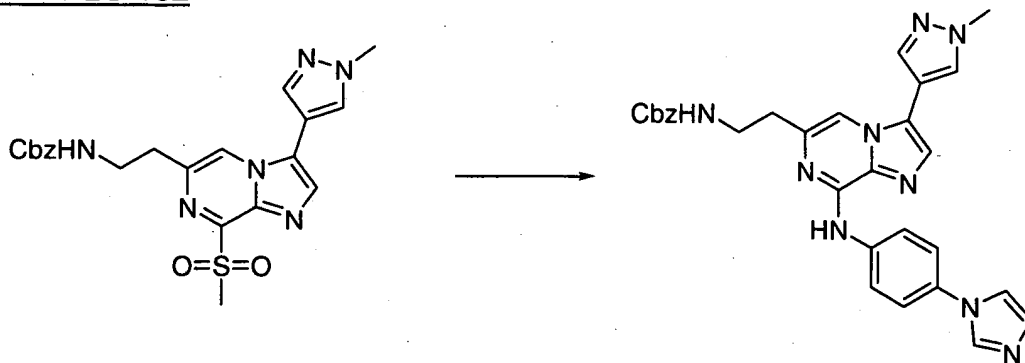
o produto 180 (212 mg) como óleo. HPLC-MS $t_R = 1,62$ min (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{21}H_{22}N_6O_2S$, 422,2; observado MH^+ (LCMS) 423,3 (m/z).

EXEMPLO 181

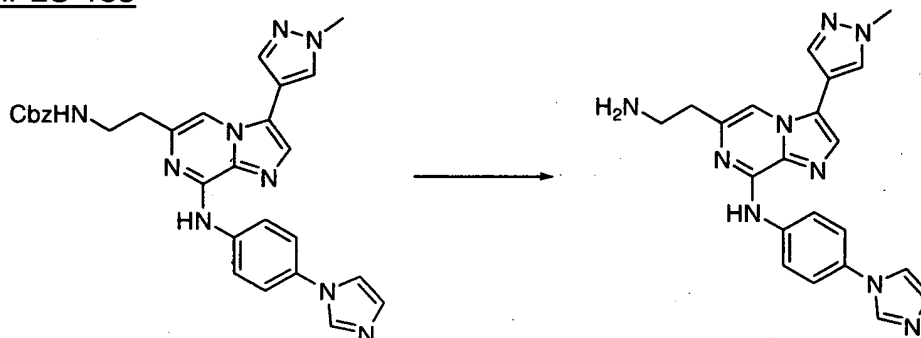


- 5 Uma mistura do composto 180 (212 mg, 0,5 mmol) e *m*-CPBA (224 mg, 77%, 1,0 mmol) em DCM (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos em seguida diluída com EtOAc (100 mL). Os orgânicos foram lavados com $NaHCO_3$ (sat. aq., 10 ml x 2), salmoura e secados sobre Na_2SO_4 . Após a concentração, o produto bruto 181 foi empregado na
- 10 etapa seguinte diretamente sem outra purificação. HPLC-MS $t_R = 1,36$ minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{21}H_{22}N_6O_4S$, 454,1; observado MH^+ (LCMS) 455,2 (m/z).

EXEMPLO 182



- 15 A anilina (16 mg, 0,21 mmol) foi dissolvida em DMSO seco (2 mL) com NaH (60% em óleo, 4 mg, 0,1 mmol) sob argônio. A mistura foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente e sulfona 181 (25 mg, 0,05 mmol) em DMSO seco (0,5 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 80°C e agitada durante 10 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi purificada por prep-LC para fornecer o produto 182
- 20 como um sal de TFA. HPLC-MS $t_R = 1,15$ min (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{29}H_{27}N_9O_2$, 533,2; observado MH^+ (LCMS) 534,2 (m/z).

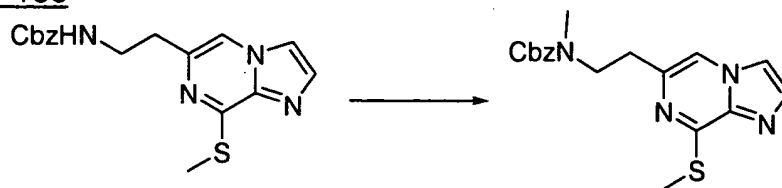
EXEMPLO 183

- O sal de TFA do composto 182 (20 mg, 0,038 mmol) foi tratado com 4 N de HCl (2 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após a concentração o resíduo foi secado por liofilização fornecendo o composto final 183. HPLC-MS t_R = 0,75 min (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₁H₂₁N₉, 399,2; observado MH⁺ (LCMS) 400,1 (m/z).

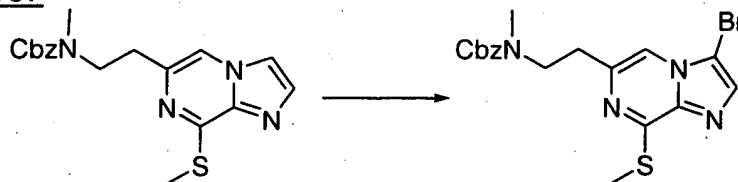
Essencialmente os mesmos procedimentos fornecidos nos EXEMPLOS 178 -183 para fornecer o composto 184 e 185.

10 **Tabela 16**

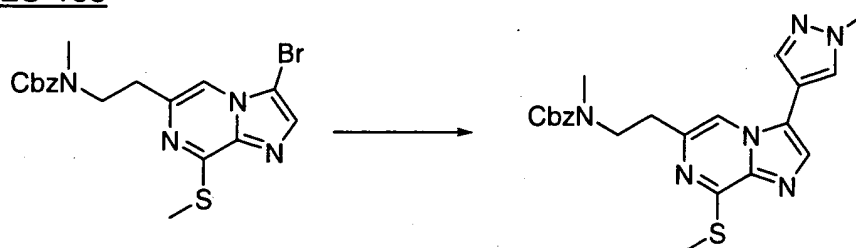
Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t_R
184		354,1	355,1	0,87
185		354,1	355,1	0,90

EXEMPLO 186

A uma solução de NaH (24 mg, 60% em óleo, 0,6 mmol), composto 178 (200 mg, 0,585 mmol) em DMF seco (5 mL) foi adicionado cuidadosamente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Iodometano (100 µL) foi adicionado à mistura reacional acima. A mistura resultante foi agitada durante a noite, resfriada a 0°C e água foi adicionado cuidadosamente para sacionar a reação. O aquoso foi extraído com EtOAc e os orgânicos foram secados sobre Na₂SO₄. Após a concentração, o produto bruto foi purificado com cromatografia de coluna (sílica-gel, hexano/EtOAc = 70/30) para fornecer o produto 186 (201 mg). HPLC-MS t_R = 1,65 minuto (UV₂₅₄ nm), Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₀N₄O₂S, 356,1; observado MH⁺ (LCMS) 357,2 (m/z).

EXEMPLO 187

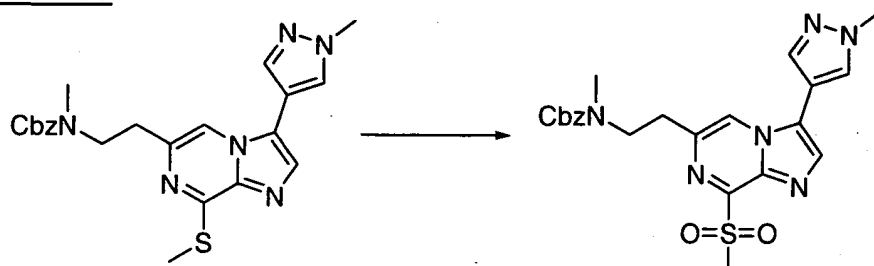
O composto 187 foi preparado empregando-se as condições de brominação descritas no EXEMPLO 179. HPLC-MS t_R = 2,01 minutos (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₁₉BrN₄O₂S, 434,0; observado MH⁺ (LCMS) 435,1 (m/z).

EXEMPLO 188

O composto 188 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de acoplamento descrita no EXEMPLO 180. HPLC-MS t_R = 1,73 min (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₂H₂₄N₆O₂S, 436,2; observado

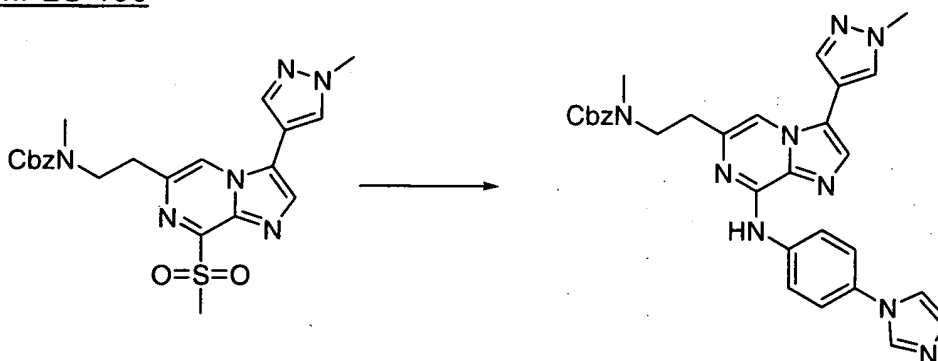
MH⁺ (LCMS) 437,2 (m/z).

EXEMPLO 189



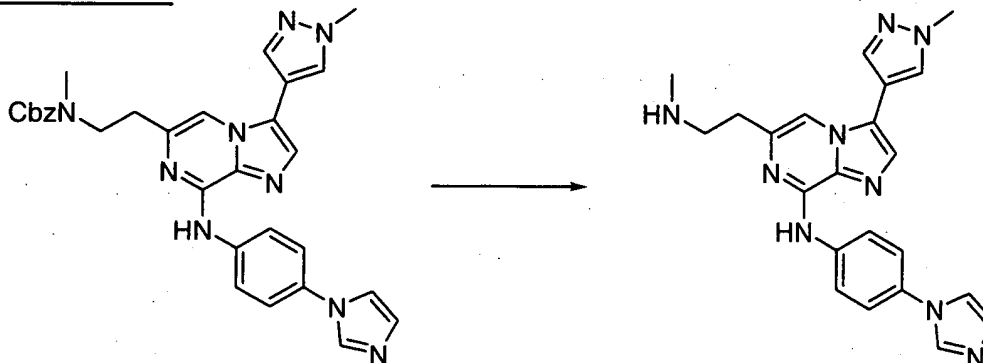
- O composto 189 foi preparado empregando-se as condições de oxidação descritas no EXEMPLO 181. HPLC-MS t_R = 1,43 min (UV₂₅₄ nm);
- 5 Massa calculada para a fórmula C₂₂H₂₄N₆O₄S, 468,2; observado MH⁺ (LCMS) 469,1 (m/z).

EXEMPLO 190



- O composto 190 foi preparado empregando-se as condições de aminação descritas no EXEMPLO 182. HPLC-MS t_R = 1,25 min (UV₂₅₄ nm);
- 10 Massa calculada para a fórmula C₃₀H₂₉N₉O₂, 547,2; observado MH⁺ (LCMS) 548,2 (m/z).

EXEMPLO 191



- O composto 190 foi sintetizado empregando-se as condições de desproteção descritas no EXEMPLO 183. HPLC-MS t_R = 0,75 min (UV₂₅₄ nm);
- 15 Massa calculada para a fórmula C₂₂H₂₃N₉, 413,2; observado MH⁺ (LCMS)

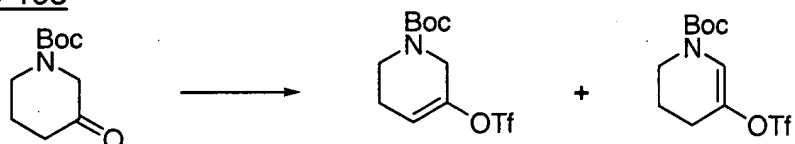
414,2 (m/z).

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 186 -191, compostos fornecidos na Coluna 2 podem ser preparado de 183 e 185.

5 Tabela 17

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
192		368,2	355,1	0,87
193		368,2	369,1	0,90
194		413,2	414,2	0,78

EXEMPLO 195



Uma solução de LDA (28,6 mmols) foi preparada de *iso*-Pr₂NH (4,03 mL, 28,6 mmols) e *n*-BuLi (11,40 mL, 2,5 M em hexano, 28,6 mmols) em THF (50 mL). A solução foi resfriada a -78°C e N-Boc-3-piperidona (4,0

g, 20 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado com uma seringa. Após 15 minutos, N-feniltriflimida (8,60 g, 24,0 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi em seguida aquecida até a temperatura ambiente vagorosamente e agitada durante a noite. Após a evaporação do solvente sob vácuo, o resíduo foi dissolvido em DCM (120 mL). A solução foi em seguida filtrada sobre alumina neutra e evaporada. A cromatografia *instantânea* (hexano/EtOAc 80/20) do óleo bruto sobre sílica-gel forneceu os produtos 195 e 196.

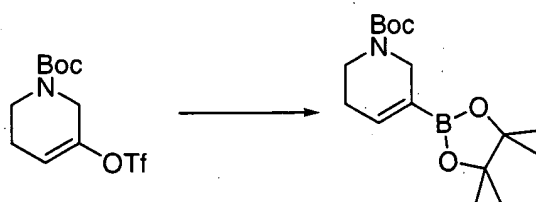
Produto 195: HPLC-MS $t_R = 1,65$ minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula

$C_{11}H_{16}F_3NO_5S$, 231,1; observado MH^+ (LCMS) 232,1 (m/z).

Produto 196: HPLC-MS $t_R = 1,68$ min ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula

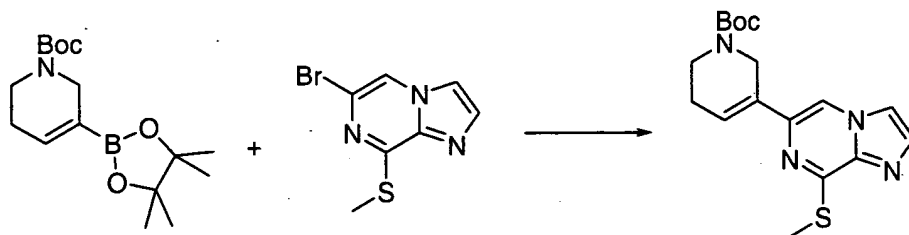
$C_{11}H_{16}F_3NO_5S$, 231,1; observado MH^+ (LCMS) 232,1 (m/z).

15 EXEMPLO 197



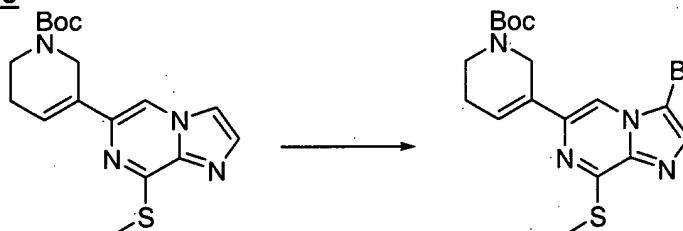
A um frasco de base circular de 25 mL carregado com bis(pinacolato)diboro (1,50 g, 6 mmols), acetato de potássio (1,5 g, 15 mmols), $Pd(dppf)Cl_2$ (408 mg, 0,5 mmol) e DPPF (277 mg, 0,5 mmol). O composto 195 (1,55 g, 5,0 mmols) em dioxano 20 mL) foi adicionado à mistura acima. A mistura foi desgaseificada cuidadosamente e colocada sob argônio. Esta mistura resultante foi em seguida aquecida a $80^\circ C$ durante a noite, diluída com EtOAc (40 mL) e filtrada através de celite. Após a concentração, o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (sílica-gel, Hexano/EtOAc = 60/40) para fornecer o produto (832 mg) como um óleo. H-PLC-MS $t_R = 2,41$ minutos ($UV_{254\text{ nm}}$), Massa calculada para a fórmula $C_{16}H_{28}BNO_4$, 309,2; observado $MH^+ - t-Bu$ (LCMS) 254,2 (m/z).

EXEMPLO 198



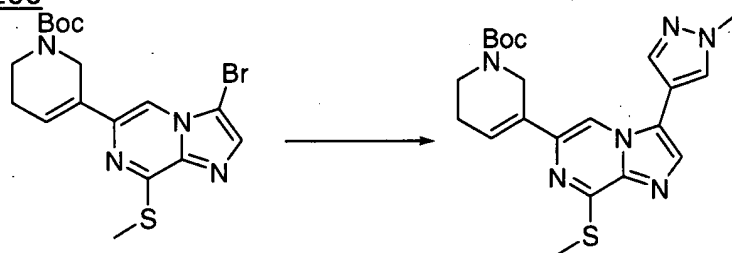
- A um frasco de base circular de 25 mL carregado com boronato 197 (456 mg, 1,5 mmols), K_2CO_3 (800 mg, 6 mmols), e $Pd(dppf)Cl_2$ (160 mg, 0,2 mmol) foi adicionado uma solução do Produto do EXEMPLO 177 (360 mg, 1,5 mmol) em DMF (10 mL). A mistura foi cuidadosamente desgaseificada e colocada sob argônio. Esta mistura resultante foi em seguida aquecida a 80°C durante a noite. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (40 mL) e filtrada através de celite. Após a concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, Hexano/EtOAc = 60/40) para fornecer o Produto 198 (258 mg) como um óleo. HPLC-MS t_R = 1,91 minuto (UV_{254} nm);
- 5
- 10 Massa calculada para a fórmula $C_{17}H_{22}N_4O_2S$, 346,1; observado MH^+ (LCMS) 347,2 (m/z).

EXEMPLO 199



- O composto 199 foi preparado empregando-se condições de brominação descritas no EXEMPLO 179. HPLC-MS t_R = 2,26 minutos (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{17}H_{21}BrN_4O_2S$, 424,1; observado MH^+ (LCMS) 425,0 (m/z).
- 15

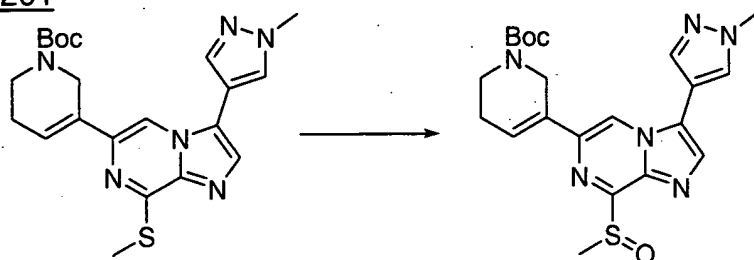
EXEMPLO 200



- Essencialmente, o produto do EXEMPLO 200 foi sintetizado empregando-se as mesmas condições de acoplamento descritas no EXEMPLO 180. HPLC-MS t_R = 1,96 minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula
- 20

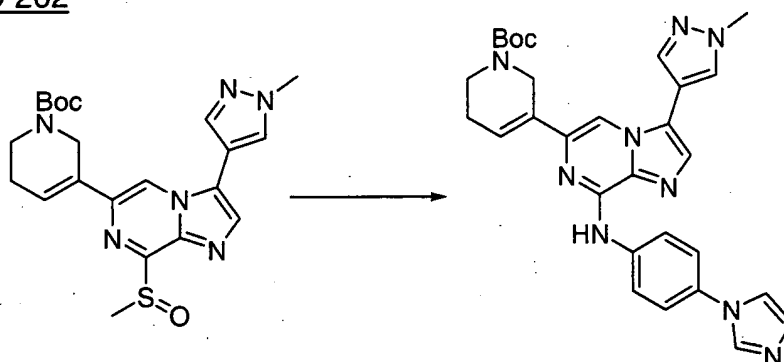
$C_{21}H_{26}N_6O_2S$, 426,2; observado MH^+ (LCMS) 427,1 (m/z).

EXEMPLO 201



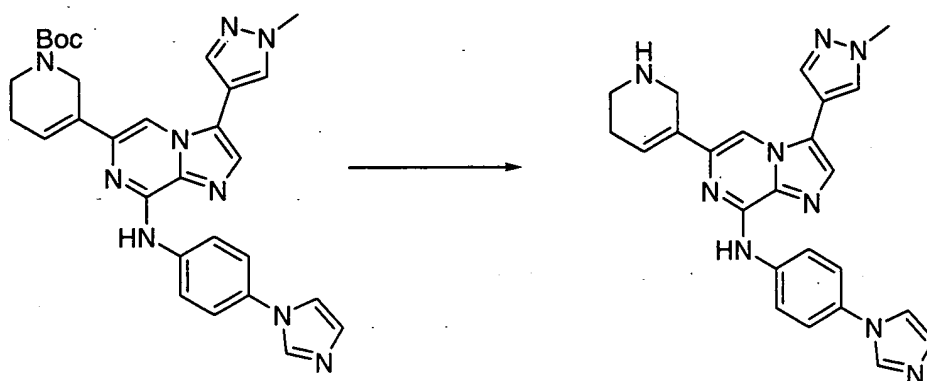
- A mistura do composto 200 (130 mg, 0,305 mmol) e *m*-CPBA (68 mg, 77%, 0,305 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada a 0°C durante 30 minutos e em seguida diluída com EtOAc (100 mL). Os orgânicos foram lavados com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 mL, 2x), salmoura, e secados sobre Na_2SO_4 . Após a concentração do produto 201 bruto foi empregado na etapa seguinte diretamente sem outra purificação. HPLC-MS t_R = 1,48 minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{21}H_{26}N_6O_3S$, 442,2; observado MH^+ (LCMS) 443,2 (m/z).

EXEMPLO 202



- O Produto do EXEMPLO 202 foi preparado empregando-se as condições experimentais similares descritas no Produto do EXEMPLO 182. HPLC-MS t_R = 1,44 minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{29}H_{31}N_9O_2$, 537,3; observado MH^+ (LCMS) 538,3 m/z).

EXEMPLO 203

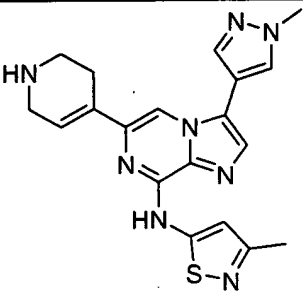


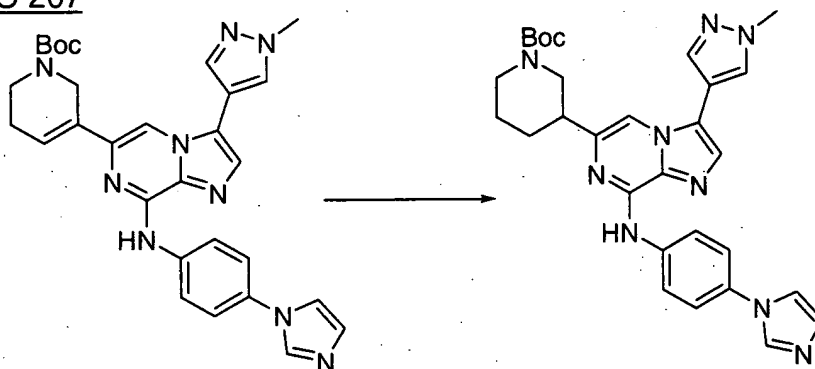
O produto do EXEMPLO 202 (20 mg) foi tratado com 4 N de HCl em dioxano (4 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 10 minutos. Após a concentração, o resíduo foi secado por liofilização fornecendo o composto 203. HPLC-MS t_R = 0,75 min (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₄H₂₃N₉, 437,2; observado MH⁺ (LCMS) 438,3 (m/z).

Essencialmente os mesmos procedimentos fornecidos no EXEMPLO preparativo 203, compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 18 podem ser preparados do EXEMPLO 195 até 203.

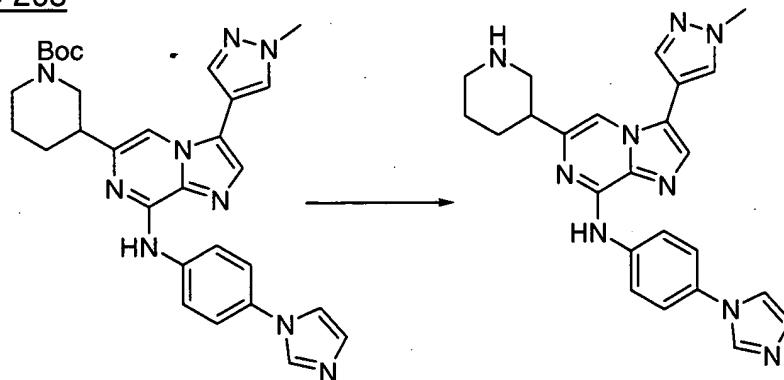
Tabela 18

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t_R
204		437,2	438,3	0,74
205		392,2	393,1	0,97

Exemplo	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
206		392,2	393,2	0,95

EXEMPLO 207

O produto do EXEMPLO 202 (20 mg, sal de TFA) foi dissolvido em THF (5 mL), e DIEA (500 µL) foi adicionado. A esta mistura, 10% de Pd/C (5 mg) foi adicionado e a mistura resultante foi hidrogenada sob atmosfera de H₂, ao mesmo tempo que agitando durante a noite. Após a filtragem e concentração o resíduo foi purificado por prep-LC para fornecer o Produto 207. HPLC-MS t_R = 1,45 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₉H₃₃N₉O₂, 539,3; observado MH⁺ (LCMS) m/z 540,3 (m/z).

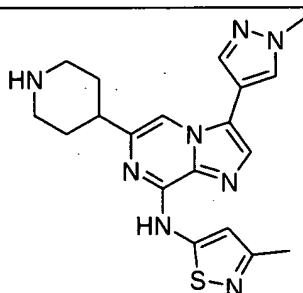
EXEMPLO 208

Produto do EXEMPLO 207 foi tratado com 4 N de HCl em dioxano (4 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 10 minutos. Após a concentração, o resíduo foi secado com liofilização para fornecer 208. H-

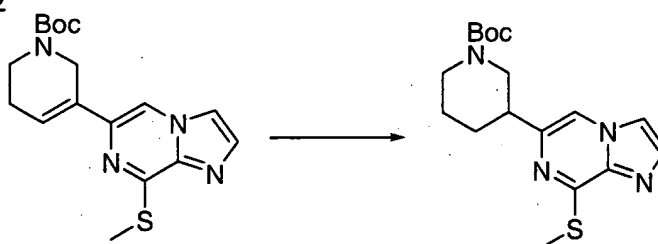
PLC-MS t_R = 0,80 min (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₄H₂₅N₉, 439,2; observado MH⁺ (LCMS) 440,2 (m/z).

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 208, compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 19 podem ser preparados.

Tabela 19

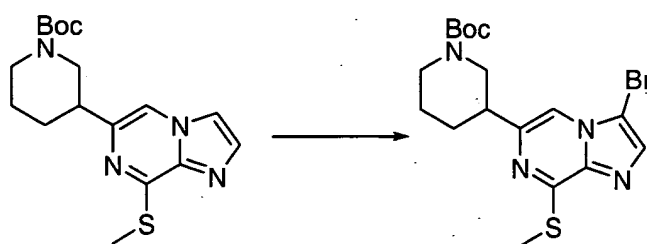
EXEMPLO	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t_R
209		394,2	395,2	0,95

EXEMPLO 210



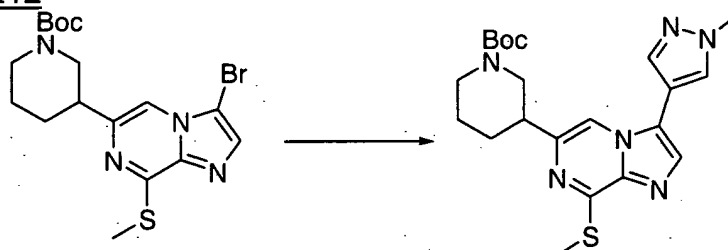
O produto do EXEMPLO 198 (175 mg, 0,50 mmol) foi dissolvido em 20 mL de DME e 4 mL de água. À mistura foi adicionada hidrazida de *p*-toluenossulfonila (1,86 g, 10 mmols). A mistura foi aquecida até 90°C seguindo-se a adição de NaOAc (1,64 g, 20,0 mmols) à reação. Após agitar ao refluxo durante 4 horas, mais hidrazida de *p*-toluenossulfonila (1,86 g, 10,0 mmols) e NaOAc (1,64 g, 20 mmols) foram adicionados. A mistura foi ao refluxo durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com H₂O, e salmoura. Os orgânicos foram secados sobre Na₂SO₄ e concentrados. O resíduo resultante foi purificado por prep-LC para fornecer o Produto 210. HPLC-MS t_R = 1,92 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₇H₂₄N₄O₂S, 348,2; observado MH⁺ (LCMS) 349,2 (m/z).

EXEMPLO 211



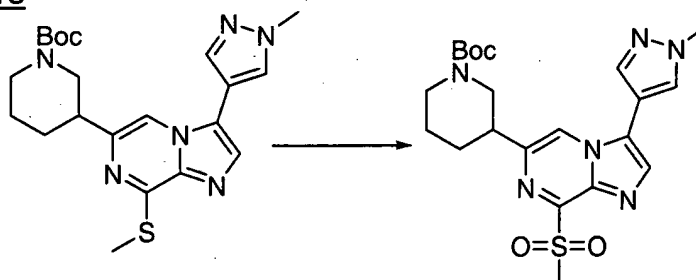
Produto do EXEMPLO 211 foi preparado empregando-se condições de brominação descritas no EXEMPLO 179. HPLC-MS t_R = 5,89 minutos (UV_{254} nm); fórmula de massa calculada $C_{17}H_{23}BrN_4O_2S$, 426,1; observado MH^+ (LCMS) 427,0 (m/z).

5 EXEMPLO 212



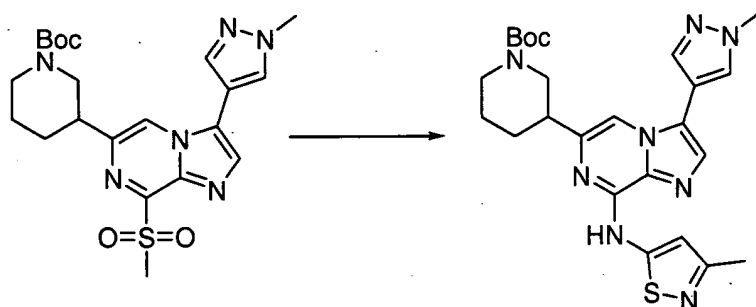
O composto 212 foi sintetizado empregando-se condições de acoplamento descritas no EXEMPLO 180. HPLC-MS t_R = 1,99 minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{21}H_{28}N_6O_2S$, 428,2; observado MH^+ (LCMS) 429,2 (m/z).

10 EXEMPLO 213



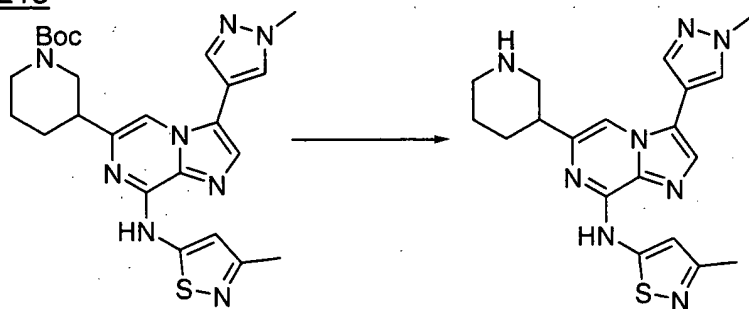
O composto 213 foi sintetizado empregando-se condições de oxidação descritas no EXEMPLO 181. HPLC-MS t_R = 1,64 min (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{21}H_{28}N_6O_4S$, 460,2, observado MH^+ (LCMS) 461,2 (m/z).

15 EXEMPLO 214



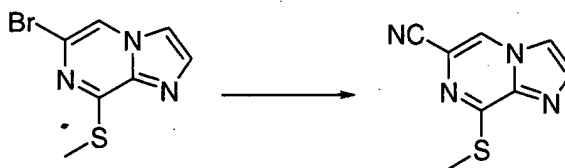
O composto 214 foi preparado empregando-se a condição experimental descrita no EXEMPLO 182. HPLC-MS t_R = 1,84 minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{24}H_{30}N_8O_2S$; 494,2, observado MH^+ (LCMS) 495,2 (m/z).

5 EXEMPLO 215



O composto 214 (20 mg) foi tratado com HCl (4 N em dioxano, 4 mL) e agitado em temperatura ambiente durante 10 minutos. Após concentrar, o resíduo foi secado por liofilização para fornecer o composto 215. HPLC-MS t_R = 0,98 minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{19}H_{22}N_8S$, 394,2; observado MH^+ (LCMS) 395,2 (m/z).

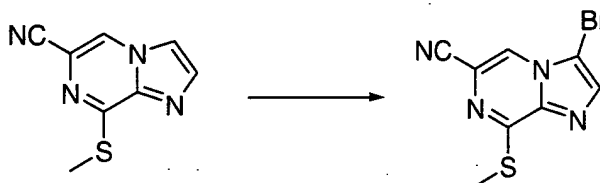
EXEMPLO 216



A um frasco de base circular de 25 mL carregado com o produto do EXEMPLO 177 (486 mg, 2,0 mmols), $Pd_2(dba)_3$ (180 mg, 0,2 mmol), dppf (235 mg, 0,4 mmol), e $Zn(CN)_2$ (500 mg, 4,2 mmols) foi adicionado DME (10 mL) como solvente. A mistura foi cuidadosamente desgaseificada e colocada sob argônio. Esta mistura resultante foi em seguida aquecida a 80°C durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e filtrada através de celite. Após concentrar, o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (sílica-gel, Hexano/EtOAc = 60/40) para fornecer o Produto 216 (399 mg) como

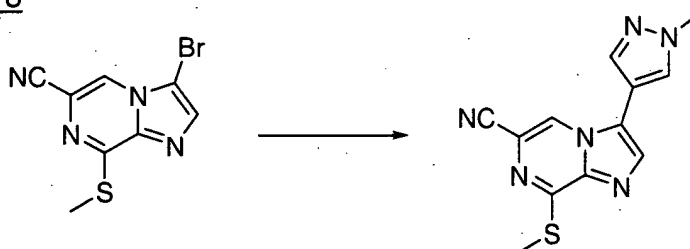
sólido amarelado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 2,66 (s, 3H). HPLC-MS t_R = 1,15 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$; 190,0, observado MH^+ (LCMS) 191,1 (m/z).

EXEMPLO 217



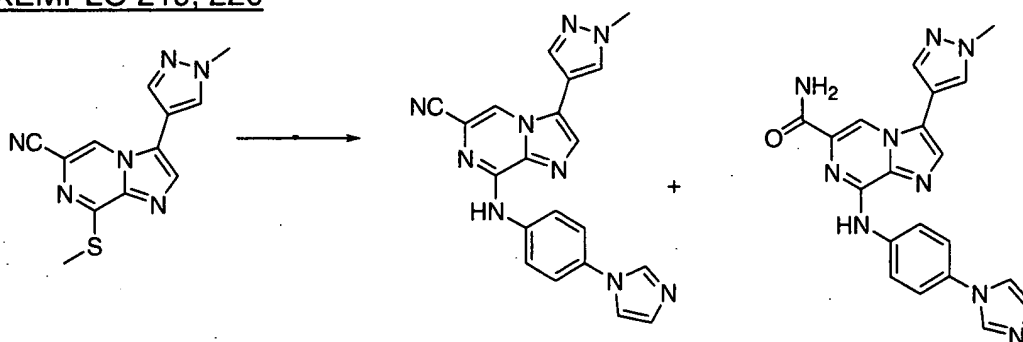
- 5 O produto do EXEMPLO 217 foi preparado empregando-se condições de brominação descritas no EXEMPLO 179. HPLC-MS t_R = 1,53 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_4\text{S}$, 267,9; observado MH^+ (LCMS) 269,0 (m/z).

EXEMPLO 218



- 10 O composto 218 foi sintetizado empregando-se a condição de acoplamento descrita no EXEMPLO 180. HPLC-MS t_R = 1,36 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}$, 270,1; observado MH^+ (LCMS) 271,0 (m/z).

EXEMPLO 219, 220



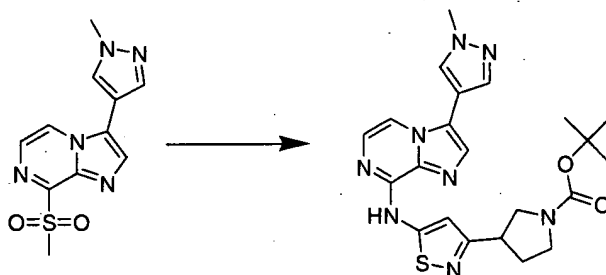
- 15 A anilina (32 mg, 0,42 mmol) foi dissolvida em DMSO seco (2 mL) e NaH (60% em óleo, 8 mg, 0,2 mmol) foi adicionada sob argônio. A mistura foi agitada durante 10 minutos em temperatura ambiente em seguida, sulfeto 219 (27 mg, 0,1 mmol) (0,5 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida até 80°C e agitada durante 10 minutos. Após resfriar e a

análise de LCMS mostraram a formação dos dois produtos. A mistura foi purificada com Prep-LC para fornecer o Produto 219 e 220 como sal de TFA.

219: HPLC-MS t_R = 0,77 minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{20}H_{15}N_9$, 381,1; observado MH^+ (LCMS) 382,1 (m/z).

5 220: HPLC-MS t_R = 0,63 minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{20}H_{17}N_9O$, 399,2; observado MH^+ (LCMS) 400,1 (m/z).

EXEMPLO 221

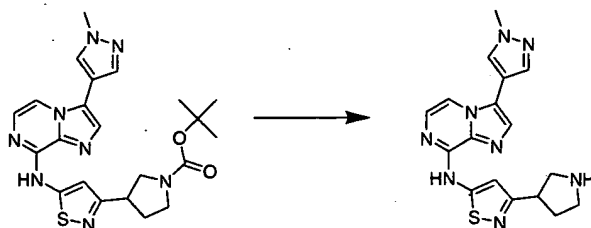


O composto 105 foi sintetizado por meio de método sintético descrito no EXEMPLO preparativo 105 acima descrito. Também descrito na
10 página 71 em US20060 0106023 (A1).

Éster de terc-butila 3-(5-aminoisotiazol-3-il) pirrolidina-1-carboxílico foi preparado similarmente aos procedimentos descritos acima para a síntese nos EXEMPLOS 128-130.

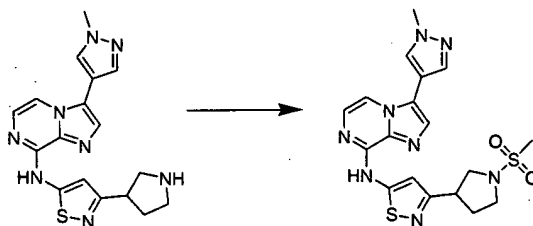
Uma solução do éster de terc-butila 3-(5-aminoisotiazol-3-il)pirrolidina-1-carboxílico, (2 equivalentes) em DMSO (10 mL) foi tratada
15 com NaH (60% de dispersão em óleo, 2 equivalentes) durante 15 minutos em temperatura ambiente. O composto 105 (1 equivalente, 300 mg, 1,08 mmol) foi em seguida adicionado a esta solução em temperatura ambiente e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora
20 tempo no qual a análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi diluída com cloreto de amônio saturado (10 mL) e extraída com 10% de i-propilálcool/diclorometano (X3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna ((SiO_2 10% de metanol/acetato de etila) forneceu o composto 221 como um sólido ver-
25 melho 0,46 g (91%).

EXEMPLO 222



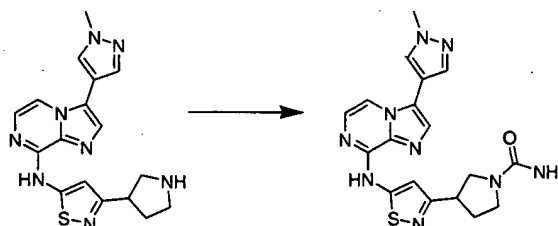
- Ao composto 221 em THF (8 mL) foi adicionado 4N de HCl em dioxano (2 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas tempo no qual a análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída. O solvente foi evaporado. A purificação por Prep-LC e a conversão a um sal clorídrico forneceu o composto 222. HPLC-MS $t_R = 2,55$ min (UV $_{254nm}$). Massa calculada para a fórmula $C_{17}H_{18}N_8S$ 366,1, observado LC/MS m/z 367,1 (M+H).

EXEMPLO 223



- Ao composto 222 (50 mg, 0,14 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado DIEA (2,5 equivalentes) em temperatura ambiente e a solução heterogênea resultante foi agitada em temperatura ambiente, em seguida adicionado cloreto de metanossulfonila (1,5 equivalentes). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos, tempo no qual a análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída. Após a concentração, o resíduo foi purificado por Prep-LC e a conversão a um sal clorídrico forneceu o composto 223. HPLC-MS $t_R = 3,34$ min (UV $_{254nm}$). Massa calculada para a fórmula $C_{18}H_{20}N_8O_2S_2$ 444,12, observado LC/MS m/z 445,1 (M+H).

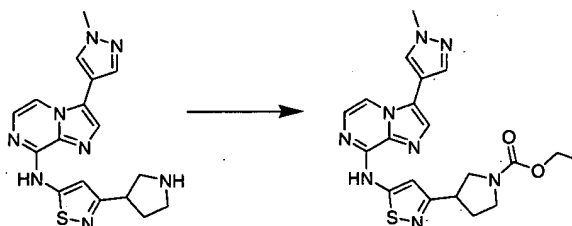
EXEMPLO 224



- Ao composto 222 (50 mg, 0,14 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado isocianato de trimetilsilila (2,1 equivalentes) em temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minu-

tos tempo no qual a análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída. Após a concentração, o resíduo foi purificado por Prep-LC e a conversão a um sal clorídrico forneceu o composto 223. HPLC-MS t_R 2,72 = minutos (UV 254nm). Massa calculada para a fórmula $C_{18}H_{19}N_9OS$ 409,1, observado LC/MS m/z 410,1 ($M+H$).

EXEMPLO 225

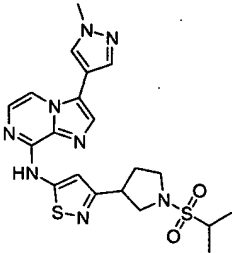
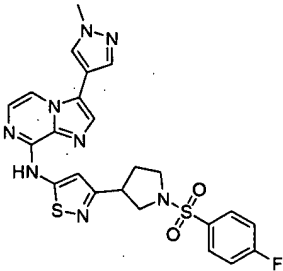
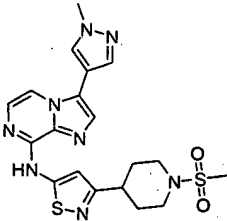
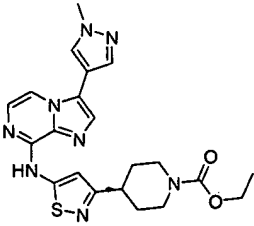
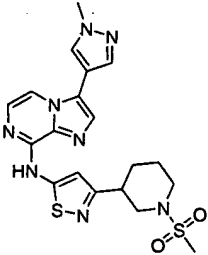


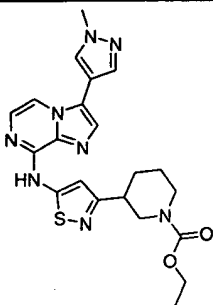
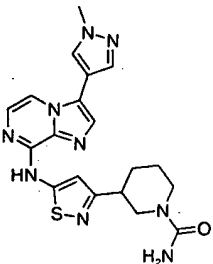
- Ao composto 222 (50 mg, 0,14 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado DIEA (2,5 equivalentes) em temperatura ambiente e a solução heterogênea resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos.
- 10 Em seguida adicionado cloroformiato de etila (1,5 equivalentes) em temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos tempo no qual a análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída. Após a concentração, o resíduo foi purificado por Prep-LC e a conversão a um sal clorídrico forneceu o composto 225. HPLC-MS t_R = 3,88 min (UV 254nm). Massa calculada para a fórmula $C_{20}H_{22}N_8O_2S$ 438,16, observado LC/MS m/z 439,1 ($M+H$).

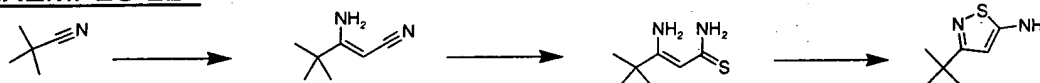
Os compostos 226-1 até 226-8 na Tabela 20 foram preparados da amina livre e reagentes apropriados.

TABELA 20

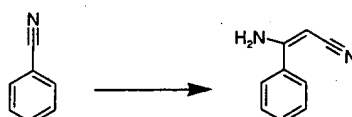
EXEMPLO	Coluna 2	Massa exata	MS m/z (MH) ⁺	HPLC MS t_R
226-1		458	459	3,49

EXEMPLO	Coluna 2	Massa exata	MS m/z (MH) ⁺	HPLC MS t _R
226-2		472	473	3,75
226-3		524	525	4,25
226-4		458	459	3,44
226-5		452	453	4,10
226-6		458	459	3,59

EXEMPLO	Coluna 2	Massa exata	MS m/z (MH)+	HPLC MS t _R
226-7		452	453	4,22
226-8		423	424	2,97

EXEMPLO 227

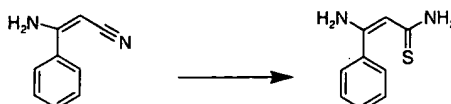
O composto 227 foi sintetizado do composto 1 por meio do método sintético descrito por Hackler e outro, Journal of Heterocyclic Chemistry (1989), 26 (6), 1575-8.

5 EXEMPLO 228

Uma solução a 2,5M de n-BuLi (20,4 mL, 50,9 mmols) foi vagarosamente adicionada a uma solução de diisopropilamina (7,2 mL, 50,9 mmols) em THF anidro (75 mL) sob argônio a -78°C. Após agitar a -78°C, a solução foi tratada com acetonitrila (2,5 mL, 48,5 mmols) dissolvida em THF anidro (10 mL). Após 10 minutos, Benzonitrila foi adicionada gota a gota à solução acima a -78°C. A interrupção brusca resultante foi deixada aquecer à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite tempo no qual cromatografia de camada fina (40% de acetato de etila/hexanos) indicou que a reação foi concluída. A mistura rea-

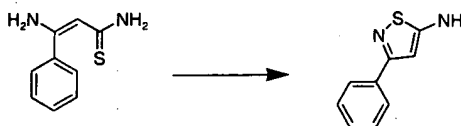
cional foi derramada em água gelada (200 mL), e em seguida concentrada para remover o solvente orgânico. A emulsão resultante foi extraída duas vezes com dietil éter. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio anidro e a concentração forneceu o composto do título 228 que foi usado diretamente na etapa seguinte.

EXEMPLO 229



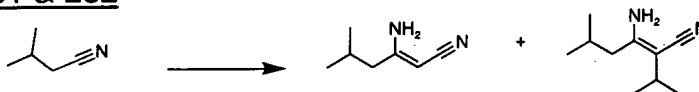
Uma solução do composto 228 (1 g, 6,9 mmols) em THF/etanol (1:1, 10 mL) em um vaso de pressão elevada foi resfriada a 0°C (banho gelado) e tratada com gás de sulfeto de hidrogênio durante 5 minutos. O tubo foi selado e aquecido a 90°C durante 2 horas. A análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída; a concentração forneceu o composto do título 229 que foi usado diretamente na etapa seguinte.

EXEMPLO 230



Ao composto 229 (1,15 g, 3,47 mmols) e carbonato de potássio (2 equivalentes) em dietil éter (20 mL) foi adicionado uma solução etérea de iodo (1 equivalente) gota a gota em refluxo. A solução resultante foi aquecida ao refluxo durante 2 horas tempo no qual a análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída. A mistura foi resfriada a 25°C e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, 40% de acetato de etila/hexanos) forneceu o composto 230 como sólido vermelho/alaranjado 0,29 g (48%). HPLC-MS t_R = 1,38 min (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₉H₈N₂S 176,0, observado LC/MS m/z 177,1 (M+H).

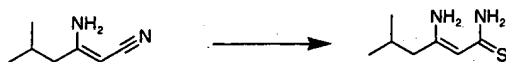
EXEMPLO 231 & 232



Uma solução de n-BuLi a 2,5M (20,4 mL, 50,9 mmols) foi vagarosamente adicionada a uma solução de diisopropilamina (7,2 mL, 50,9 mmols) em THF anidro (75 mL) sob argônio a -78°C. Após agitar a -78°C, a solução foi tratada com acetonitrila (2,5 mL, 48,5 mmols) dissolvido em THF

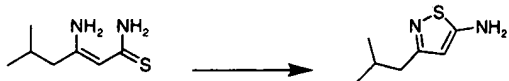
- anidro (10 mL). Após 10 minutos, uma solução de 3-metila butironitrila (5,1 mL, 40 mmols) em THF anidro (75 mL), sob argônio a -78°C, foi adicionado gota a gota à solução acima. A interrupção brusca resultante foi deixada aquecer à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite tempo no qual a cromatografia de camada fina (40% de acetato de etila/hexanos) indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi derramada em água gelada (200 mL), e em seguida concentrada para remover o solvente orgânico. A emulsão resultante foi extraída duas vezes com dietil éter. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio anidro e a concentração forneceu a mistura de dois compostos 231 e 232 em relação de 1:3. Estes dois compostos separados por cromatografia de coluna e o composto 231, HPLC-MS t_R = minuto (UV $_{254nm}$). Massa calculada para a fórmula $C_7H_{12}N_2$, $M+124,18$, observado LC/MS m/z 125,20,10 ($M+H$)., é empregado na etapa seguinte.
- Composto indesejado, 232 HPLC-MS t_R = Min (UV $_{254nm}$). Massa calculada para a fórmula $C_{10}H_{18}N_2$, $M+166,26$, observado LC/MS m/z 167,40 ($M+H$). foi descartado.

EXEMPLO 233



- Uma solução do composto 231 (1 g, mmol) em THF/etanol (1:1, 10 mL) em um vaso de pressão elevada foi resfriada a 0°C (banho gelado) e tratada com gás de sulfeto de hidrogênio durante 5 minutos. O tubo foi selado e aquecido a 90°C durante 2 horas. A análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída, a concentração forneceu o composto do título 233 que foi empregado diretamente na etapa seguinte. HPLC-MS t_R = Min (UV $_{254nm}$). Massa calculada para a fórmula $C_7H_{14}N_2S$, $M+158,26$, observado LC/MS m/z 159,30 ($M+H$).

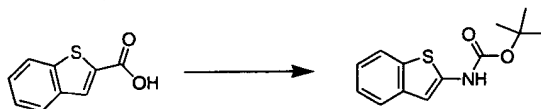
EXEMPLO 234



- Ao composto 233 (1,15 g, mmol) e carbonato de potássio (2 equivalentes) em dietil éter (20 mL) foi adicionado uma solução etérea de iodo (1 equivalente) gota a gota em refluxo. A solução resultante foi aquecida ao

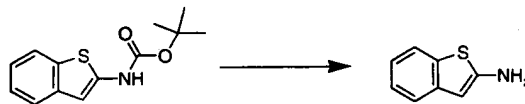
refluxo durante 2 horas, tempo no qual a análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída. A mistura foi resfriada a 25°C e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, 40% de acetato de etila/hexanos) forneceu o composto 234 como um líquido viscoso 0,29 g (48%). HPLC-MS t_R = Min (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₇H₁₂N₂S, M+ 156,25, observado LC/MS m/z 157,40 (M+H).

EXEMPLO 235

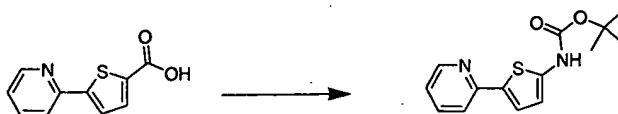


Uma solução de ácido benzo[b] tiofeno-2 carboxílico (1,25 g, 7,03 mmols), azida de difenilfosforila (1,94 g, 7,03 mmols) e trietilamina (0,98 mL, 7,03 mmols) em terc-butanol (20 mL) foi aquecida ao refluxo durante 5 horas, tempo no qual a cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos) indica que a reação está concluída. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, derramada em água e extraída com dietil éter (3x). Os extratos de éter combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio anidro e em seguida concentrados para fornecer um sólido bege. A purificação por cromatografia de coluna (SiO₂ DCM/Hexanos) forneceu o composto 235 como um sólido branco 0,96 g (64%). HPLC-MS t_R = 2,7 minutos (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₁₃H₁₅NO₂S, M+ 249,33, observado LC/MS m/z 250,40 (M+H).

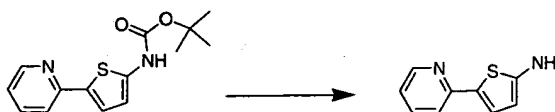
EXEMPLO 236



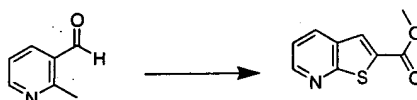
Uma solução do composto 235 (0,250 g, 1,00 mmol) foi agitada em 4 M de solução de HCl em 1,4-dioxano (3 mL) em temperatura ambiente durante 2 horas tempo no qual a cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos) indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído com acetonitrila, sonificado, e concentrado para fornecer o composto 236 como um sólido cinzento 0,24 g (91%). HPLC-MS t_R = 1,5 minuto (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₈H₇NS, M+ 149,21, observado LC/MS m/z 150,40 (M+H).

EXEMPLO 237

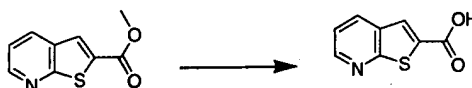
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 235, 237 pode ser preparado do composto, ácido 5-piridin-2il-tiofeno-2carboxílico.

5 EXEMPLO 238

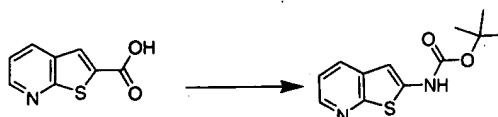
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 236, 238 pode ser preparado do composto 237.

EXEMPLO 239

- O composto 2-metila piridina-3-carboxaldeído (2,5 g, 17,7 mmols) foi dissolvido em DMF (25 mL) e água (2,5 mL). Carbonato de potássio (1,1 equivalentes) e tioglicolato de metila (1,1 equivalentes) são adicionados em porções resultando em uma solução alaranjada clara que foi aquecida a 40°C durante 16 horas. A análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi deixada resfriar à temperatura ambiente e em seguida saciada com água gelada (150 mL) e colocada em um banho gelado para realçar a precipitação. O precipitado foi isolado por filtragem, fornecendo o composto 242 como um sólido esbranquiçado 1,87 g (55%).

EXEMPLO 240

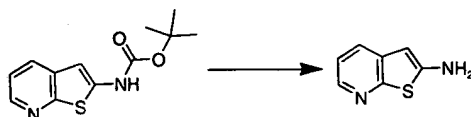
- Essencialmente seguindo-se o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 133, o composto 240 pode ser preparado do composto 239.

EXEMPLO 241

Essencialmente seguindo-se o mesmo procedimento fornecido

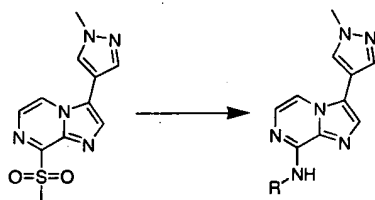
no EXEMPLO preparativo 237, o composto 241 pode ser preparado do composto 240.

EXEMPLO 242



Essencialmente seguindo-se o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 238, o composto 242 pode ser preparado do composto 241.

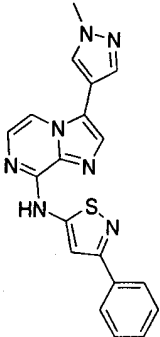
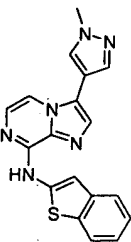
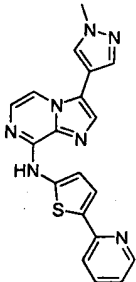
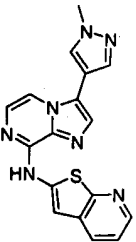
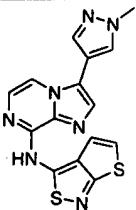
EXEMPLO 243

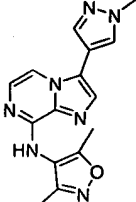
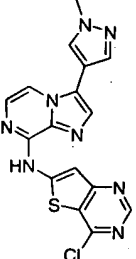


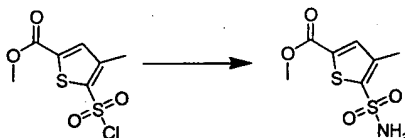
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 106, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 21 podem ser preparados do composto 105.

TABELA 21

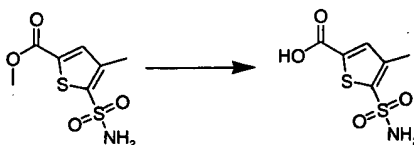
EXEMPLO	Coluna 2	Massa exata	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
243-1		353,1	354,1	4,37
243-2		353,14	354,10	4,50

EXEMPLO	Coluna 2	Massa exata	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
243-3		373,1	374,1	4,76
243-4		346,1	347,1	4,60
243-5		373,1	374,0	2,96
243-6		347,1	348,0	3,05
243-7		353,1	354,1	4,20

EXEMPLO	Coluna 2	Massa exata	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
243-8		309,1	310,2	2,19
243-9		382	383	1,97

EXEMPLO 244

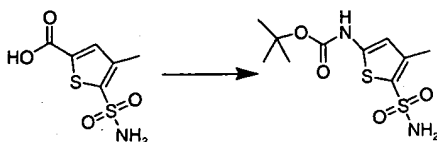
Éster de metila de ácido 5-Clorossulfonil-4-metila-tiofeno-2-carboxílico (1,76 g, 6,92 mmols) foi dissolvido em 1,4-dioxano (40 mL) e resfriado em um banho gelado. Gás de amônia foi borbulhado na mistura reacional até a cromatografia de camada fina indicar que a reação foi concluída (aproximadamente ~10 minutos). A mistura reacional foi filtrada, os sólidos foram enxaguados com diclorometano e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título 231 como um sólido branco 1,53 g (94%).

EXEMPLO 245

A uma solução do composto 231 (1,50 g, 6,37 mmols) em THF/água (80 mL/ 20 mL) foi adicionado 1N de LiOH (12,8 mL, 12,8 mmols) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas tempo no qual a cromatografia de camada fina indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada, o

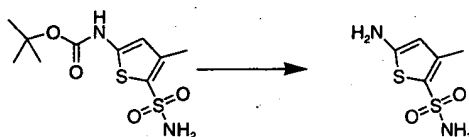
resíduo acidificado para pH 4 com 1N de HCl e extraída com acetato de etila (x4). A camada orgânica combinada foi secada sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada para fornecer o composto 232 como um sólido branco 1,29 g (92%).

5 EXEMPLO 246



Uma solução do composto 232 (0,59 g, 2,69 mmols), azida de difenilfosforila (0,58 mL, 2,69 mmols) e trietilamina (0,37 mL, 2,69 mmols) em t-butanol (20 mL) foi aquecida ao refluxo durante 5 horas, tempo no qual a cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos) indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, derramada em água e extraída com dietil éter (x3). Os extratos de éter combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio anidro e em seguida concentrados para fornecer um sólido bege. A purificação por cromatografia de coluna (SiO_2 40% de acetato de etila /hexanos) forneceu o composto 233 como um sólido branco 0,36 g (46%).

EXEMPLO 247



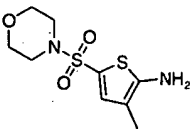
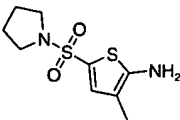
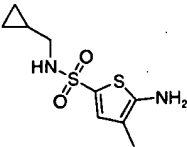
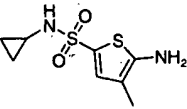
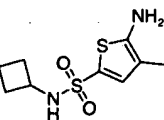
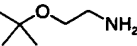
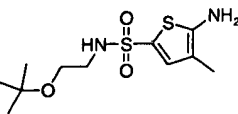
Uma solução do composto 233 (0,20 g, 0,68 mmol) foi agitada em 4M de solução de HCl em 1,4-dioxano (3 mL) em temperatura ambiente durante 2 horas tempo no qual a cromatografia de camada fina (DCM/Hexanos) indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi diluído com acetonitrila, sonificado e concentrado para fornecer o composto 234 como um sólido cinzento 0,15 g (96%).

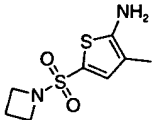
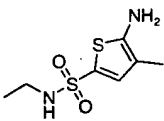
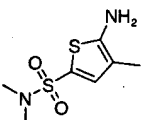
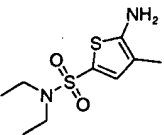
EXEMPLOS Preparativos 248-1-10:

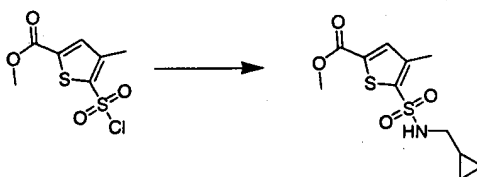
25 Essencialmente empregando-se os mesmos procedimentos apresentados no EXEMPLO Preparativo 244 até 247 empregando-se as aminas listadas na coluna 1 compostos na coluna 2 da tabela 22, são prepara-

dos.

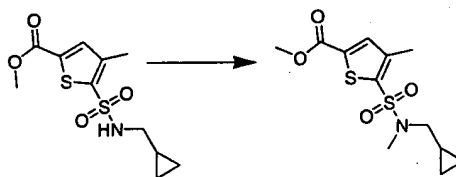
Tabela 22

Serial Nº	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z
248-1			262,04	263,1
248-2			246,05	247,1
248-3			246,05	247,1
248-4			232,03	233,1
248-5			246,05	247,1
248-6			236,03	237,1

Serial Nº	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z
248-7			232,03	233,1
248-8			220,03	221,1
248-9			220,03	221,10
248-10			248,07	249,20

EXEMPLO 249

Éster de metila de ácido 5-(ciclopropilmetil-sulfamoil)4-metila-tiofeno-2-carboxílico preparado como no EXEMPLO 244.

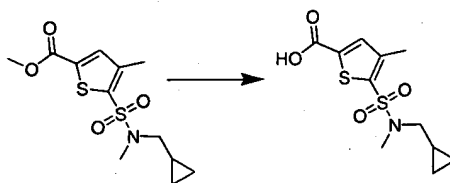
EXEMPLO 250

5

O Composto do 249 preparativo (0,275 g, 1,0 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado à interrupção brusca de NaH (60% de dispersão em óleo)

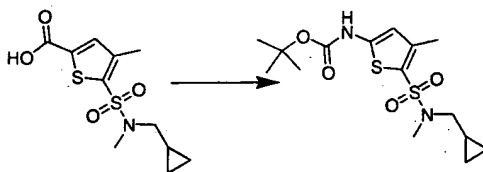
(0,040 g, 1,5 mmol) em THF (5 mL) a 0°C e agitada durante 10 minutos. Em seguida iodometano 0,284 g, 2 mmols) em THF (1 mL) foi adicionado a mistura reacional. A reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. Após a conclusão da reação (análise de LCMS), a reação é saciada com solução de NH₄Cl e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre Na₂SO₄ anidro. Filtrada e concentrada para obter o produto bruto 250 (0,250 g, 86%). HPLC-MS t_R = 1,826 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₁H₁₅NO₄S₂, 289,04; observado MH⁺ (LCMS) 290,0 (m/z).

10 EXEMPLO 251



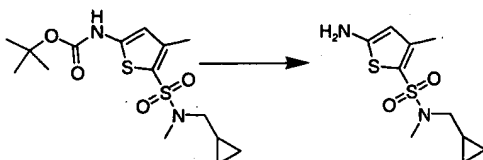
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 245, o composto 251 pode ser preparado do composto 250.

EXEMPLO 252



Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 246, o composto 252 pode ser preparado do composto 251.

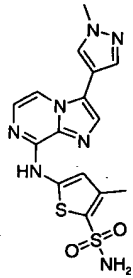
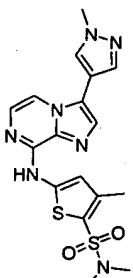
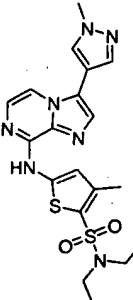
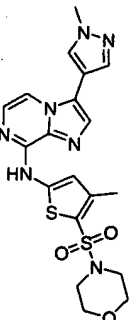
EXEMPLO 253

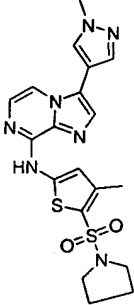
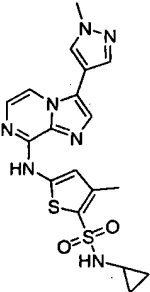
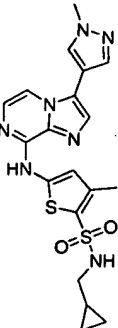
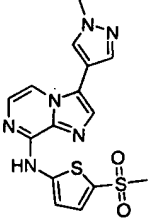


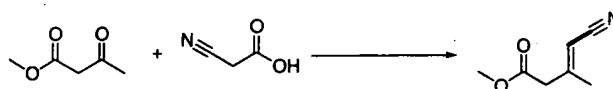
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 247, o composto 253 pode ser preparado do composto 252.

Os compostos listados na coluna 2 (254-1 até 254-7) da Tabela 23 foram essencialmente preparados das aminas variando de 247 e 248-1 até 10 seguindo-se o procedimento descrito na preparação do composto 106.

Tabela 23

Exemplo	Coluna 2	Exacta Massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
254-1		389,1	390,0	2,87
254-2		417,1	418,1	3,82
254-3		445,16	446,20	4,10
254-4		459,11	460,23	4,02

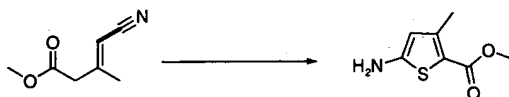
Exemplo	Coluna 2	Exacta Massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
254-5		443,12	444,23	4,38
254-6		429,10	430,20	3,91
254-7		443,12	444,20	4,19
254-8		374,1	375,1	3,09

EXEMPLO 255

Acetoacetato (45,4 g, 458 mmols), ácido cianoacético (39 g, 458 mmols), NH₄OAc (7,3 g, 94,7 mmols), AcOH (13,0 mL), e benzeno (130 mL)

foi agitado durante 24 horas em refluxo com armadilha Dean-Stark. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, lavada com NaHCO_3 saturado, salmoura, secado com Na_2SO_4 , e concentrado em vácuo. O produto bruto foi destilado a 65°C a 0,5 Torr: para fornecer o composto, metila 4-Ciano-3-metilbut-3-enoato (44,27 g, 70%) como uma mistura de isômeros E/Z. ^1H RMN DMSO_{d6} : 5,69 (q, $J = 0,6$ Hz, 1H), 5,62 (q, $J = 0,6$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,35 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 2,01 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H).

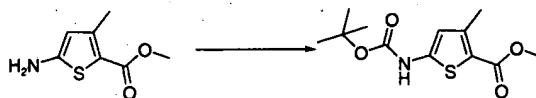
EXEMPLO 256



10 Et_2NH (36,2 mL, 350 mmols) foi adicionado gota a gota a uma mistura do composto 4-Ciano-3-metilbut-3-enoato de metila (44,27 g, 318 mmols) e flocos-S (10,20 g, 318 mmols) em EtOH (250 mL). A reação agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada a um volume mínimo e colocada em um banho gelado. HCl (concentrado) foi

15 vagarosamente adicionado à mistura para fornecer um sólido amarelo/alaranjado. O precipitado foi coletado por filtragem a vácuo e lavado com Et_2O para fornecer o composto (256) cloridrato de Metila 5-Amino-3-metiltiofeno-2-carboxilato (41,22 g, 62%). ^1H RMN DMSO_{d6} : 6,91 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

20 EXEMPLO 257



O composto (256) cloridrato de Metila 5-Amino-3-metiltiofeno-2-carboxilato (1,25 g, 6,75) foi misturado com anidrido de terc-BOC (1,62 g, 7,42 mmols), diisopropil etil amina (1,29 mL, 7,42 mmols), e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (10 mg) em DMF (50 mL). A reação foi aquecida a 60°C durante 3 horas. A reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em EtOAc (100 mL). Esta solução foi lavada com água seguido por salmoura. A camada orgânica foi em seguida secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna empregando-se um gradiente de 5% de EtOAc/Hexanos para 40%

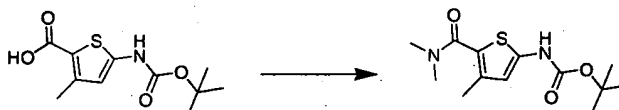
de EtOAc/Hexanos. O composto, éster de etila de ácido 5-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-metila-tiofeno-2-carboxílico, foi isolado em 32% de rendimento (0,612 g). 0,304 g do material de partida foi também recuperado. ^1H RMN CDCl_3 : 7,29, (bs, 1H), 6,30, (s, 1H), 4,26 (q, $J=6,8$ Hz, 2H) 2,46 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,32 (t, $J=6,8$ Hz, 3H).

EXEMPLO 258



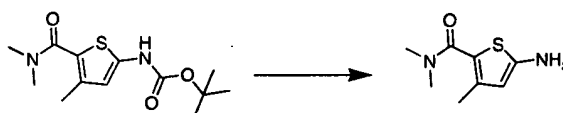
Éster de etila de ácido 5-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-metila-tiofeno-2-carboxílico (0,600 g, 2,10 mmols) foi misturado com 1M de NaOH (2,3 mL) em MeOH (15 mL) e H_2O (5 mL). A solução foi aquecida ao refluxo durante 48 horas. A reação foi resfriada a 0°C e 1M de HCl foi adicionado até a solução ter um pH entre 4 e 5. A reação foi lavada com EtOAc (3x, 50 mL). A camada orgânica foi secado com Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. Este material foi empregado sem outra purificação.

EXEMPLO 259



Ácido 5-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-metila tiofeno-2-carboxílico (258,1 mmols, 257 mg) foi dissolvido em diclorometano e adicionado com, 1,5 eq de EDCI, e 4,0 eq. de DIEA em CH_2Cl_2 em temperatura ambiente. Após 10 minutos, a NN-dimetilamina. Sal de HCl (3 eq.) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida o material de reação bruto foi concentrado, foi dissolvido em EtOAc (25 mL), e lavado com H_2O (2X, 25 mL), seguido por salmoura (25 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para fornecer o produto bruto que foi cromatografado para fornecer o produto 259. HPLC-MS t_R = 2,4 minutos (UV $_{254\text{nm}}$). Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $M+284,37$, observado LC/MS m/z 285,40 ($M+H$).

EXEMPLO 260

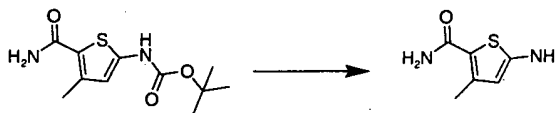


O composto 259 da etapa acima foi dissolvido em diclorometano

(2 mL) e resfriado a 0°C. A esta solução, 50% de TFA-DCM (2 mL) foi adicionado e a mistura reacional agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. A reação foi concentrada e secada sob vácuo para fornecer o sal de TFA do dimetil amida de ácido 5-amino 3-metila tiofeno-2-carboxílico, HPLC-MS $t_R = 0,6$ minuto (UV $_{254nm}$). Massa calculada para a fórmula $C_8H_{12}N_2OS$, $M+ 184,26$, observado LC/MS $m/z 185,40$ ($M+H$).

EXEMPLO 261

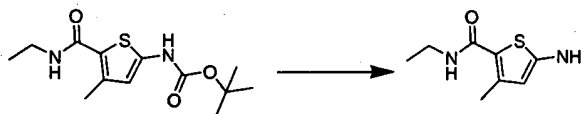
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo, 259 o composto 261 pode ser preparado do composto 258.

EXEMPLO 262

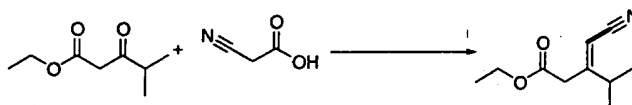
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo, 260 o composto 262 pode ser preparado do composto 261.

EXEMPLO 263

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo, 259 o composto 261 pode ser preparado do composto 258.

EXEMPLO 264

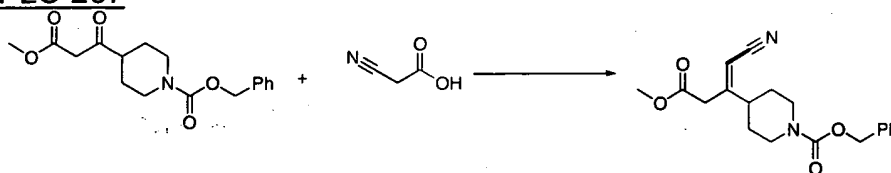
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo, 260 o composto 264 pode ser preparado do composto 263.

EXEMPLO 265

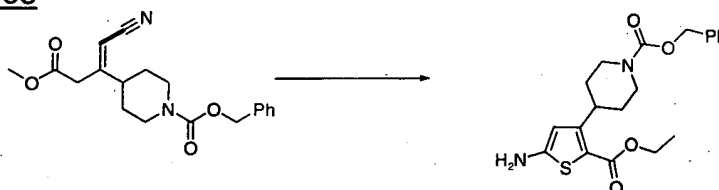
Essencialmente seguindo-se o procedimento do EXEMPLO 255, o composto, 265 pode ser preparado.

EXEMPLO 266

Essencialmente seguindo-se o procedimento do EXEMPLO 256, o composto, 266 pode ser preparado.

EXEMPLO 267

5 Essencialmente seguindo-se o procedimento do EXEMPLO 255, o composto, 267 pode ser preparado.

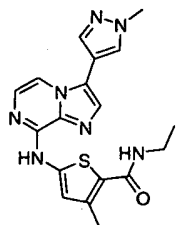
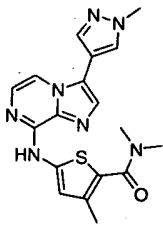
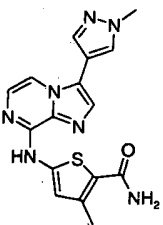
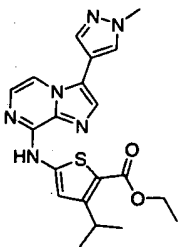
EXEMPLO 268

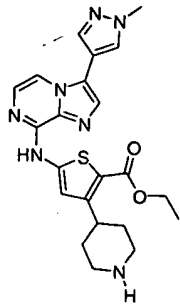
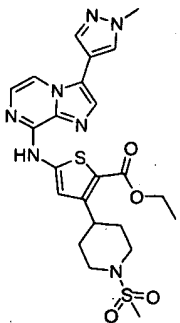
Essencialmente seguindo-se o procedimento do EXEMPLO 256, o composto, 268 pode ser preparado.

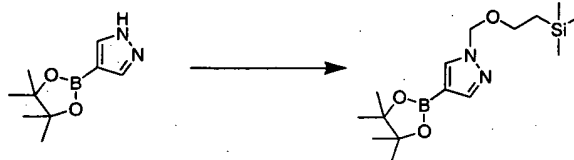
10 Os compostos (269-1 até 269-7) listados na coluna 2 da Tabela-24 foram essencialmente preparados das aminas variando de – seguindo-se o procedimento descrito na preparação do composto 106.

Tabela 24

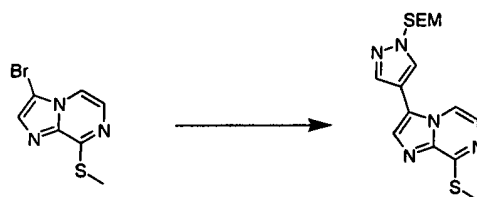
Exemplo	Coluna 2	Exata Massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
269-1		382,1	383,1	4,68

Exemplo	Coluna 2	Exata Massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
269-2		381,14	382,20	4,35
269-3		381,14	382,20	4,50
269-4		353,11	354,20	3,25
269-5		410,15	411,30	5,10

Exemplo	Coluna 2	Exata Massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
269-6		451,18	452,20	4,30
269-7		529,16	530,20	3,50

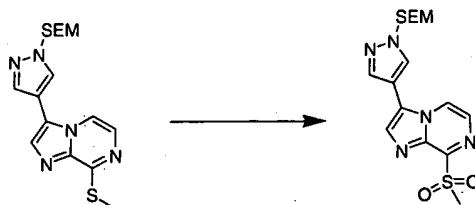
EXEMPLO 270

A uma interrupção brusca de carbonato de potássio (5,85 g, 1,5 equiv) e 1H-pirazol-4-boronato (5,48 g, 1,0 equiv) em NMP (50 mL) em temperatura ambiente foi adicionado SEMCl (5,2 mL, 1,05 equiv) gota a gota (moderadamente exotérmico). A mistura resultante foi deixada agitar durante mais 45 minutos em temperatura ambiente. A reação foi diluída com acetato de etila, enxaguada com água (x2), salmoura e secada (sulfato de sódio). A filtragem e concentração forneceu o composto do título (270) que foi empregado diretamente na etapa seguinte.

EXEMPLO 271

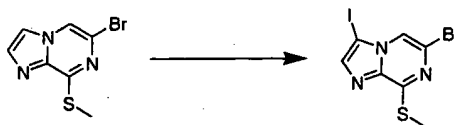
Um frasco foi carregado com o composto 103 (1,83 g, 1,00 equiv), Bpin-composto 270 (2,08 g, 1,3 equiv), PdCl₂(dppf) (0,4 g, 0,1 equiv) e monoidrato de fosfato de potássio (3,4 g, 3,0 equiv). Após purgar o frasco com argônio, 1,4-dioxano (50 mL) e água (5 mL) foram adicionados e a mistura resultante foi aquecida a 40°C durante a noite (23 horas). A reação foi resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado à mistura reacional e filtrada através de celite. Após a concentração o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, 25% de EtOAc/hexano) para fornecer o composto do título 271 (46%).

10 EXEMPLO 272



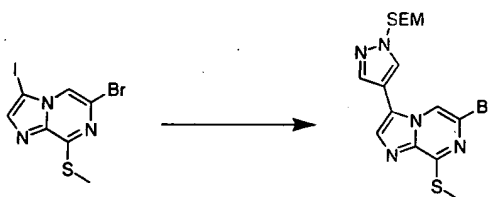
A uma solução do composto 271 (1,02 g, 1,0 equiv) em DCM (10 mL) foi adicionado *m*-CPBA (1,1 g, 77%, 2,05 equiv) em uma porção. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi concentrada e em seguida dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ (sat. aq., X2), salmoura e secada (Na₂SO₄). Após a concentração, o produto bruto composto 272 foi empregado na etapa seguinte diretamente sem outra purificação.

EXEMPLO 273



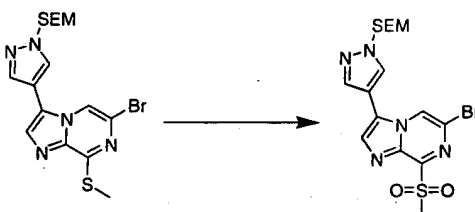
A uma solução do composto 177 (2,00 g, 8,19 mmols) em DMF (50 mL) foi adicionado N-iodossucinimida (1,84 g, 8,19 mmols). A mistura reacional foi agitada a 60°C durante 16 horas. A mistura foi resfriada a 25°C e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, 40% de acetato de etila/hexanos) forneceu o composto 273 como um sólido branco 2,30 g (76%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,3 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 2,6 (s, 3H). HPLC-MS t_R = 1,87 minuto (UV _{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₇H₅BrIN₃S, 370,01, observado LC/MS m/z 370,9 (M+H).

EXEMPLO 274



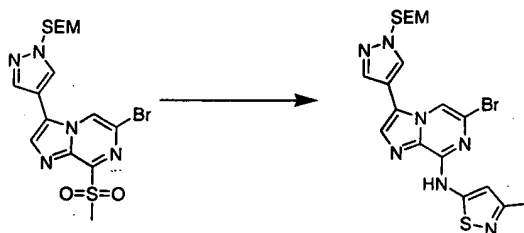
Um frasco foi carregado com composto de iodo 273 (1,83 g, 1,00 equiv), Bpin-composto 270 (2,08 g, 1,3 equiv), PdCl₂(dppf) (0,4 g, 0,1 equiv) e monohidrato de fosfato de potássio (3,4 g, 3,0 equiv). Após purgar o frasco com argônio, 1,4-dioxano (50 mL) e água (5 mL) foram adicionados e a mistura resultante foi aquecida a 40°C durante a noite (23 horas). A reação foi resfriada à temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado à mistura reacional e filtrada através de celite. Após a concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, 25% de EtOAc/hexano) para fornecer o composto do título 274 (46%).

10 EXEMPLO 275



A uma solução do composto 274 (1,02 g, 1,0 equiv) em DCM (10 mL) foi adicionado *m*-CPBA (1,1 g, 77%, 2,05 equiv) em uma porção. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi concentrada e em seguida dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ (sat. aq., X2), salmoura e secada (Na₂SO₄). Após a concentração, o produto bruto composto 275 foi empregado na etapa seguinte diretamente sem outra purificação.

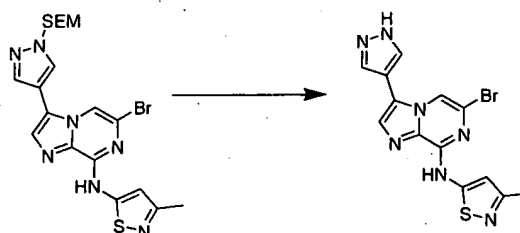
EXEMPLO 276



A uma solução de cloridrato de aminoisotiazol (0,135 g, 1,4 equiv.) em DMSO (9 mL) em temperatura ambiente foi adicionado NaH (0,11 g de 60% dispersão em óleo, 3,0 equiv) em uma porção. Após aproximada-

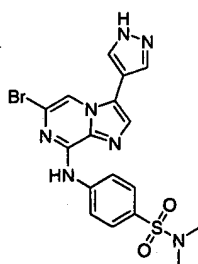
mente 10 minutos, o composto 273 (0,30 g, 1,00 equiv) foi adicionado em uma porção. Após 15 minutos em temperatura ambiente, a reação foi saciada com cloreto de amônio aquoso saturado e em seguida extraída com acetato de etila (x2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (x2), salmoura e secadas (sulfato de sódio). A evaporação do solvente forneceu o composto do título 276 (0,18 g, 56%).

EXEMPLO 277



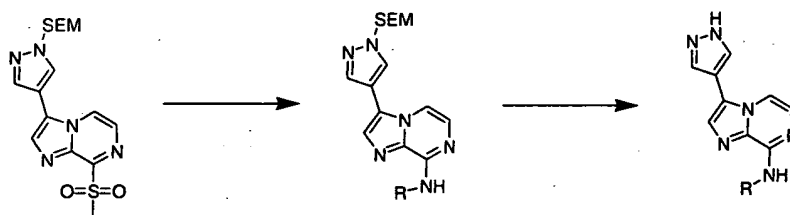
Uma solução do composto bruto 276 em THF (1 mL) foi tratada com 4N de HCl em solução de dioxano (1 mL) a 60°C durante 10 minutos tempo no qual HPLC-MS indicou que a reação foi concluída. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por Prep-LC. A conversão a um sal clorídrico forneceu o composto 277. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (bs, 1H), 8,27 (bs, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,03 (s, 1H) e 3,24 (s, 3H). HPLC-MS t_R = 2,93 minutos (UV $_{254\text{nm}}$). Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_7\text{S}$, 374,99, observado LC/MS m/z 376,0 ($\text{M}+\text{H}$).

EXEMPLO 278



Essencialmente seguindo-se o procedimento experimental fornecido no EXEMPLO 274 e 275, empregando-se amina apropriada (4-amino N,N-dimetil benzenossulfonamida) composto 278 pode ser preparado. H-PLC-MS t_R = 4,06 minutos (UV $_{254\text{nm}}$). Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_7\text{O}_2\text{S}$, 461,03, observado LC/MS m/z 462,10 ($\text{M}+\text{H}$).

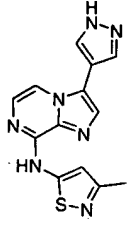
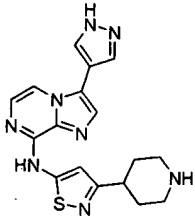
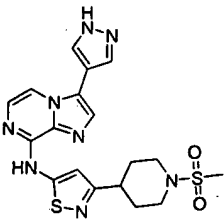
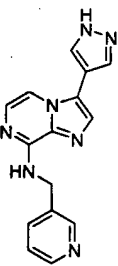
EXEMPLO 279

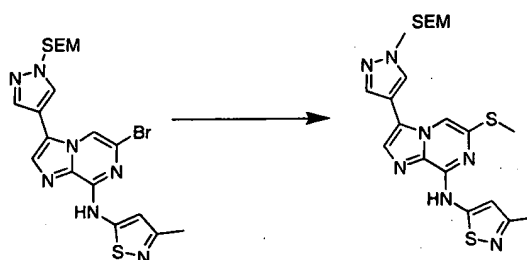


Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 274 & 275, os compostos (279, 1-7) fornecidos na Coluna 2 da Tabela 25 podem ser preparados.

TABELA 25

Exemplo	Coluna 2	Exata massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
279-1		283,1	284,0	2,33
279-2		425,1	426,1	3,16
279-3		425,1	426,1	3,06

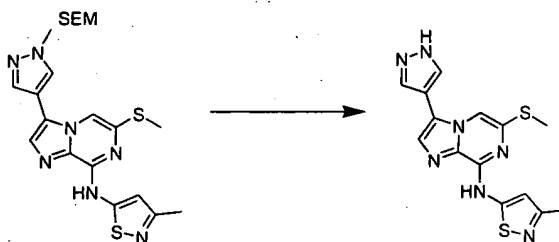
Exemplo	Coluna 2	Exata massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
279-4		297	298	2,37
279-5		366	367	0,86
279-6		444	445	2,89
279-7		291	292	1,33

EXEMPLO 280

Uma mistura do composto 276 (30 mgs, 0,059 mmol, 1 equiva-

- lente), metanotiolato de sódio (1,4 equivalente), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,07 equivalentes), terc-butoxido de sódio (1,1 equivalentes) em 1,2-dimetoxietano (1 ml) foi agitada a 85 °C sob Ar durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de celite e o filtrado concentrado. O
- 5 resíduo foi tomado novamente em acetato de etila e lavado com água, salmoura, secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrado para fornecer o composto bruto 280. HPLC-MS $t_R = 2,26$ minutos (UV $_{254\text{nm}}$). Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{OS}_2\text{Si}$ 487,16, observado LC/MS m/z 488,1.

EXEMPLO 281

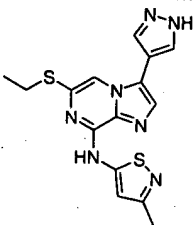
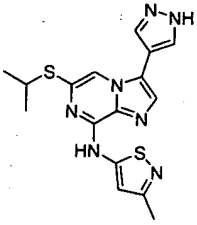
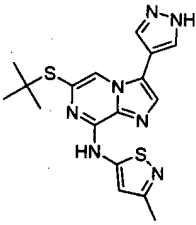
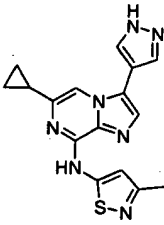


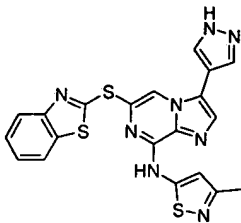
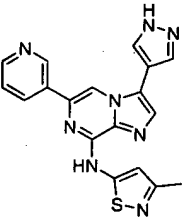
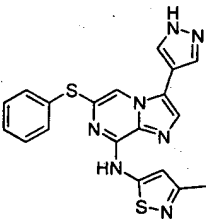
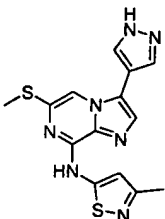
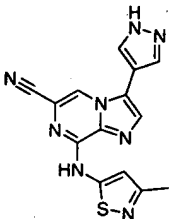
- 10 Essencialmente o mesmo procedimento empregado no EXEMPLO preparativo 275 para fornecer o produto 281. ^1H -RMN (400 MHz, DM-SO-d_6) δ 8,27 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,66 (3,43) e 2,42 (s, 3H). HPLC-MS $t_R =$ minuto (UV $_{254\text{nm}}$). Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{S}$ 343,07, observado LC/MS m/z 344,1.

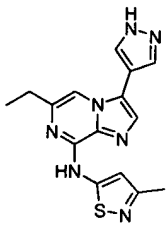
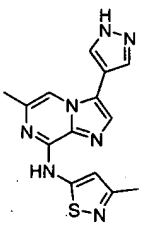
15 EXEMPLOS 282:

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no Preparativo 278 & 279 ou por reações catalizadas por metal, os composto 282(1-11) fornecidos na Coluna 2 da Tabela 26 podem ser preparados do composto 274.

TABELA 26

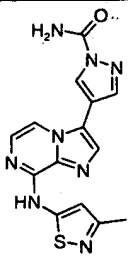
Exemplo	Coluna 2	Exata massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
282-1		357,08	358,1	3,17
282-2		371,1	372,1	3,41
282-3		385,1	386,1	3,48
282-4		337	338	1,10

Exemplo	Coluna 2	Exata massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
282-5		462	463	1,45
282-6		374	375	0,96
282-7		405	406	1,38
282-8		343	344	1,12
282-9		322	323	1,09

Exemplo	Coluna 2	Exata massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
282-10		325	326	1,12
282-11		311	312	0,97

O composto 283 na Tabela 27 foi preparado essencialmente o mesmo procedimento como nos EXEMPLOS preparativos iniciando do composto 271.

Tabela 27

Exemplo	Coluna 2	Exata massa	MS m/z (MH) ⁺	HPLC MS t_R
283		340	341	0.82

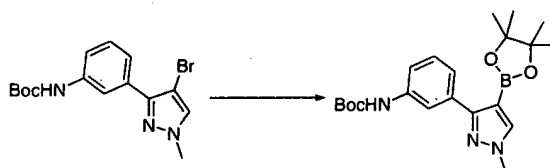
5 EXEMPLO 284



À mistura do composto, éster de terc-butila de ácido [3-(4-bromo-1-metila-1H-pirazol-3-il)-fenil]carbâmico (1,78 g, 7,1 mmols), imidazol (1,36 g, 20 mmols), e a quantidade catalítica de DMAP em DMF (12 mL),

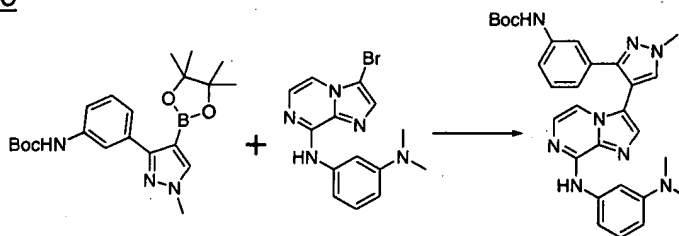
Boc₂O (1,7 g, 7,8 mmols) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e diluída com EtOAc (200 mL), os orgânicos foram lavados com H₂O, salmoura e secados sobre Na₂SO₄. Após a concentração, o resíduo foi purificado com coluna (sílica-gel, hexano/EtOAc = 70/30) forneceu o produto 284 (2,52 g) como sólido branco. HPLC-MS *t_R* = 2,00 minutos (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₁₅H₁₈BrN₃O₂ 351,1, observado LC/MS *m/z* 352,1 (M+H).

EXEMPLO 285



A um frasco de base circular de 25 mL carregado com bis(pinacolato)diboro (1,0 g, 4,0 mmols), KOAc (960 mg, 10 mmols), Pd-Cl₂(dppf) (240 mg, 0,3 mmol) e o composto 284 (1,16 g, 3,3 mmols) foi adicionado DMSO (6 ml) sob argônio. A mistura foi cuidadosamente desgaseificada alternadamente conectou-se o frasco ao vácuo e argônio. Esta mistura resultante foi em seguida aquecida a 80°C durante a noite, diluída por EtOAc (40 ml) e filtrada através de celite. Após a concentração, o resíduo foi purificado com coluna (sílica-gel, Hexano/EtOAc = 80/20) para fornecer o produto 285 (997 mg) como óleo. HPLC-MS *t_R* = 2,11 minutos (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula C₂₁H₃₀BN₃O₄ 399,2, observado LCMS *m/z* 400,3 (M+H).

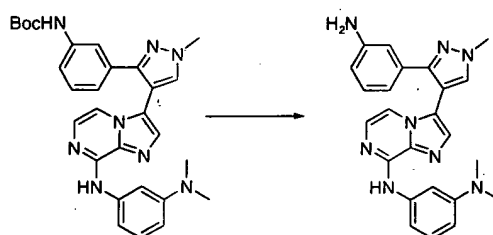
20 EXEMPLO 286



Sob argônio, o composto 285 (120 mg, 0,3 mmol) em THF (3,0 mL, 5% de H₂O) foi adicionado ao frasco que foi carregado com Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol), K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol), e o composto 149 (51 mg, 0,15 mmol). A mistura foi cuidadosamente desgaseificada alternadamente conectou-se o frasco ao vácuo e argônio. A solução resultante foi aquecida

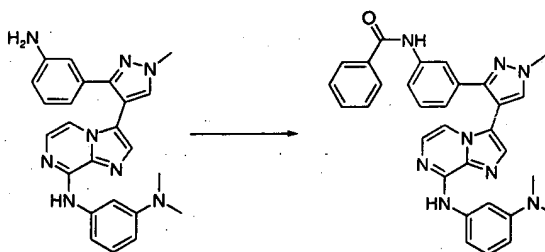
até 80°C e agitada durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e o sólido foi removido por filtro através de celite e lavado com um pouco de EtOAc. A concentração para remover o solvente e o resíduo resultante 286 foi empregado na etapa seguinte diretamente sem outra purificação. HPLC-MS $t_R = 2,05$ minuto (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula $C_{29}H_{32}N_8O_2$ 524,3, observado LCMS m/z 525.2.1 (M+H).

EXEMPLO 287



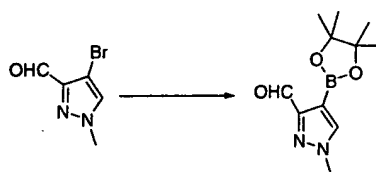
Ao composto 286 foi adicionado HCl (6N, 3 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, concentrada, e o resíduo foi purificado com HPLC e forneceu o composto final 287 (48 mg). HPLC-MS $t_R = 1,16$ minuto (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula $C_{24}H_{24}N_8$ 424,2, observado LCMS m/z 425,2 (M+H).

EXEMPLO 288



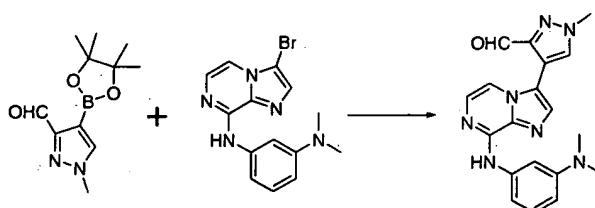
O ácido benzóico (6 mg, 0,05 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado HOBt (7 mg, 0,05 mmol), EDC (10 mg, 0,05 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, o composto 287 (21 mg, 0,05 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi deixada aquecer até 50°C e agitada durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com H₂O, salmoura e secada sobre Na₂SO₄. Após a concentração, o resíduo foi purificado com HPLC fornecendo o produto 288. HPLC-MS $t_R = 1,54$ minuto (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula $C_{31}H_{28}N_8O$ 528,2, observado LCMS m/z 529,3 (M+H).

EXEMPLO 289



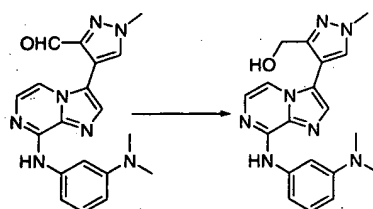
O composto 289 foi preparado empregando-se as condições de boronação descritas no EXEMPLO 285. HPLC-MS $t_R = 1,83$ minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{11}H_{17}BN_2O_3$ 236,1, observado LCMS m/z 237,3 (M+H).

5 EXEMPLO 290



O composto 290 foi preparado empregando-se as condições de acoplamento descritas no EXEMPLO 286. HPLC-MS $t_R = 1,18$ minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{19}H_{19}N_7O$ 361,2, observado LCMS m/z 362,1 (M+H).

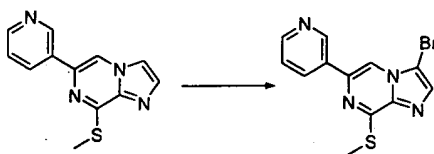
10 EXEMPLO 291



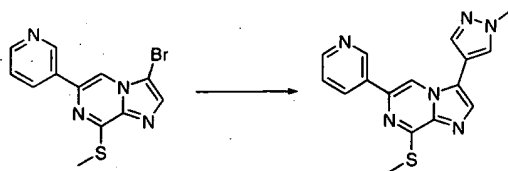
O composto 290 (50 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em MeOH (5 mL) e a mistura foi resfriada a 0°C. NaBH₄ (38 mg, 1,0 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Após a concentração, o resíduo foi purificado com HPLC fornecendo o produto 291. HPLC-MS $t_R = 0,92$ minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{19}H_{21}N_7O$ 363,2, observado LCMS m/z 364,3 (M+H).

EXEMPLO 292:

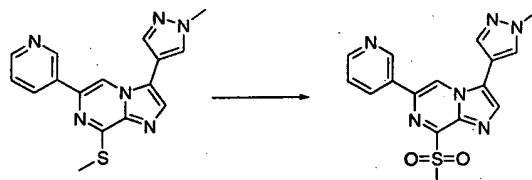
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 290, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 28 podem ser preparados do composto 149 e boronato de pirazol apropriado.

EXEMPLO 295

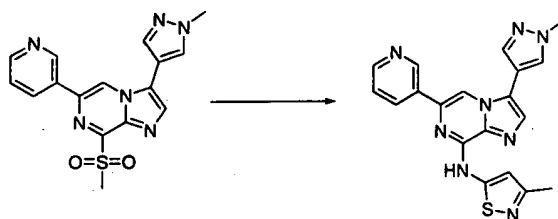
O composto 295 foi preparado empregando-se a condição de brominação descrita no 179. HPLC-MS $t_R = 1,11$ minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{12}H_9BrN_4S$ 320,0, observado LCMS m/z 321,0 (M+H).

EXEMPLO 296

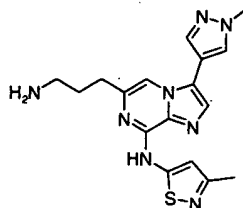
O composto 296 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de acoplamento descrita no EXEMPLO 180. HPLC-MS $t_R = 1,04$ minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{16}H_{14}N_6S$, 322,1, observado LCMS m/z 323,2 (M+H).

EXEMPLO 297

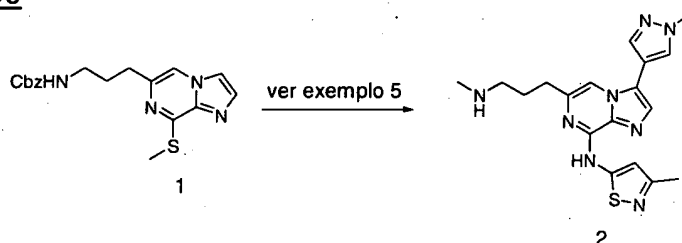
O composto 297 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de oxidação descrita no EXEMPLO 181. HPLC-MS $t_R = 0,71$ minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{16}H_{14}N_6O_2S$ 354,1, observado LCMS m/z 355,0 (M+H).

EXEMPLO 298

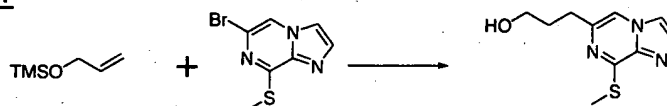
O composto 298 foi preparado empregando-se a condição de aminação descrita no EXEMPLO 182. HPLC-MS $t_R = 0,63$ minuto ($UV_{254\text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $C_{19}H_{16}N_8S$ 388,1, observado LCMS m/z 389,2 (M+H).

EXEMPLO 299

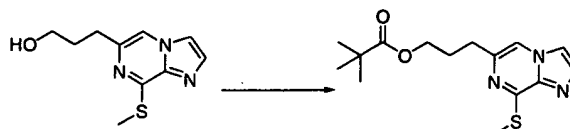
O composto 299 foi sintetizado empregando-se os procedimentos descritos nos EXEMPLOS 177 até 183. HPLC-MS t_R = 0,93 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₇H₂₀N₈S 368,2, observado LCMS m/z 369,1 (M+H).

EXEMPLO 300

O composto 300 foi sintetizado empregando-se os procedimentos preparativos descritos nos EXEMPLOS 186 até 191. HPLC-MS t_R = 0,99 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₂N₈S 382,2, observado LCMS m/z 383,1 (M+H).

EXEMPLO 301

O composto 301 foi sintetizado com o mesmo procedimento empregado no EXEMPLO 178. HPLC-MS t_R = 0,82 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₀H₁₃N₃OS 223,1, observado LCMS m/z 224,1 (M+H).

EXEMPLO 302

O composto 302 (223 mg, 1,0 mmol) foi dissolvido em DCM (10 mL) e DIEA (200 μ L) foi adicionado seguido por DMAP (quantidade catalítica) e cloreto de pivaloila (150 μ L). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e diluída com EtOAc. Os orgânicos foram

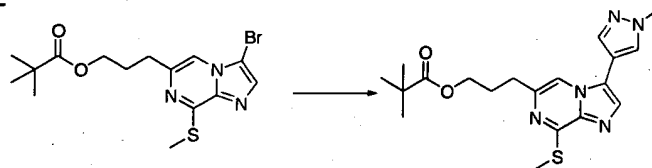
lavados com NaHCO_3 (aq), água e salmoura, secados sobre Na_2SO_4 . Após a concentração, o produto bruto foi empregado na etapa seguinte diretamente sem outra purificação. HPLC-MS $t_R = 1,82$ minuto ($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 307,1, observado LCMS m/z 308,2 ($\text{M}+\text{H}$).

5 EXEMPLO 303



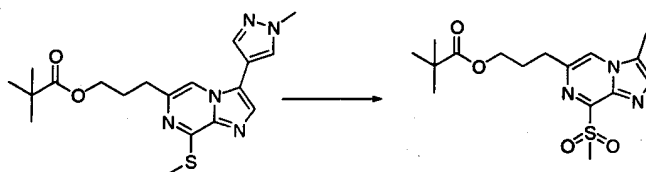
O composto 303 foi preparado empregando-se a condição de brominação descrita no EXEMPLO 179. HPLC-MS $t_R = 2,28$ minutos ($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ 385,0, observado LCMS m/z 386,0 ($\text{M}+\text{H}$).

10 EXEMPLO 304



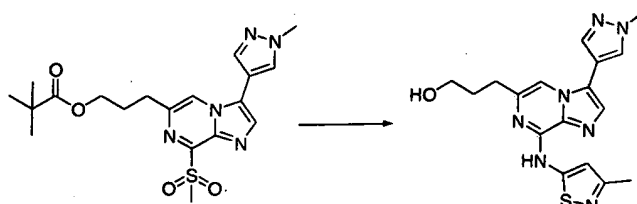
O composto 304 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de acoplamento descrita no EXEMPLO 180. HPLC-MS $t_R = 1,89$ minuto ($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 387,2, observado LCMS m/z 388,2 ($\text{M}+\text{H}$).

15 EXEMPLO 305



O composto 305 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de oxidação descrita no EXEMPLO 181. HPLC-MS $t_R = 1,53$ minuto ($\text{UV}_{254 \text{ nm}}$); Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 419,2, observado LCMS m/z 420,1 ($\text{M}+\text{H}$).

20 EXEMPLO 306



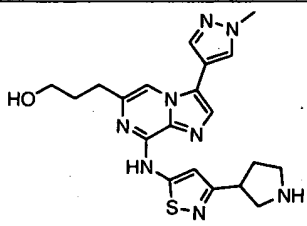
O composto 306 foi preparado empregando-se a condição de aminação descrita no EXEMPLO 182 e desproteção do grupo butilóxi carbo-

5 LCMS m/z 370,1 (M+H).

EXEMPLO 307

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 306 partindo do composto 305, composto fornecido na Coluna 2 da Tabela 29 pode ser preparado.

10 **TABELA 29**

Exemplo	Coluna 2	Exata massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
307		424,2	425,1	0,85

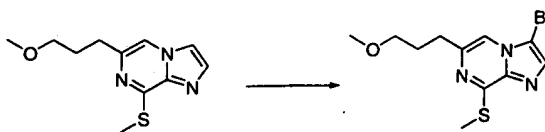
EXEMPLO 308



O composto 308 foi sintetizado empregando-se a mesma condição como descrito no EXEMPLO preparativo 186. HPLC-MS t_R = 1,03 minuto (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula C₁₁H₁₅N₃OS 237,1, observado

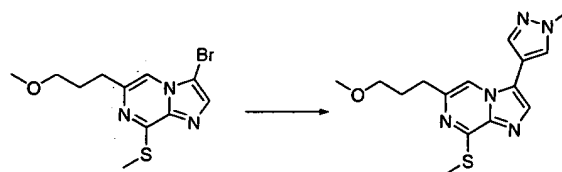
15 LCMS m/z 238,1 (M+H).

EXEMPLO 309



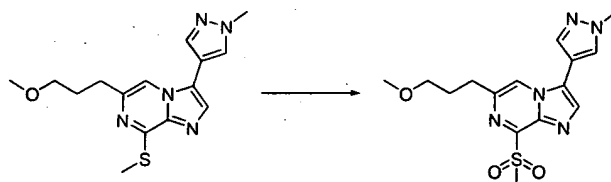
O composto 309 foi preparado empregando-se a condição de brominação descrita no EXEMPLO 187. HPLC-MS t_R = 2,33 minutos (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula C₁₁H₁₄BrN₃OS 315,0, observado LCMS

20 m/z 316,0 (M+H).

EXEMPLO 310

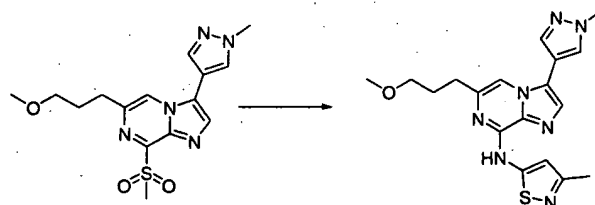
O composto 310 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de acoplamento descrita no EXEMPLO 188. HPLC-MS t_R = 1,43 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₅H₁₉N₅OS 317,1, observado

5 LCMS m/z 318,1 (M+H).

EXEMPLO 311

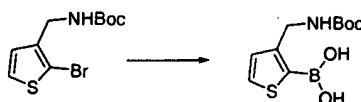
O composto 311 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de oxidação descrita no EXEMPLO 189. HPLC-MS t_R = 1,06 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₅H₁₉N₅O₃S 349,1, observado

10 LCMS m/z 350,2 (M+H).

EXEMPLO 312

O composto 312 foi preparado empregando-se a condição de aminação descritas no EXEMPLO 190. HPLC-MS t_R = 1,26 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₁N₇OS 383,2, observado LCMS

15 m/z 384,1 (M+H).

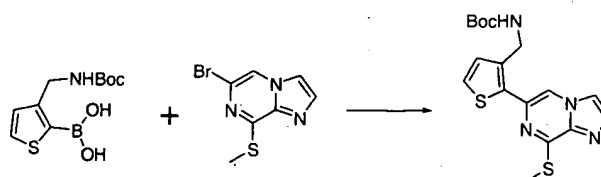
EXEMPLO 313

O composto 313 (596 mg, 2,0 mmol) foi dissolvido em THF (20 mL) e resfriado a -78°C. n-BuLi (1,6 ml, 2,5 M em hexano, 4,0 mmols) foi adicionado gota a gota e a mistura resultante foi agitada a -78°C durante 30 minutos. Borato de Triisopropilaa (752 mg, 4,0 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 30 minutos a -78°C, em seguida aquecida à tem-

20

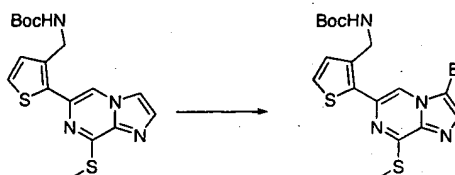
peratura ambiente vagarosamente. 1N de HCl (10 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. Os orgânicos foram secados sobre Na₂SO₄ e concentrados. O Produto 2 bruto foi empregado na etapa seguinte sem outra purificação. HPLC-MS t_R = 1,49 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₀H₁₆NO₄S 257,1, observado LCMS m/z 202,1 (M+H – t-Bu).

EXEMPLO 314



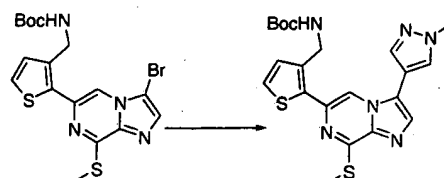
O composto 314 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de acoplamento descrita no EXEMPLO 178. HPLC-MS t_R = 1,89 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₇H₂₀N₄O₂S₂ 376,1, observado LCMS m/z 377,1 (M+H).

EXEMPLO 315



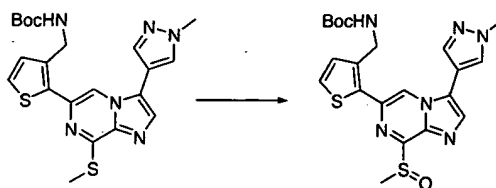
O composto 315 foi preparado empregando-se a condição de brominação descrita no EXEMPLO 179. HPLC-MS t_R = 2,20 minutos (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₇H₁₉BrN₄O₂S₂ 454,0, observado LCMS m/z 455,0 (M+H).

EXEMPLO 316



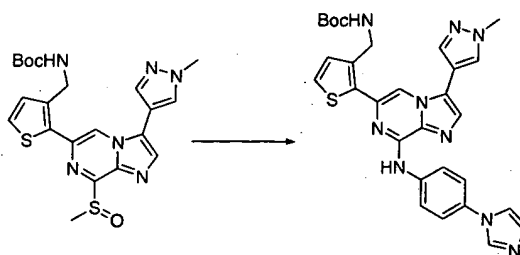
O composto 316 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de acoplamento descrita no EXEMPLO 180. HPLC-MS t_R = 1,96 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₁H₂₄N₆O₂S₂ 456,1, observado LCMS m/z 427,1 (M+H).

EXEMPLO 317



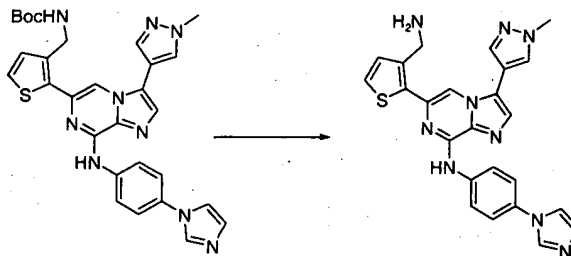
O composto 317 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de oxidação descrita no EXEMPLO 201. HPLC-MS t_R = 1,54 minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{21}H_{24}N_6O_3S_2$ 472,1, observado LCMS m/z 473,1 (M+H).

5 EXEMPLO 318



O composto 318 foi preparado empregando-se a condição de aaminação descrita no EXEMPLO 202. HPLC-MS t_R = 1,44 minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{29}H_{29}N_9O_2S$ 567,2, observado LCMS m/z 568,3 (M+H).

10 EXEMPLO 319

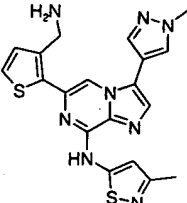


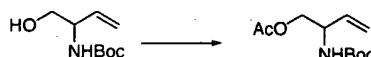
O composto 319 foi sintetizado empregando-se a condição de desproteção descrita no EXEMPLO 203. HPLC-MS t_R = 0,87 minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $C_{24}H_{21}N_9S$ 467,2, observado LCMS m/z 468,1 (M+H).

15 EXEMPLO 320

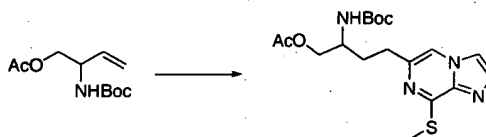
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 318 e 319 partindo do composto 317, o composto fornecido na Coluna 2 da Tabela 30 pode ser preparado.

TABELA 30

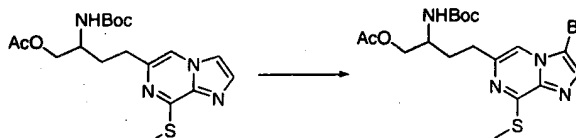
Exemplo	Coluna 2	Exata massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
320		422,1	423,1	0,98

EXEMPLO 321

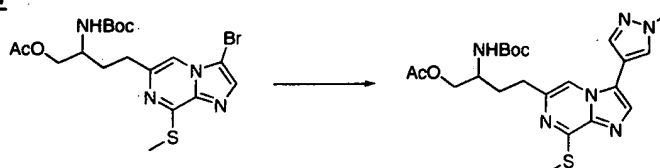
O composto 321 foi sintetizado empregando-se a mesma condição descrita no EXEMPLO 302. RMN (CDCl₃, ppm): 5,69 (m, 1H), 5,25 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

EXEMPLO 322

O composto 322 foi sintetizado com o mesmo procedimento empregado no EXEMPLO 178. HPLC-MS t_R = 1,62 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₆N₄O₄S 394,2, observado LCMS m/z 395,1 (M+H).

EXEMPLO 323

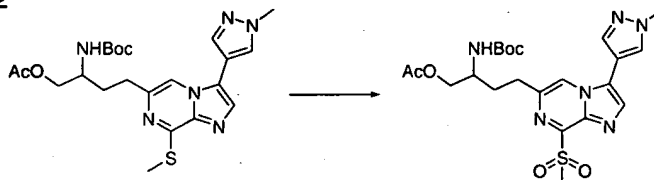
O composto 323 foi preparado empregando-se a condição de brominação descrita no EXEMPLO 179. HPLC-MS t_R = 1,97 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₅BrN₄O₄S 472,1, observado LCMS m/z 473,0 (M+H).

EXEMPLO 324

O composto 324 foi sintetizado empregando-se a mesma condi-

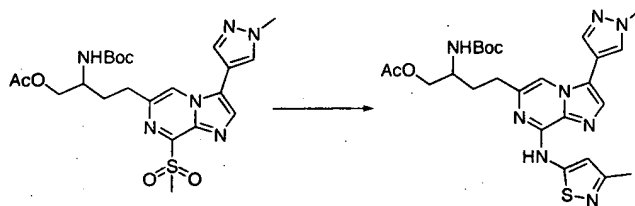
ção de acoplamento descrita no EXEMPLO 180. HPLC-MS t_R = 1,70 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₂H₃₀N₆O₄S 474,2, observado LCMS m/z 475,1 (M+H).

EXEMPLO 325



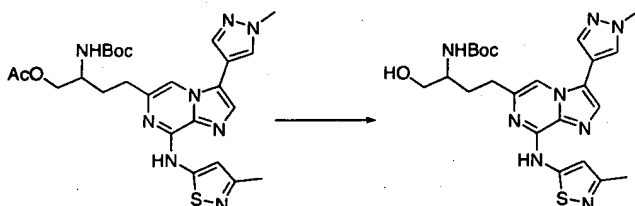
- 5 O composto 325 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de oxidação descrita no EXEMPLO 181. HPLC-MS t_R = 1,41 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₂H₃₀N₆O₆S 506,2, observado LCMS m/z 507,1 (M+H).

EXEMPLO 326

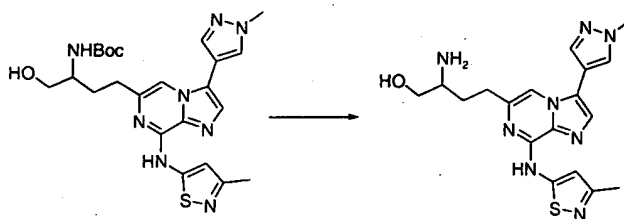


- 10 O composto 326 foi preparado empregando-se a condição de aminação descritas no EXEMPLO 182. HPLC-MS t_R = 1,52 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₅H₃₂N₈O₄S 540,2, observado LCMS m/z 541,2 (M+H).

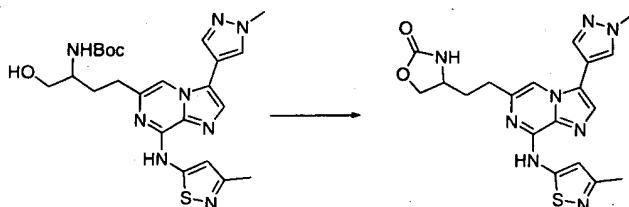
EXEMPLO 327



- 15 O composto 326 (150 mg) foi dissolvido na mistura de THF (10 mL) e metanol (5 mL). LiOH (1N, 4 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a 50°C durante 2 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada seguido por absorção com EtOAc. Os orgânicos foram lavados com água, salmoura e secados sobre Na₂SO₄. Após a concentração, o produto bruto 327 (122 mg) foi empregado na etapa seguinte sem outra purificação. HPLC-MS t_R = 1,29 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₃H₃₀N₈O₃S 498,2, observado LCMS m/z 499,1 (M+H).
- 20

EXEMPLO 328

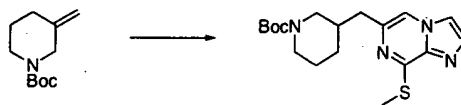
O composto 328 foi sintetizado empregando-se a condição de desproteção descrita no EXEMPLO 183. HPLC-MS t_R = 0,80 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₂N₈OS 398,2, observado LCMS m/z 399,0 (M+H).

EXEMPLO 329

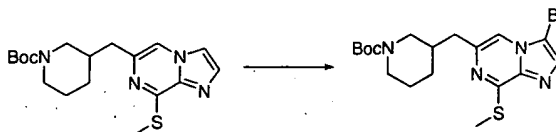
O composto 328 (25 mg) foi dissolvido em DMF (5 mL) e NaH (8 mg, 0,2 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e saciada com NH₄Cl (sat. aq.) extraída com EtOAc. Após a concentração, o produto bruto foi purificado por HPLC fornecendo o composto 329. HPLC-MS t_R = 1,05 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₉H₂₀N₈O₂S 424,1, observado LCMS m/z 425,1 (M+H).

EXEMPLO 330

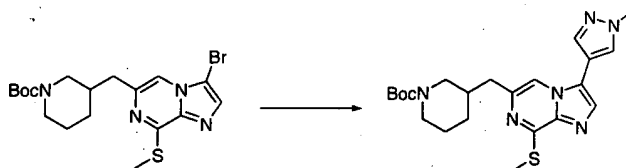
Uma interrupção brusca de brometo de metiltrifenilfosfônio (8,93 g, 25 mmols) em THF (50 mL) foi colocada sob argônio e tratada com *t*-BuOK (25 mL, 1M em THF). A mistura rapidamente tornou-se amarelo-claro e foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Uma solução de 1-Boc-3-piperidona (1,97 g, 10 mmols) em THF (10 mL) foi em seguida adicionada à mistura e agitada durante 3 horas. A mistura foi derramada em água, extraída com éter e secada sobre Na₂SO₄ e concentrada. O material bruto foi purificado por coluna (sílica-gel, 5% de EtOAc em hexano) para fornecer o produto 330 como um óleo (1,51 g).

EXEMPLO 331

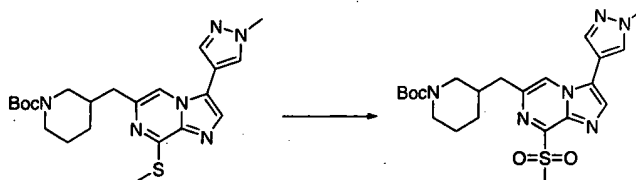
O composto 331 foi sintetizado com o mesmo procedimento empregado no EXEMPLO 178. HPLC-MS t_R = 1,90 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₆N₄O₂S 362,2, observado LCMS m/z 363,3 (M+H).

EXEMPLO 332

O composto 332 foi preparado empregando-se a condição de brominação descrita no EXEMPLO 179. HPLC-MS t_R = 2,31 minutos (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₅BrN₄O₂S 440,1, observado LCMS m/z 441,1 (M+H).

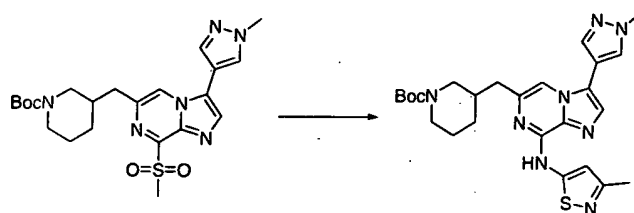
EXEMPLO 333

O composto 333 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de acoplamento descrita no EXEMPLO 180. HPLC-MS t_R = 1,99 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₂H₃₀N₆O₂S 442,2, observado LCMS m/z 443,2 (M+H).

EXEMPLO 334

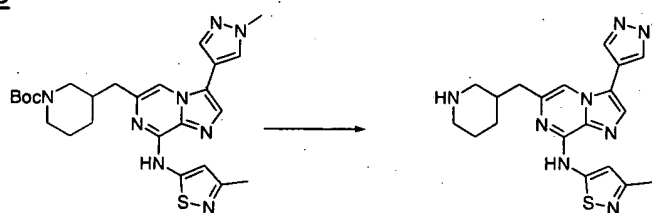
O composto 334 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de oxidação descrita no EXEMPLO 181. HPLC-MS t_R = 1,66 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₂H₃₀N₆O₄S 474,2, observado LCMS m/z 475,1 (M+H).

EXEMPLO 335



O composto 335 foi preparado empregando-se a condição de aminação descrita no EXEMPLO 182. HPLC-MS t_R = 1,58 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula $C_{25}H_{32}N_8O_2S$ 508,2, observado LCMS m/z 509,2 (M+H).

5 EXEMPLO 336



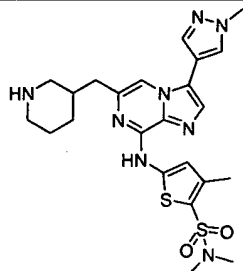
O composto 336 foi sintetizado empregando-se a condição de desproteção descrita no EXEMPLO 183. HPLC-MS t_R = 0,95 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula $C_{20}H_{24}N_8S$ 408,2, observado LCMS m/z 409,1 (M+H).

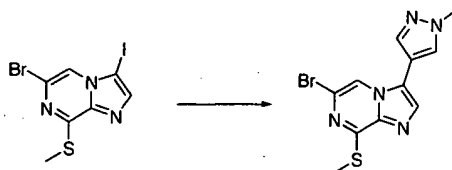
10 EXEMPLO 337

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 335 & 336 partindo de 334 e aminas apropriadas, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 31 podem ser preparados.

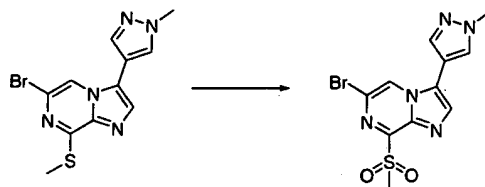
TABELA 31

Exemplo	Coluna 2	Exata massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
337-1		394,2	395,1	0,91
337-2		500,2	501,1	1,25

Exemplo	Coluna 2	Exata massa	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
337-3		514,2	515,2	1,29

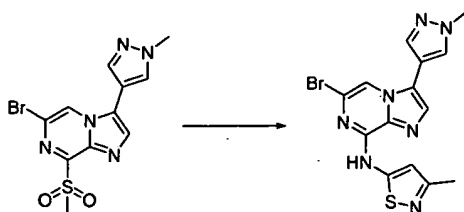
EXEMPLO 338

Sob argônio, ao frasco que foi carregado com o composto de boronato (81 mg, 0,39 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0,039 mmol), e K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), o composto 273 (145 mg, 0,039 mmol) em dioxano (5 mL) foi adicionado. A mistura foi cuidadosamente desgaseificada alternadamente conectando-se o frasco ao vácuo e argônio. A solução resultante foi aquecida até 40°C e agitada durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e o sólido foi removido por filtro através de celite e lavado com um pouco de EtOAc. A concentração para remover o solvente e o resíduo resultante foi purificado com coluna (sílica-gel, EtOAc) fornecendo o produto 338 (98 mg) como sólido. HPLC-MS t_R = 1,50 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₁H₁₀BrN₅S 323,0, observado LCMS m/z 324,0 (M+H).

EXEMPLO 339

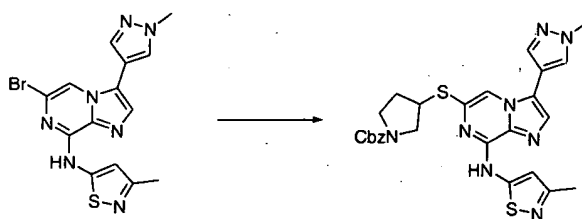
O composto 339 foi sintetizado empregando-se as mesmas condições de oxidação descritas no EXEMPLO 181. HPLC-MS t_R = 1,23 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₁H₁₀BrN₅O₂S 355,0, observado LCMS m/z 356 (M+H).

EXEMPLO 340



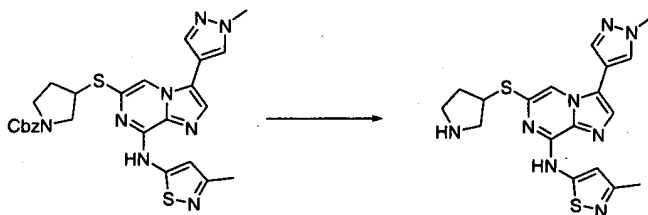
O composto 340 foi preparado empregando-se a condição de aminação descrita no EXEMPLO 182. HPLC-MS t_R = 1,44 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₄H₁₂BrN₇S 389,0, observado LCMS m/z 390,0 (M+H).

5 EXEMPLO 341



Sob argônio, o frascote que foi carregado com o composto 340 (~ 20 mg, 0,05 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol), e *t*-butóxido de sódio (15 mg, 0,15 mmol), tiol (15 mg, 0,06 mmol) em DME (2 mL) foi adicionado. A mistura foi cuidadosamente desgaseificada alternadamente conectando-se o frasco ao vácuo e argônio. A solução resultante foi aquecida até 80°C e agitada durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com NH₄Cl (sat. aq.), água, salmoura, e secada sobre Na₂SO₄. Após a concentração para remover o solvente e o resíduo resultante foi purificado com HPLC fornecendo o produto 341 (98 mg) como sólido. HPLC-MS t_R = 1,63 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₆H₂₆N₈O₂S₂ 546,2, observado LCMS m/z 547,2 (M+H).

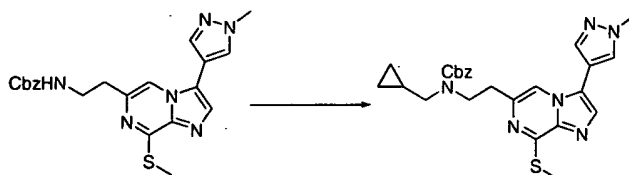
EXEMPLO 342



O composto 342 foi sintetizado empregando-se a condição de desproteção descrita no EXEMPLO 183. HPLC-MS t_R = 0,95 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₀N₈S₂ 412,1, observado LCMS

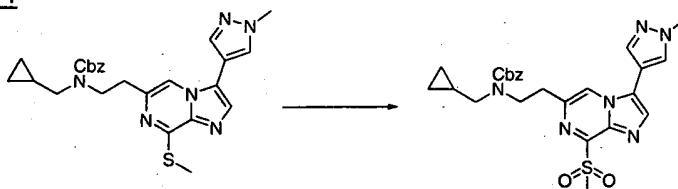
m/z 413,0 (M+H).

EXEMPLO 343



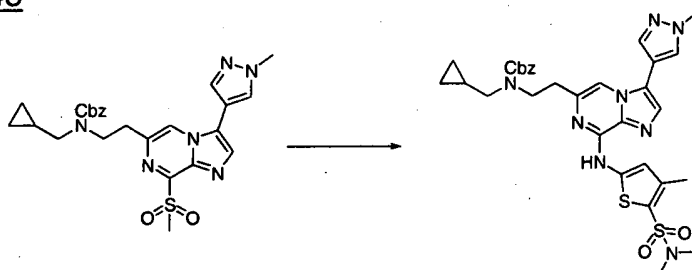
O composto 180 (100 mg) foi dissolvido em DMF (5 ml) e NaH (24 mg, 0,6 mmol) foi adicionado. Após agitar 10 minutos em temperatura ambiente, ciclopropilmetilbrometo (100 mg) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. EtOAc (100 mL) foi adicionado e os orgânicos foram lavados com água, salmoura e secados sobre Na₂SO₄. Após a concentração, o produto bruto foi purificado com coluna (sílica-gel, EtOAc/hexano = 50:50 ~ 100:0) fornecendo o produto 343 (88 mg). HPLC-MS t_R = 1,98 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₅H₂₈N₆O₂S 476,2, observado LCMS m/z 477,1 (M+H).

EXEMPLO 344



O composto 344 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de oxidação descrita no EXEMPLO 181. HPLC-MS t_R = 1,69 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₅H₂₈N₆O₄S 508,2, observado LCMS m/z 509,2 (M+H).

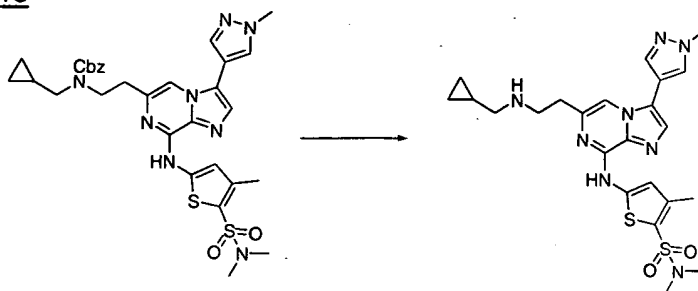
EXEMPLO 345



O composto 345 foi preparado empregando-se a condição de aminação descrita no EXEMPLO 182. HPLC-MS t_R = 2,05 minutos (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₃₁H₃₆N₈O₄S₂ 648,2, observado LCMS

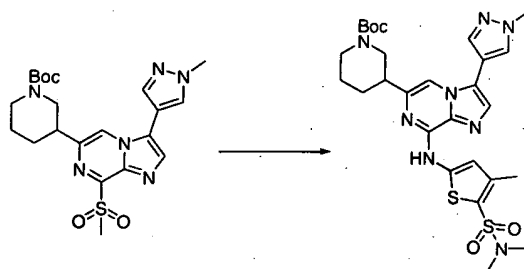
m/z 649,1 (M+H).

EXEMPLO 346



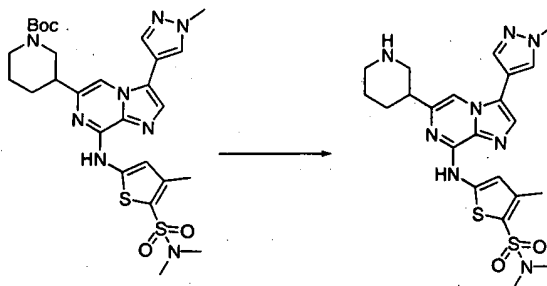
O composto 346 foi sintetizado empregando-se a condição de desproteção descrita no EXEMPLO 183. HPLC-MS t_R = 1,31 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₃H₃₀N₈O₂S₂ 514,2, observado LCMS m/z 515,2 (M+H).

EXEMPLO 347



O composto 347 foi preparado do composto 213 empregando-se a condição de aminação descrita no EXEMPLO 4 parte G. HPLC-MS t_R = 2,00 minutos (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₇H₃₆N₈O₄S₂ 600,2, observado LCMS m/z 601,2 (M+H).

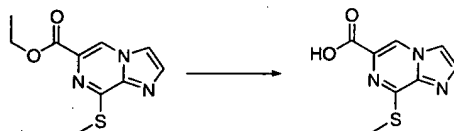
EXEMPLO 348



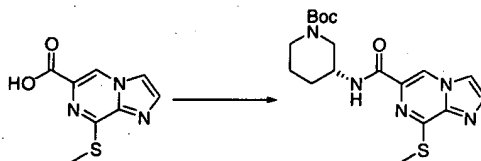
O composto 348 foi sintetizado empregando-se a condição de desproteção descrita no EXEMPLO 215. HPLC-MS t_R = 1,26 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₂H₂₈N₈O₂S₂ 500,2, observado LCMS m/z 501,1 (M+H).

EXEMPLO 349

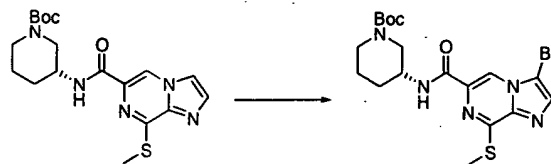
O composto 216 (342 mg, 1,8 mmol) e TMSCl (2,0 g) foi dissolvido em etanol (20 mL). A mistura foi aquecida a 70°C e agitada 2 dias. Após a concentração, o resíduo foi purificado com coluna (sílica-gel, EtO-
 5 AC/hexano = 30:70) fornecendo o produto 349 (280 mg). HPLC-MS t_R = 1,27 minuto (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula C₁₀H₁₁N₃O₂S 237,1, observado LCMS m/z 238,1 (M+H).

EXEMPLO 350

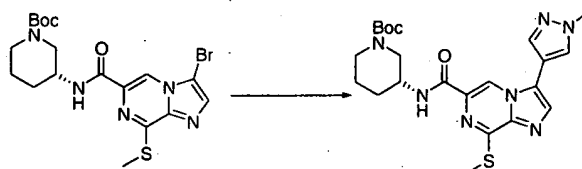
O composto 349 (280 mg, 1,18 mmol) foi dissolvido na mistura
 10 de THF/MeOH (10 mL/10 mL) e LiOH (1N, 5,0 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi absorvido com água (5 mL), e ajustado para pH 5 com 1N de HCl. O sólido foi coletado com filtragem e lavado com água e secado com ar fornecendo o produto 350 (235 mg). HPLC-MS t_R =
 15 0,76 minuto (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula C₈H₇N₃O₂S 209,0, observado LCMS m/z 210,1 (M+H).

EXEMPLO 351

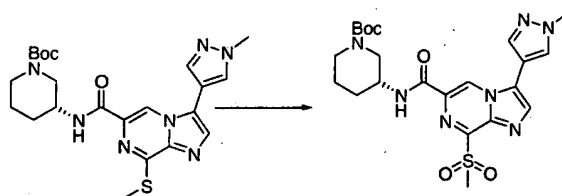
O ácido 350 (42 mg, 0,2 mmol) foi dissolvido em DMF (5 mL) e HATU (76 mg, 0,2 mmol) foi adicionado seguido por DIEA (300 µL) e amina
 20 (40 mg, 0,2 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e diluída com EtOAc. Os orgânicos foram lavados com água, salmoura e secados sobre Na₂SO₄. Após a concentração, o bruto foi purificado com coluna (sílica-gel, EtOAc/hexano = 30/70) para fornecer o produto
 25 351 (62 mg). HPLC-MS t_R = 1,68 minuto (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₅N₅O₃S 391,2, observado LCMS m/z 392,2 (M+H).

EXEMPLO 352

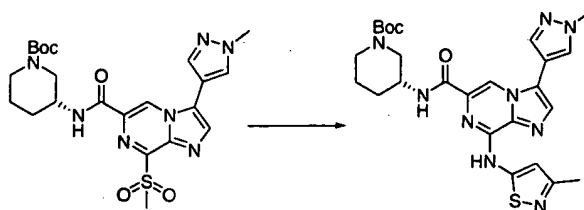
O composto 352 foi preparado empregando-se a condição de brominação descrita no EXEMPLO 179. HPLC-MS t_R = 1,96 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₈H₂₄BrN₅O₃S 469,1, observado LCMS m/z 470,0 (M+H).

EXEMPLO 353

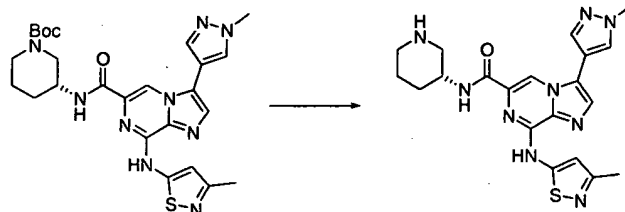
O composto 353 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de acoplamento descrita no EXEMPLO 180. HPLC-MS t_R = 1,75 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₂H₂₉N₇O₃S 471,2, observado LCMS m/z 472,2 (M+H).

EXEMPLO 354

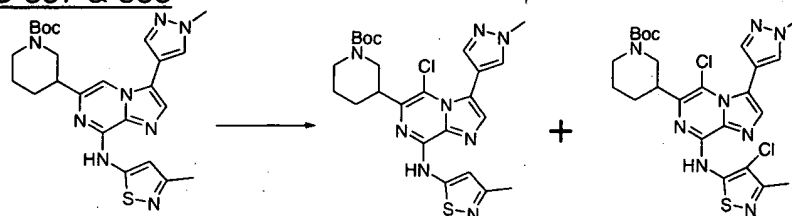
O composto 354 foi sintetizado empregando-se a mesma condição de oxidação descrita no EXEMPLO 181. HPLC-MS t_R = 1,52 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₂H₂₉N₇O₅S, 503,2, observado LCMS m/z 504,2 (M+H).

EXEMPLO 355

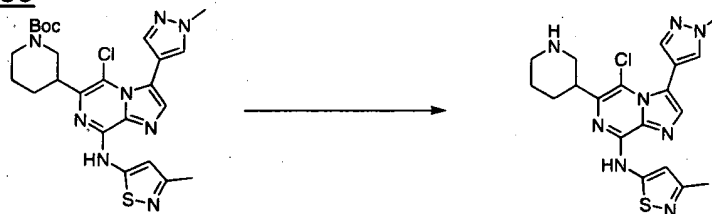
O composto 355 foi preparado empregando-se a condição de aminação descrita no EXEMPLO 182. HPLC-MS t_R = 1,58 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₅H₃₁N₉O₃S 537,2, observado LCMS m/z 538,3 (M+H).

EXEMPLO 356

O composto 356 foi sintetizado empregando-se a condição de desproteção descrita no EXEMPLO 183. HPLC-MS t_R = 0,84 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₀H₂₃N₉OS 437,2, observado LCMS m/z 438,3 (M+H).

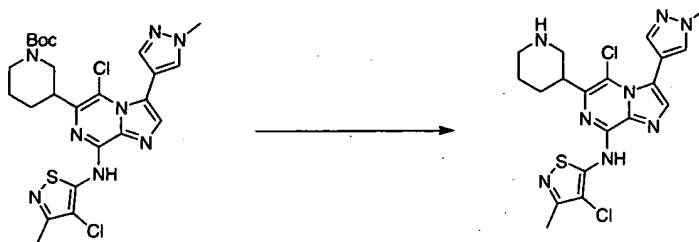
EXEMPLO 357 & 358

O composto 214 foi dissolvido em CHCl₃ (5 mL) e NCS (10 mg) foi adicionado, a mistura foi aquecida a 50°C e agitada durante 2 horas. Após a concentração, o resíduo foi purificado com HPLC fornecendo o produto 357 e 358. Composto 357: HPLC-MS t_R = 2,22 minutos (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₄H₂₉ClN₈O₂S 528,2, observado LCMS m/z 529,2 (M+H). Composto 358: HPLC-MS t_R = 2,38 minutos (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₄H₂₈Cl₂N₈O₂S 562,1; observado LCMS m/z 563,0 (M+H).

EXEMPLO 359

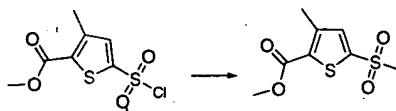
O composto 359 foi sintetizado empregando-se a condição de desproteção descrita no 215, e purificado por HPLC preparativa. HPLC-MS t_R = 1,17 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₁₉H₂₁ClN₈S 428,1, observado LCMS m/z 429,1 (M+H).

EXEMPLO 360



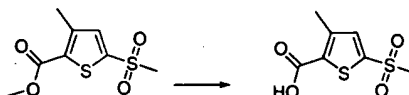
O composto 360 foi sintetizado empregando-se a condição de desproteção descrita no 215 e purificado por HPLC preparativa. Composto 360: HPLC-MS t_R = 1,16 minuto (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula $C_{19}H_{20}Cl_2N_8S$ 462,1, observado LCMS m/z 463,0 (M+H).

5 EXEMPLO 361



Uma solução agitada de éster de metila de ácido 5-clorossulfonil-3-metila-tiofeno-2-carboxílico (0,254 g, 1 mmol) em dioxano (4 mL) em temperatura ambiente é tratada com uma solução de sulfeto de sódio (0,252 g, 2 mmols) e bicarbonato de sódio (0,168 g, 2 mmols) em água (4 mL). A mistura reacional é aquecida a 90°C durante 30 minutos e em seguida deixada resfriar à temperatura ambiente. O solvente é removido em vácuo. O resíduo é dissolvido em DMF (4 mL), iodometano (0,248 g, 2 mmols) é adicionado e agitado durante 1 hora. A mistura reacional é diluída com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. O produto bruto foi purificado sobre coluna de sílica empregando-se solventes de hexano/Etilacetato para produzir o composto 361 (50%).

EXEMPLO 362



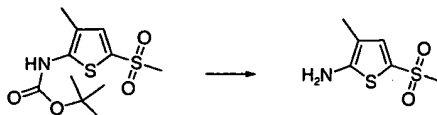
20 Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 117, o composto 362 pode ser preparado.

EXEMPLO 363



Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 118, o composto 363 pode ser preparado.

EXEMPLO 364



- 5 Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 119, o composto 364 pode ser preparado.

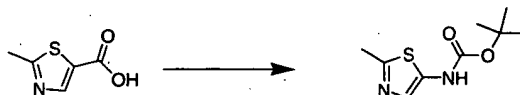
EXEMPLO 365

Essencialmente empregando-se os mesmos procedimentos apresentados no EXEMPLO Preparativo 361 até 364 empregando-se brometo de isopropila, o composto fornecido na coluna 2 é preparado.

10 Tabela 32

EXEMPLO	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z
365			262,04	263,1

EXEMPLO 366



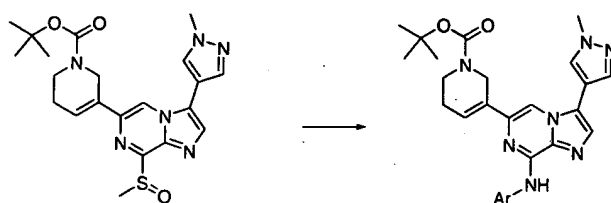
- Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 118, o composto 366 pode ser preparado de ácido 2-metila tiazol-5-carboxílico HPLC-MS $t_R = 2,5$ minutos (UV $_{254nm}$). Massa calculada para a fórmula $C_9H_{14}N_2O_2S$, $M+214,20$, observado LC/MS m/z 215,30(M+H).

EXEMPLO 367



- Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 119, o composto 367 pode ser preparado de 366. HPLC-MS $t_R = 1,25$ minuto (UV $_{254nm}$). Massa calculada para a fórmula $C_4H_6N_2S$, $M+114,20$, observado LC/MS m/z 115,30 (M+H).

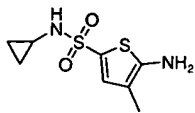
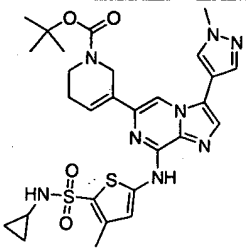
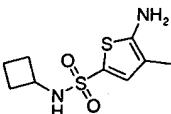
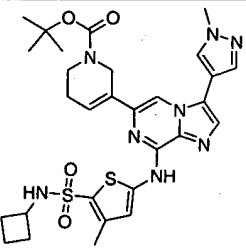
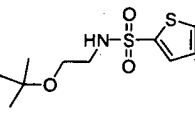
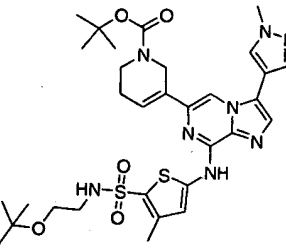
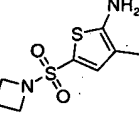
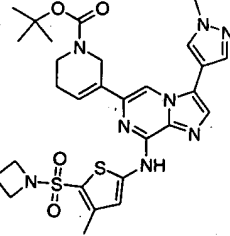
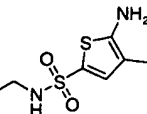
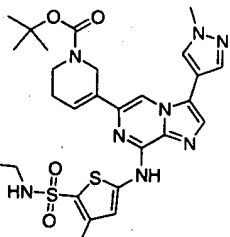
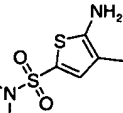
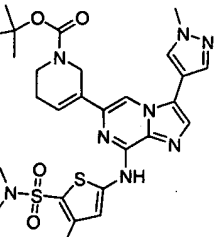
EXEMPLO 368

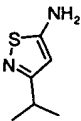
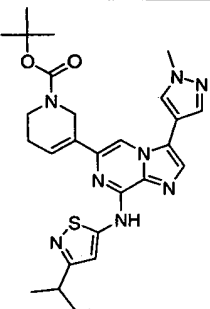
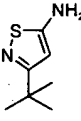
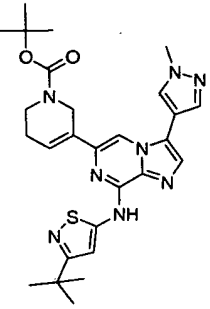
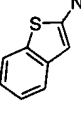
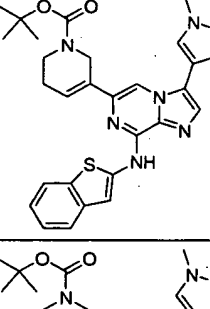
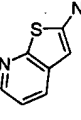
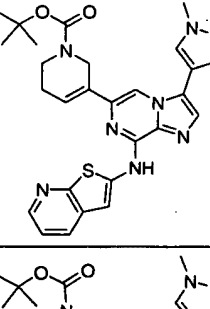
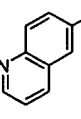
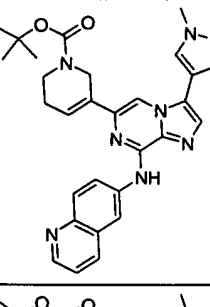
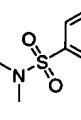
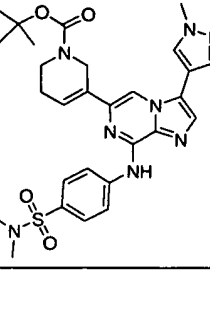


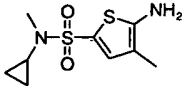
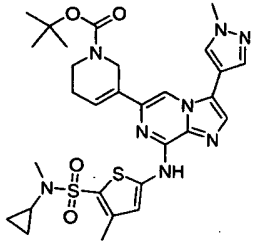
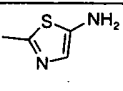
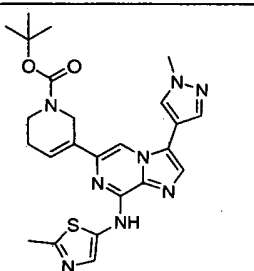
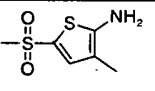
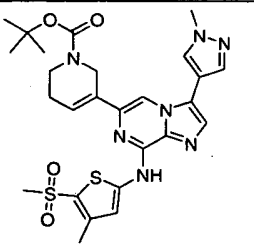
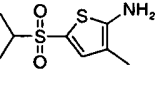
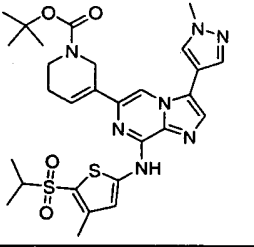
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 182, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 33 são preparados do composto 201 e as amins listadas na coluna 1, Tabela 33.

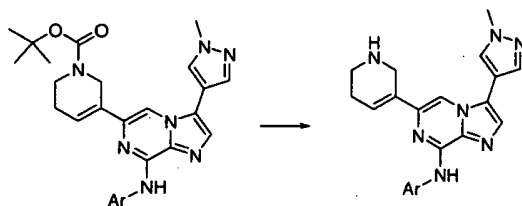
Tabela 33

Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
368-1			626,25	627,35	5,95
368-2			640,23	641,34	5,43
368-3			624,23	625,37	5,71
368-4			624,23	625,37	5,59

Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
368-5			610,21	611,32	5,37
368-6			624,23	625,40	5,56
368-7			670,27	671,42	5,76
368-8			610,21	611,32	5,20
368-9			598,21	599,34	5,27
368-10			598,21	599,27	5,48

Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
368- 11			520,24	521,33	5,27
368- 12			534,25	535,2	5,28
368- 13			527,21	528,26	6,21
368- 14			528,21	529,22	5,10
368- 15			522,25	523,39	4,30
368- 16			578,24	579,31	5,16

Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
368- 17			624,23	625,2	5,6
368- 18			492,21	493,40	4,50
368- 19			569,19	570,34	5,07
368- 20			597,22	598,41	5,49

EXEMPLO 369

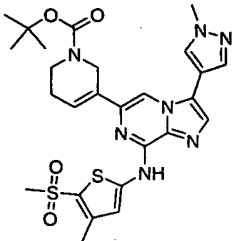
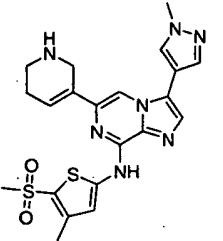
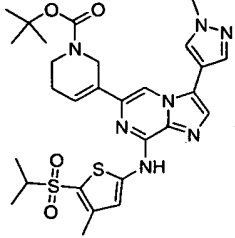
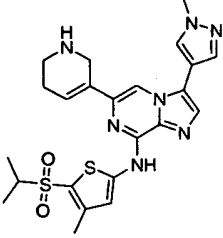
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 203, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 34 são preparados dos compostos na coluna 1, Tabela 4.

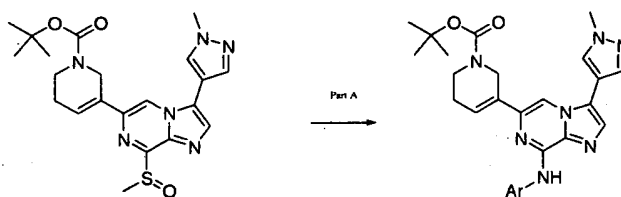
Tabela 34

Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
369-1			526,19	527,2	3,494
369-2			540,17	541,2	1,099
369-3			524,18	525,1	1,18
369-4			524,18	525,1	1,147
369-5			510,16	511,1	1,094
369-6			524,18	525,3	3,46

Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
369-7			514,16	515,2	2,81
369-8			510,16	511	1,190
369-9			498,16	499,3	3,16
369-10			498,16	499,1	1,14
369-11			420,18	421,25	2,99
369-12			434,20	435,1	1,12

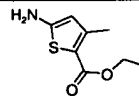
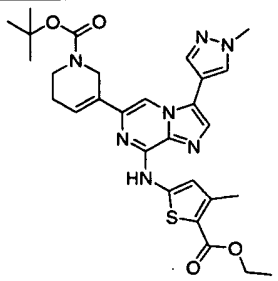
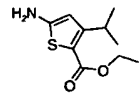
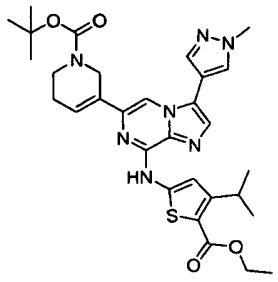
Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
369- 13			427,16	428,1	1,232
369- 14			428,16	428,1	1,1
369- 15			422,20	423,1	0,83
369- 16			478,19	479,2	2,99
369- 17			524,18	525,1	3,62
369- 18			392,15	393,2	1,30

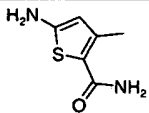
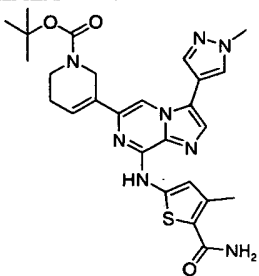
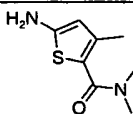
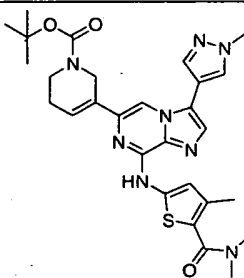
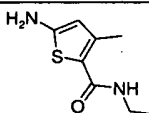
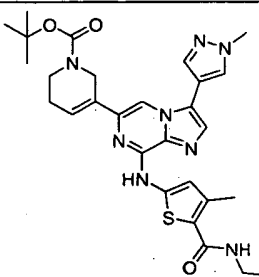
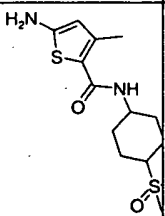
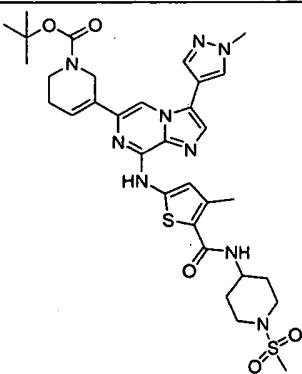
Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
369- 19			469,19	470,2	2,99
369- 20			497,17	498,1	1,12

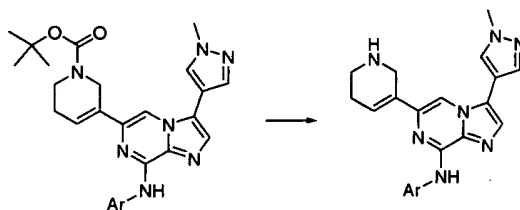
EXEMPLO 370

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 182, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 35 são preparados do composto 201 e aminas listadas na coluna 1, Tabela-35.

5 Tabela- 35

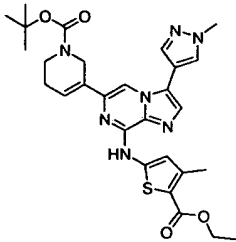
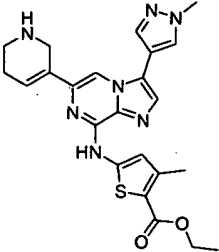
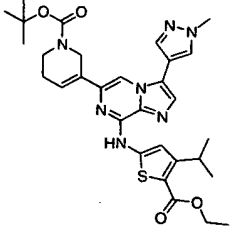
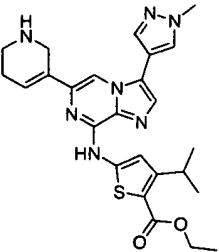
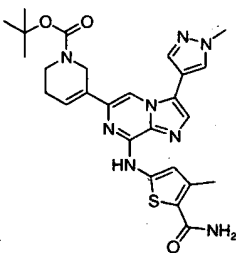
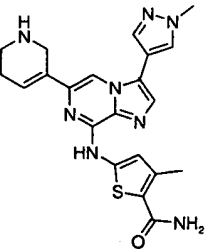
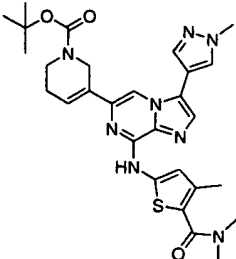
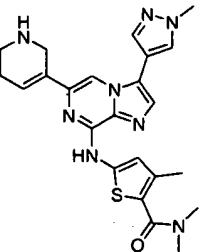
EXEM- PLO	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
370-1			463,18	464,30	3,50
370-2			491,2	492,3	1,37

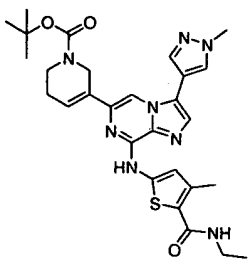
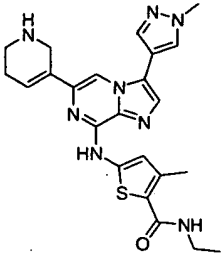
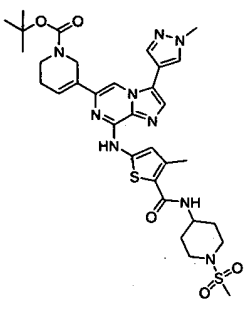
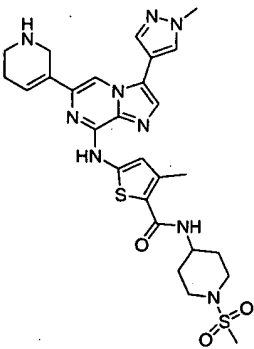
EXEM- PLO	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
370-3			434,16	435,25	2,50
370-4			462,20	463,30	2,80
370-5			462,2	463,3	3,03
370-6			595,2	596,3	3,09

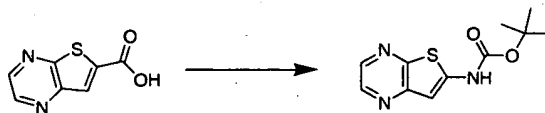
EXEMPLO 371

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 203, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 36 são preparados dos compostos na coluna 1,

Tabela- 36

EXEM PLO	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
371-1			363,18	364,30	2,50
371-2			391,2	392,3	1,37
371-3			334,16	335,25	1,50
371-4			362,20	363,30	1,80

EXEMPLO	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
371-5			362,2	363,3	2,03
371-6			495,2	496,3	2,09

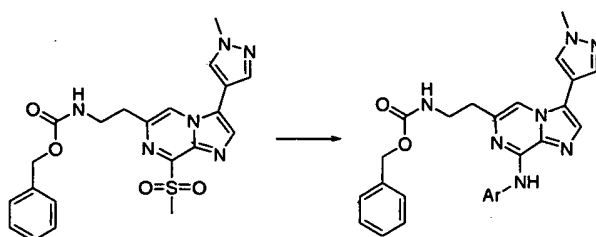
EXEMPLO 372

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no Preparativo 118, o composto 372 pode ser preparado de ácido tieno{2,3-b} pirazina-6-carboxílico. Composto 372: HPLC-MS t_R = 2,5 minutos (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₁₁H₁₃N₃O₂S, M+251,2018, observado LC/MS m/z 252,30 (M+H).

EXEMPLO 373

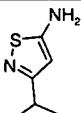
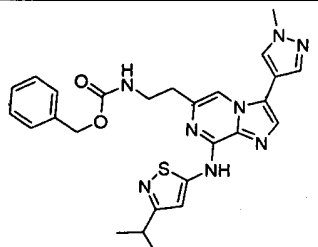
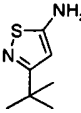
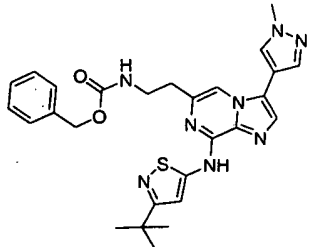
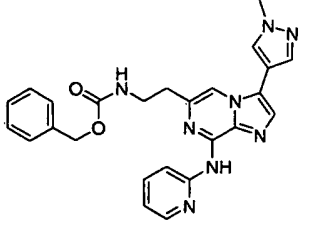
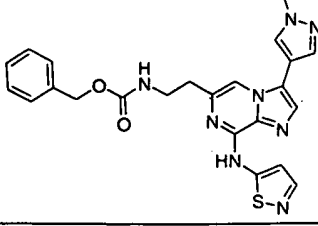
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no Preparativo 118, o composto 372 pode ser preparado de 371: HPLC-MS t_R = 1,5 minuto (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₆H₅N₃S, M+151,2018, observado LC/MS m/z 152,30 (M+H).

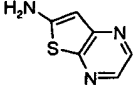
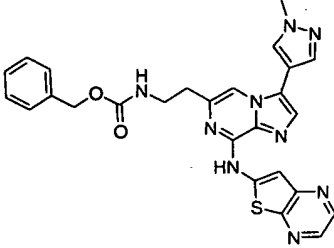
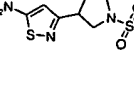
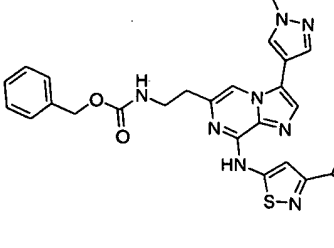
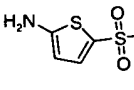
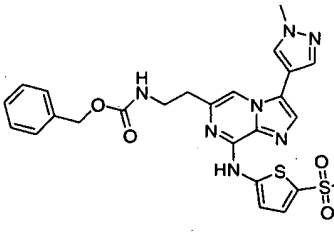
EXEMPLO 374

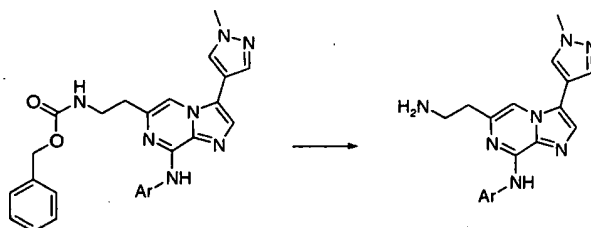


Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 182, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 37 são preparados do composto 181 e as aminas listadas na coluna 1, Tabela 37.

Tabela 37

Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
374-1			516,21	517,2	3,87
374-2			530,22	531,1	1,836
374-3			468,20	469,1	1,149
374-4			474,16	475,3	4,20

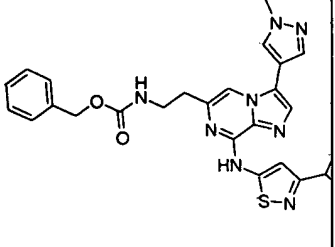
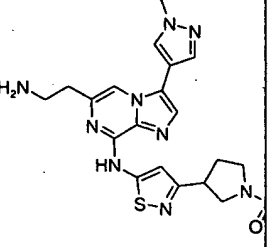
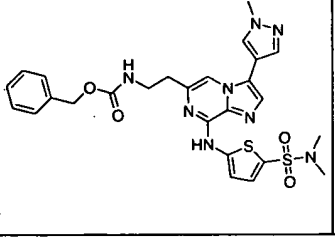
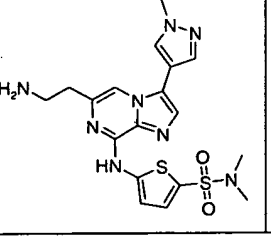
Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
374-5			525,17	528,30	5,60
374-6			621,19	622,30	5,50
374-7			580,17	581,25	4,30

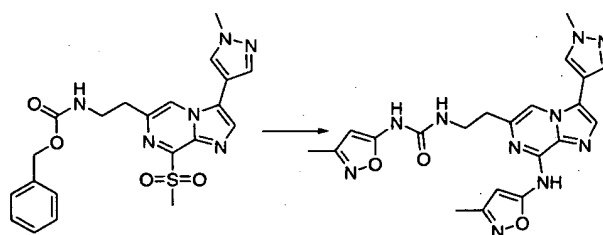
EXEMPLO 375

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 183, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 38 são preparados do compostos da coluna 1, Tabela 38.

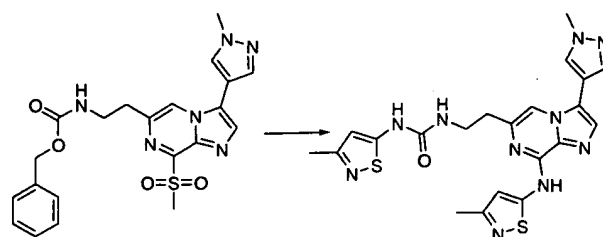
Tabela 38

EXEMPL O	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
375-1			382,17	383,26	2,66
375-2			396,18	397,24	2,93
375-3			334,17	335,28	1,76
375-4			340,12	341,20	2,01
375-5			391,13	392,20	2,20

EXEMPLO	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
375-6			487	488	2,59
375-7			446	447	1,14

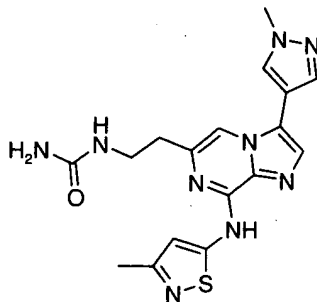
EXEMPLO 376

Uma solução de isoxazol (2 equivalentes) em DMSO (1 mL) foi tratada com NaH (60% de dispersão em óleo, 2 equivalentes) durante 15 minutos em temperatura ambiente. O composto 181 (1 equivalente) foi em seguida adicionado a esta solução em temperatura ambiente e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora tempo no qual a análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi diluída com cloreto de amônio saturado (0,5 mL) e acetonitrila (0,5 mL). A purificação por Prep-LC e a conversão a um sal clorídrico forneceu o composto 376. HPLC-MS t_R = 3,33 minutos. (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₂₁H₂₂N₁₀O₃ 462,187, observado LC/MS m/z 463,24 (M+H).

EXEMPLO 377

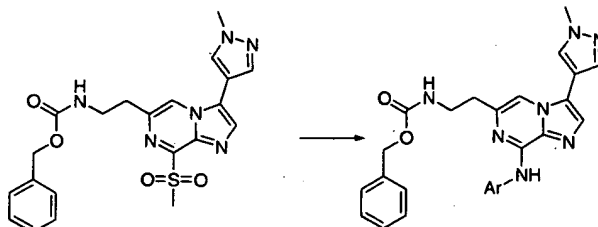
Uma solução da isotiazol (2 equivalentes) em DMSO (1 mL) foi tratada com NaH (60% de dispersão em óleo, 2 equivalentes) durante 15 minutos em temperatura ambiente. O composto 181 (1 equivalente) foi em seguida adicionado a esta solução em temperatura ambiente e a solução
 5 resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora tempo no qual a análise de LC-MS indicou que a reação foi concluída. A mistura reacional foi diluída com cloreto de amônio saturado (0,5 mL) e acetonitrila (0,5 mL). A purificação por Prep-LC e a conversão a um sal clorídrico forneceu o composto 377. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (bs, 1H), 8,42 (s, 1H),
 10 7,96 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (bs, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,6 (q, 3H), 3,95 (t, 2H), 1,31 (s, 9H) e 1,22 (s, 9H). HPLC-MS t_R = 3,76 minutos (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₂₇H₃₄N₁₀O₂S 578,2, observado LC/MS m/z 579,2 (M+H).

EXEMPLO 378



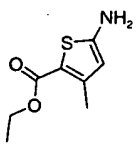
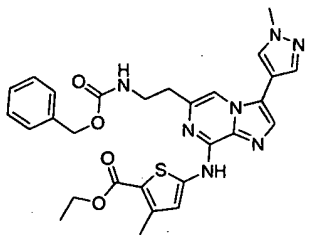
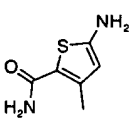
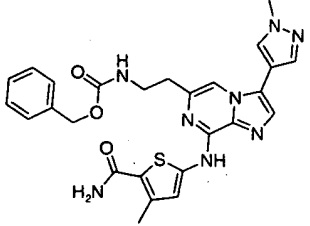
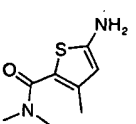
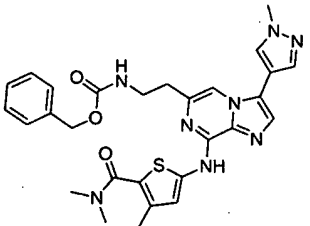
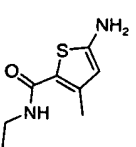
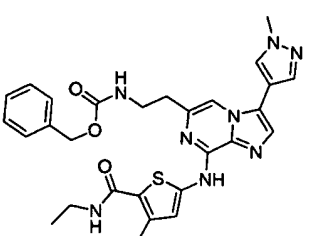
15 Essencialmente seguindo-se os procedimentos experimentais seguidos nos EXEMPLOS 376 & 377, o composto 378 pode ser preparado HPLC-MS t_R = 2,15 minutos (UV_{254nm}). Massa calculada para a fórmula C₁₇H₁₉N₉O₂S 397,14, observado LC/MS m/z 398,20 (M+H).

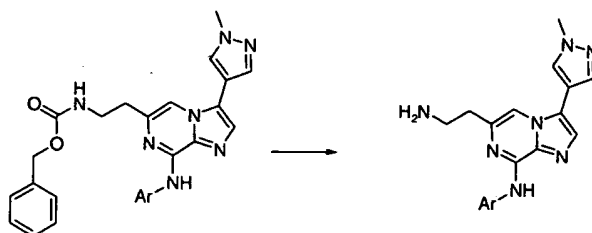
EXEMPLO 379



20 Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 182, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela-39 são preparados do composto 181 e as amins listadas na coluna 1, Tabela-39.

Tabela-39

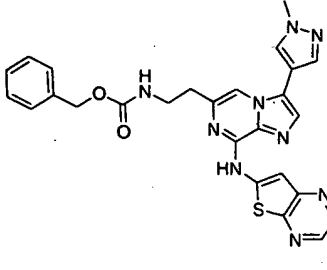
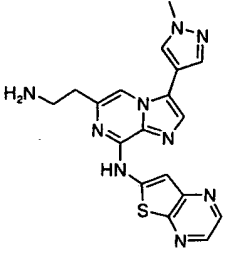
Exem- plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
379-1			559,20	560,30	4,55
379-2			530,18	531,20	3,80
379-3			558,22	559,35	3,95
379-4			558,22	559,35	3,95

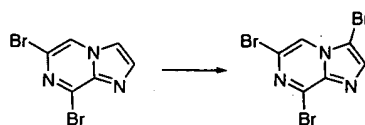
EXEMPLO 380

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 183, os compostos fornecidos na Coluna 2 da Tabela 40 são preparados do compostos da coluna 1, Tabela 40.

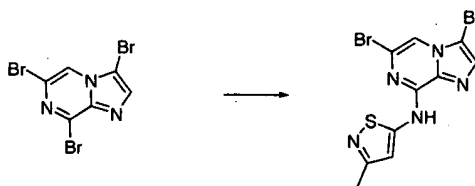
5 Tabela 40

E- xempl o	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	H- PLC MS t _R
380-1			425,16	426,25	3,55
380-2			396,15	397,25	2,95
380-3			424,18	425,30	3,10
380-4			424,18	425,30	3,20

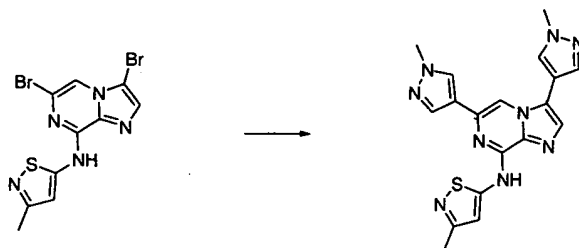
E- xempl o	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	H- PLC MS t _R
380-5			391,13	392,20	2,20

EXEMPLO 381

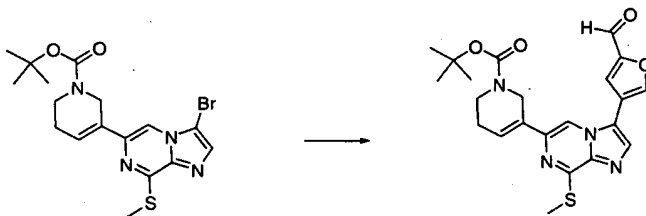
NBS (0,176g, 1,0 mmol) foi adicionado a uma solução do composto 176 (0,278 g, 1,0 mmol) em DCM (10 mL), em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante uma hora e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (30 mL, 2x), salmoura e secado sobre Na₂SO₄. Após concentrar, o produto bruto 381 foi empregado na etapa seguinte diretamente sem outra purificação. HPLC-MS t_R = 1,54 minuto (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula C₆H₂Br₃N₃, 352,78; observado MH⁺ (LCMS) 353,8 (m/z).

10 EXEMPLO 382

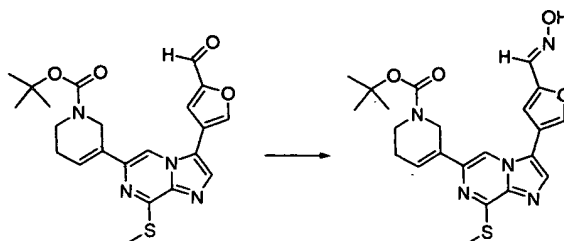
Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 182, o composto 382 é preparado do composto 381. HPLC-MS t_R = 1,73 minuto (UV_{254 nm}); Massa calculada para a fórmula C₆H₂Br₃N₃, 386,88; observado MH⁺ (LCMS) 388,0 (m/z).

EXEMPLO 383

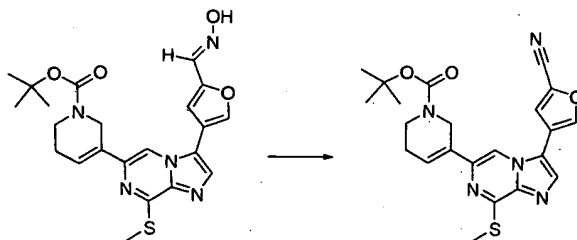
1-Metila-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)-1H-Pirazol
(0,208 g, 1,0 mmol), foi misturado com Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 0,06 mmol),
K₃PO₄(0,848 g, 4 mmols), e o produto do EXEMPLO 382 (0,195 g, 0,50
5 mmol) em dioxano (5 mL) foi adicionado. A mistura foi cuidadosamente des-
gaseificada e mantida sob manta de argônio. A solução resultante foi aque-
cida a 80°C e agitada durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente
a mistura foi diluída com EtOAc (50 mL). O sólido foi removido por filtragem
através de celite e lavado com EtOAc. O solvente foi removido sob pressão
10 reduzida. A purificação por Prep-LC e a conversão a um sal clorídrico forne-
ceu o composto 383: HPLC-MS t_R = 3,08 minutos (UV₂₅₄ nm); Massa calcula-
da para a fórmula C₁₈H₁₇N₉S, 391,13; observado MH⁺(LCMS) 392,22 (m/z).

EXEMPLO 384

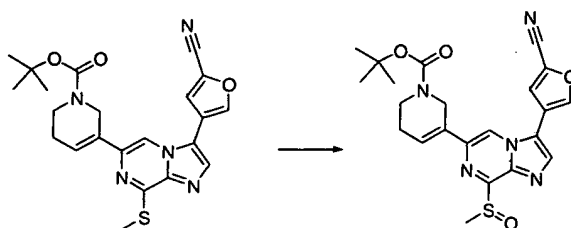
O composto 199 (0,433 g, 1,021 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-
15 {1,3-2}dioxaboralan-2il)furan-2carboxaldeído (0,339 g, 1,52 mmol), Pd-
Cl₂dppf.CH₂Cl₂ (0,081 g, 0,12 mmol), e K₃PO₄ (0,865 g, 4,0 mmols) em 1,2-
dimetoxietano (10 mL) e H₂O (2 mL) foi estimulado com Ar e refluxado du-
rante 2 horas. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por
cromatografia de coluna sobre sílica-gel com 2:1 hexano/EtOAc como eluen-
20 te para obter o Produto 384 (0,181 g,). HPLC-MS t_R = 2,04 minutos (UV₂₅₄
nm); Massa calculada para a fórmula C₂₂H₂₄N₄O₄S, 440,12; observado
MH⁺(LCMS) 441,1 (m/z).

EXEMPLO 385

O Produto do EXEMPLO preparativo 384 (0,181 g, 0,41 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) e MeOH (1 mL) foi adicionado $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,043 g, 0,616 mmol), e trietilamina (1,2 mL) e agitado em um frasco fechado a 25°C durante 4 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel com 2:1 hexano/EtOAc como eluente para obter o Produto 385 puro (0,120 g.). HPLC-MS $t_R = 1,968$ minuto (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 455,16; observado $\text{MH}^+(\text{LCMS})$ 456,1 (m/z).

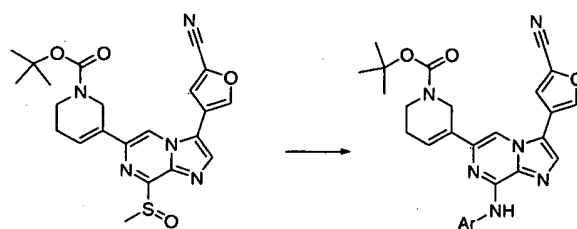
EXEMPLO 386

Ao composto 385 (0,120 G, 0,263 mmol) e trietilamina (1,1 mL) em diclorometano (5 mL) foi adicionado anidrido trifluoroacético (0,036 mL, 0,258 mmol) foi adicionado a 0°C sob argônio. A mistura foi agitada durante 2 horas, em seguida ela foi derramada em solução de NaHCO_3 aquosa saturada (50 mL), extraída com CH_2Cl_2 (3x40 mL), secada sobre Na_2SO_4 , e filtrada. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com 50:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluente para obter o produto puro 386 (0,083 g). HPLC-MS $t_R = 2,181$ minutos (UV_{254} nm); Massa calculada para a fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 437,15; observado $\text{MH}^+(\text{LCMS})$ 438,1 (m/z).

EXEMPLO 387

A mistura do composto do EXEMPLO preparativo 386 (0,083 g, 0,183 mmol) e *m*-CPBA (31 mg, 77%) em DCM (5 mL) foi agitada a 0°C durante 30 minutos e em seguida diluída com EtOAc (100 mL). Os orgânicos foram lavados com NaHCO₃ aquoso saturado (10 mL, 2x), salmoura, e secados sobre Na₂SO₄. Após a concentração o produto bruto o qual foi empregado na etapa seguinte diretamente sem outra purificação. HPLC-MS *t_R* = 1,72 minuto (UV₂₅₄ nm); Massa calculada para a fórmula C₂₂H₂₃N₅O₄S, 453,15; observado MH⁺ (LCMS) 454,1 (m/z).

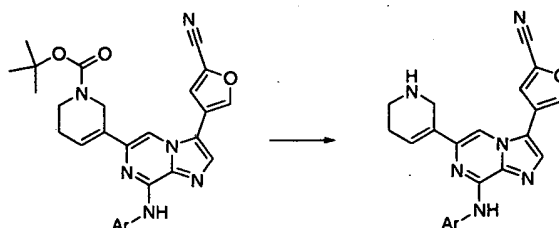
EXEMPLO 388



Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 182, os compostos 388 fornecidos na Coluna 2, Tabela 42 são preparados do composto do EXEMPLO preparativo 387 e as aminas listadas na coluna 1, Tabela 42

Tabela 41

Exemplo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS <i>t_R</i>
388-1			503,17	504,2	2,07
388-2			637,12	638,2	2,349

EXEMPLO 389

Essencialmente o mesmo procedimento fornecido no EXEMPLO preparativo 183, série compostos 389 fornecida na coluna 2 da Tabela 43 são preparados dos compostos da coluna 1, Tabela 43.

5 **Tabela 42**

Exem plo	Coluna 1	Coluna 2	PM	LCMS MH ⁺ m/z	H- PLC MS t _R
389-1			403,17	404,2	2,04
389-2			537,12	538,2	3,81

ENSAIOS:**Ensaio de Enzima Aurora**

Um ensaio in vitro foi desenvolvido o qual utiliza Aurora A ou Aurora B recombinante como uma fonte de enzima e um peptídeo com base em PKA como o substrato.

Ensaio Aurora A:

Os ensaios de cinase Aurora A foram realizados em placas de 384 cavidades de ligação de proteína baixa (Corning Inc). Todos os reagentes foram descongelados em gelo. Os compostos foram diluídos em 100% de DMSO para concentrações desejáveis. Cada reação consistiu de 8 nM de

enzima (Aurora A, Upstate cat#14-511), 100 nM de Tamra-PKAtide (Molecular Devices, 5TAMRA-GRTGRRNSICOOH), 25 μ M de ATP (Roche), 1 mM de DTT (Pierce), e tampão de cinase (10 mM de Tris, 10 mM de $MgCl_2$, 0,01% de Tween 20). Para cada reação, 14 μ l contendo TAMRA-PKAtide, ATP, DTT e tampão de cinase foram combinados com 1 μ l de composto diluído. A reação de cinase foi iniciada pela adição de 5 μ l de enzima diluída. A reação foi deixada executar durante 2 horas em temperatura ambiente. A reação foi interrompida adicionando-se 60 μ l de contas de IMAP (1:400 contas em progressivo (94,7% de tampão A: 5,3% de tampão B) 1X de tampão, 24 mM de NaCl). Após 2 horas adicionais, a polarização fluorescente foi avaliada empregando-se um Analyst AD (Molecular devices).

Ensaio Aurora B:

Os ensaios de cinase Aurora A foram realizados em placas de 384 cavidades de ligação de proteína baixa (Corning Inc). Todos os reagentes foram descongelados em gelo. Os compostos foram diluídos em 100% de DMSO para concentrações desejáveis. Cada reação consistiu de 26 nM de enzima (Aurora B, Invitrogen cat#pv3970), 100 nM de Tamra-PKAtide (Molecular Devices, 5TAMRA-GRTGRRNSICOOH), 50 μ M de ATP (Roche), 1 mM de DTT (Pierce), e tampão de cinase (10 mM de Tris, 10 mM de $MgCl_2$, 0,01% de Tween 20). Para cada reação, 14 μ l contendo TAMRA-PKAtide, ATP, DTT e tampão de cinase foram combinados com 1 μ l de composto diluído. A reação de cinase foi iniciada pela adição de 5 μ l de enzima diluída. A reação foi deixada executar durante 2 horas em temperatura ambiente. A reação foi interrompida adicionando-se 60 μ l de contas de IMAP (1:400 contas em progressivo (94,7% de tampão A: 5,3% de tampão B) 1X de tampão, 24 mM de NaCl). Após 2 horas adicionais, a polarização fluorescente foi avaliada empregando-se um Analyst AD (Molecular devices).

Determinações de IC_{50} :

As curvas de resposta de dose foram traçadas a partir dos dados de inibição gerados em cada duplicata, de 8 pontos de diluições seriadas dos compostos inibitórios. A concentração de composto foi plotada contra atividade de cinase, calculada pelo grau de polarização fluorescente. Para

gerar valores de IC_{50} , as curvas de resposta de dose foram em seguida ajustadas para uma curva sigmoideal padrão e os valores de IC_{50} foram derivados por análise de regressão não linear.

Ensaio de CHK1 SPA:

- 5 Um ensaio in vitro foi desenvolvido o qual utiliza His-CHK1 recombinante expresso no sistema de expressão de baculovírus como uma fonte de enzima e um peptídeo biotinilado com base em CDC25C como substrato (biotin-RSGLYRSPSMPENLNRP).

Materiais e Reagentes:

- 10 1) Substrato de peptídeo biotinilado de terminal C CDC25C Ser 216 (25 mg), armazenado a $-20^{\circ}C$, Custom Synthesis by Research Genetics: biotin-RSGLYRSPSMPENLNRP 2595.4 PM
- 2) His-CHK1 In House lote P976, 235 ug/mL, armazenado a $-80^{\circ}C$.
- 15 3) D-PBS (sem CaCl e MgCl): GIBCO, Cat.# 14190-144
- 4) Contas de SPA: Amersham, Cat.# SPQ0032: 500 mg/frasconete
- Adicionar 10 mls de D-PBS para 500 mg de contas de SPA para preparar uma concentração de trabalho de 50 mg/ml. Armazenado a $4^{\circ}C$.
- 20 Empregar dentro de 2 semanas após a hidratação.
- 5) Microplaca branca de 96 cavidades com filtro GF/B ligado: Packard, Cat.# 6005177
- 6) Película adesiva de 96 cavidades com selo A de topo: Perkin Elmer, Cat.# 6005185
- 25 7) Placa de Poliestireno branca de não-ligação de 96 cavidades: Corning, Cat. # 6005177
- 8) $MgCl_2$: Sigma, Cat.# M-8266
- 9) DTT: Promega, Cat.# V3155
- 10) ATP, armazenado a $4^{\circ}C$: Sigma, Cat.# A-5394
- 30 11) $\gamma^{33}P$ -ATP, 1000-3000 Ci/mMol: Amersham, Cat.# AH9968
- 12) NaCl: Fisher Scientific, Cat.# BP358-212
- 13) H_3PO_4 85% de Fisher, Cat.#A242-500

14) Tris-HCL pH 8,0: Bio-Whittaker, Cat. # 16-015V

15) Estaurosporina, 100 ug: CALBIOCHEM, Cat. # 569397

16) Hypure Cell Culture Grade Water, 500 mL: HyClone, Cat.# SH30529.02

5 Misturas de Reação:

1) Tampão de cinase: 50 mM de Tris pH 8,0; 10 mM de $MgCl_2$; 1 mM de DTT

2) His-CHK1, In House Lote P976, PM ~30KDa, armazenado a $-80^\circ C$. 6 nM é requerido para produzir controles positivos de ~5.000 CPM.
10 Para 1 placa (100 rxn): diluído 8 μL de 235 $\mu g/mL$ (7,83 μM) abastecido em 2 mL de Tampão de cinase. Isto faz 31 nM de mistura. Adicionar 20 μL /cavidade. Isto faz uma concentração de reação final de 6 nM.

3) Peptídeo biotinilado CDC25C.

CDC25C diluído para 1 mg/mL (385 μM) abastecido e armazenado a $-20^\circ C$. Para 1 placa (100 rxn): 10 μL diluído de 1 mg/mL estoque de peptídeo em 2 mL de Tampão de cinase. Isto fornece uma mistura de 1,925 μM . Adicionar 20 μL /rxn. Isto faz uma concentração de reação final de 385 nM.
15

4) Mistura de ATP:

Para 1 placa (100 rxn): 10 μL diluído de 1 mM de estoque de ATP (frio) e 2 μL de P33-ATP fresco (20 μCi) em 5 mL de Tampão de cinase. Isto fornece um 2 μM de solução de ATP (frio); adicionar 50 μL /cavidade para iniciar a reação. O volume final é 100 μL /rxn assim as concentrações de reação final será 1 μM de ATP (frio) e 0,2 μCi /rxn.
20

25 5) Solução de Interrupção:

Para 1 placa adicionar: Para 10 mL de Tampão de Lavagem 2 (2M de NaCl 1% de H_3PO_4) : 1 mL de interrupção brusca de conta de SPA (50 mg); Adicionar 100 μL /cavidade

6) Tampão de lavagem 1: 2 M de NaCl

30 7) Tampão de lavagem 2: 2 M de NaCl, 1% de H_3PO_4

Procedimento de Ensaio:

Componente de Ensaio	Concentração Final	Volume
CHK1	6nM	20 µl/rxn
Composto (10% DMSO)	- -	10 µl/rxn
CDC25C	0,385 µM	20 µl/rxn
γ33p-ATP Cold ATP	0,2 µCi/rxn 1 µM	50 µl/rxn
Solução de interrupção; e Contas de SPA	0,5 mb/rxn	100 µl/rxn*
		200 µl/rxn**

* Volume de reação total para ensaio.** Volume de reação final em terminação de reação (após a adição de solução de interrupção).

5 1) Compostos diluídos para concentrações desejadas em água /10% de DMSO – isto fornecerá uma concentração de DMSO final de 1% no rxn. Distribuir 10 µl/rxn para cavidades apropriadas. Adicionar 10 µL 10% de DMSO para cavidades de controle positivas (CHK1+CDC25C+ATP) e negativas (CHK1+ATP apenas).

10 2) Enzima descongelada sobre gelo – enzima diluída para concentração apropriada em tampão de cinase (ver Reaction Mixtures) e distribuir 20 µl para cada cavidade.

15 3) Descongelar o substrato biotinilado sobre gelo e diluir em tampão de cinase (ver Reaction Mixtures). Adicionar 20 µL/cavidade exceto para cavidades de controle negativas. Em vez de, adicionar 20 uL de tampão de cinase a estas cavidades.

4) Diluir ATP (frio) e P33-ATP em tampão de cinase (ver Reaction Mixtures). Adicionar 50 µL/cavidade para iniciar a reação.

5) Permitir que a reação seja executada durante 2 horas em temperatura ambiente.

20 6) Interromper a reação adicionando-se 100 uL das contas de SPA/solução de interrupção (ver Reaction Mixtures) e deixar incubar 15 minutos antes da colheita.

7) Colocar uma placa de filtro lisa Packard GF/B no dispositivo de filtro a vácuo (colheitadeira de placa Packard) e aspirar 200 mL de água completamente para umidificar o sistema.

8) Tirar o *blank* e colocar na placa de filtro Packard GF/B.

5 9) Aspirar a reação através da placa de filtro.

10) Lavagem: 200 ml cada lavagem; 1X com 2M de NaCl; 1X com 2M de NaCl/ 1% de H₃PO₄

11) Deixar a placa de filtro secar 15 minutos.

12) Colocar o adesivo TopSeal-A sobre o topo da placa de filtro.

10 13) Executar placa de filtro em Top Count

Ajustes: Método de dados: CPM

Rádio nuclídeo: Manual SPA:P33

Cintilador: Liq/plast

Variação de energia: Baixa

15 DETERMINAÇÕES DE IC₅₀:

As curvas de resposta de dose foram plotadas dos dados de inibição gerados, cada um em duplicata, de 8 pontos de diluições seriais dos compostos inibitórios. A concentração do composto foi plotada contra% de atividade de cinase, calculada por CPM de amostras tratadas divididas por CPM de amostras não-tratadas. Para gerar valores de IC₅₀, as curvas de resposta de dose foram em seguida ajustadas a uma curva sigmoidal padrão e os valores de IC₅₀ foram derivados por análise de regressão não linear. Os valores de IC₅₀ para os compostos da presente invenção determinados com o método acima são apresentados na Tabela 43 abaixo.

25 Como demonstrado acima pelos valores de ensaio, os compostos da Tabela A da presente invenção exibem boas propriedades inibitórias de Chk1.

ENSAIO DE CDK2:

CONSTRUÇÕES DE BACULOVÍRUS:

30 A ciclina E foi clonada em pVL1393 (Pharming, La Jolla, Califórnia) por PCR, com a adição de 5 resíduos de histidina no terminal de amino e permitir a purificação sobre resina de níquel. A proteína expressa foi

aproximadamente 45kDa. CDK2 foi clonado em pVL1393 por PCR, com a adição de um rótulo de epítipo de hemaglutinina no terminal de carboxi e (YDVDPDYAS). A proteína expressa foi aproximadamente 34kDa em tamanho.

5 PRODUÇÃO DE ENZIMA:

Baculoviroses recombinantes expressando ciclina E e CDK2 foram co-infectados em células SF9 em uma multiplicidade igual de infecção (MOI=5), durante 48 horas. As células foram colhidas por centrifugação a 1000 RPM durante 10 minutos, em seguida os péletes lisados em gelo durante 30 minutos em cinco vezes o volume de pélete de tampão de lise contendo 50mM de Tris pH 8,0, 150 mM de NaCl, 1% de NP40, 1mM de DTT e inibidores de protease (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Os lisados foram centrifugados a 15.000 RPM durante 10 minutos e o sobrenadante retido. 5ml de contas de níquel (para um litro de células de SF9) foram lavados três vezes em tampão de lise (Qiagen GmbH, Germany). Imidazol foi adicionado ao sobrenadante de baculovírus para uma concentração final de 20 mM, em seguida incubado com as contas de níquel durante 45 minutos a 4°C. As proteínas foram eluídas com tampão de lise contendo 250 mM de imidazol. O eluato foi dializado durante a noite em 2 litros de tampão de cinase contendo 50 mM de Tris pH 8,0, 1 mM de DTT, 10 mM de MgCl₂, 100 uM de ortovanadato de sódio e 20% de glicerol. A enzima foi armazenada em alíquotas a -70°C.

ENSAIO DE CINASE IN VITRO:

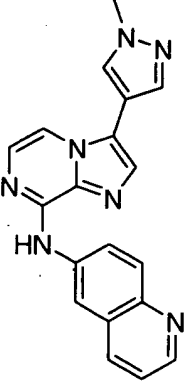
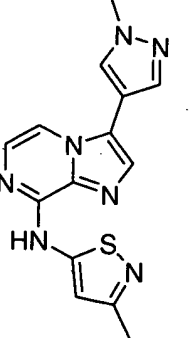
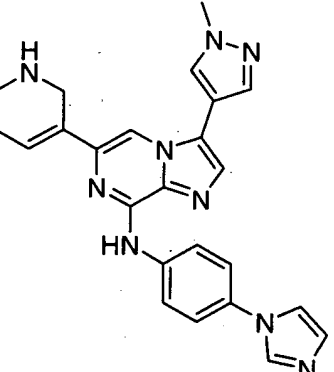
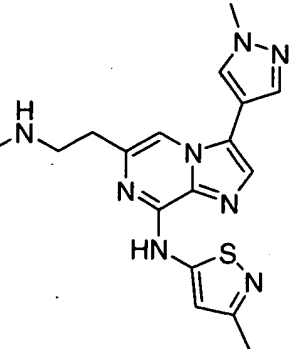
Os ensaios de ciclina E/CDK2 cinase foram realizados em placas de 96 cavidades de ligação de proteína baixa (Corning Inc, Corning, Nova York). A enzima foi diluída para uma concentração final de 50 µg/ml em tampão de cinase contendo 50 mM de Tris pH 8,0, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, e 0,1 mM de ortovanadato de sódio. O substrato empregado nestas reações foi um peptídeo biotinilado derivado de Histona H1 (de Amersham, UK). O substrato foi descongelado sobre gelo e diluído a 2 µM em tampão de cinase. Os compostos foram diluídos em 10% de DMSO para concentrações desejáveis. Para cada reação de cinase, 20 µl do 50 µg/ml de solução

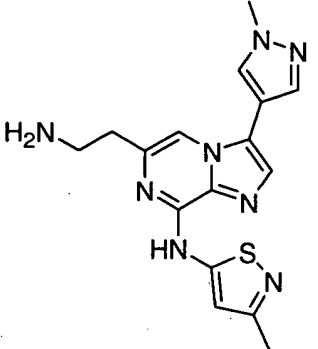
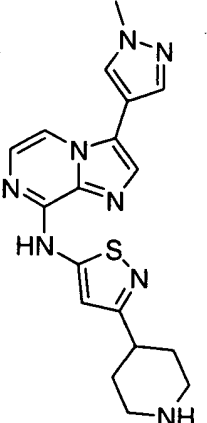
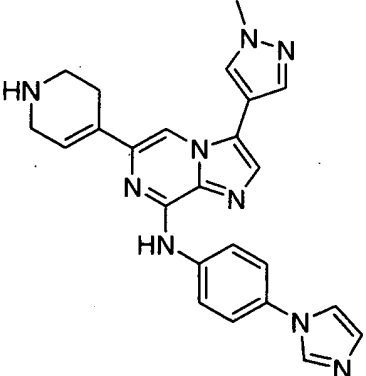
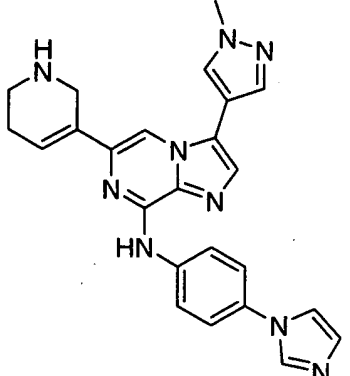
de enzima (1 μ g de enzima) e 20 μ l do 2 μ M de solução de substrato foram misturados, em seguida combinados com 10 μ l de composto diluído em cada cavidade durante o teste. A reação de cinase foi iniciada pela adição de 50 μ l de 2 μ M de ATP e 0,1 μ Ci de ^{33} P-ATP (de Amersham, UK). A reação foi deixada executar durante 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi interrompida adicionando-se 200 μ l de tampão de interrupção contendo 0,1% de Triton X-100, 1 mM de ATP, 5 mM de EDTA, e 5 mg/ml de contas de SPA revestida por estreptavidina (de Amersham, UK) durante 15 minutos. As contas de SPA foram em seguida capturadas em uma placa de filtro de 96 cavidades GF/B (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) empregando-se uma co-lheitadeira universal Filtermate (Packard/Perkin Elmer Life Sciences.). Os sinais não-específicos foram eliminados lavando-se as contas duas vezes com 2M de NaCl em seguida duas vezes com 2 M de NaCl com 1% de ácido fosfórico. O sinal radioativo foi em seguida avaliado empregando-se uma contadora de cintilação líquida de 96 cavidades TopCount (de Packard/Perkin Elmer Life Sciences).

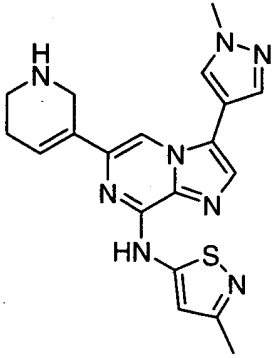
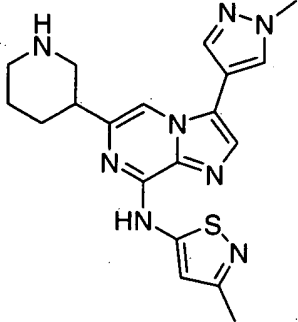
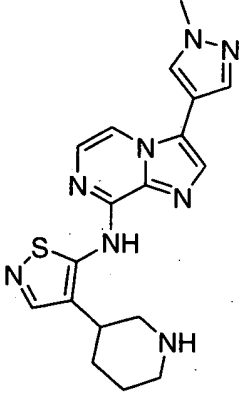
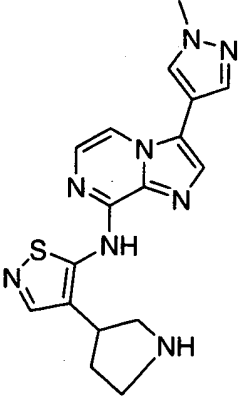
DETERMINAÇÕES DE IC₅₀:

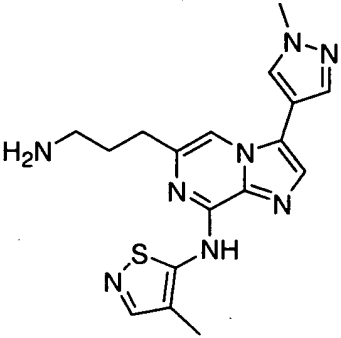
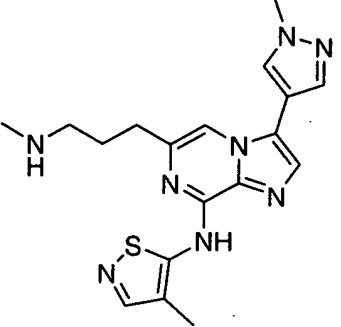
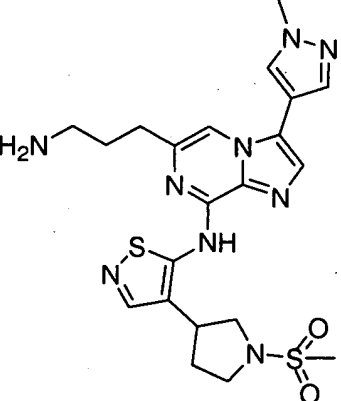
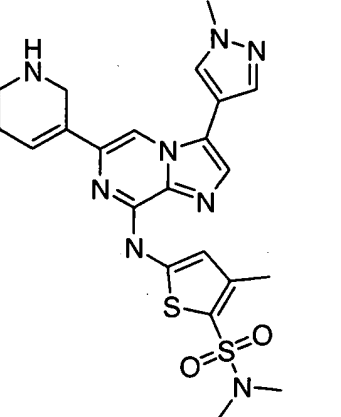
As curvas de resposta de dose foram plotadas dos dados de inibição gerados, cada um em duplicata, de 8 pontos de diluições seriais dos compostos inibitórios. A concentração do composto foi plotada contra % de atividade de cinase, calculada por CPM de amostras tratadas divididas por CPM de amostras não-tratadas. Para gerar valores de IC₅₀, as curvas de resposta de dose foram em seguida ajustadas a uma curva sigmoidal padrão e os valores de IC₅₀ foram derivados por análise de regressão não linear. A Tabela 43 exhibe os dados de atividade para uma lista ilustrativa dos compostos da invenção.

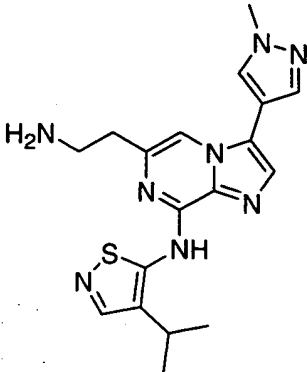
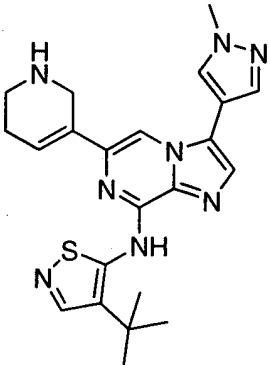
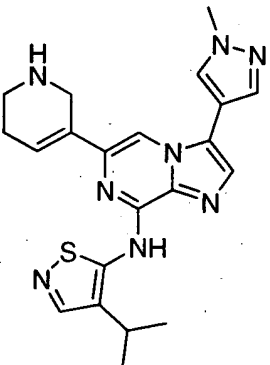
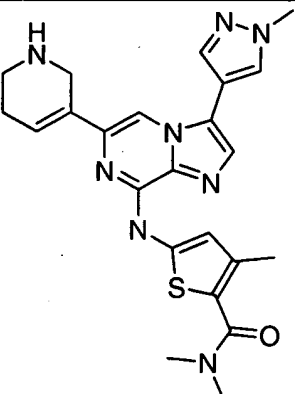
Tabela 43

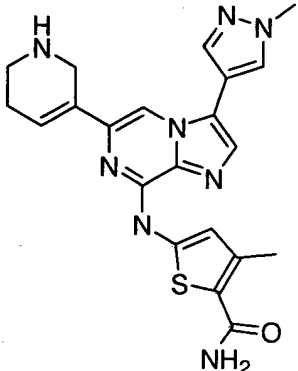
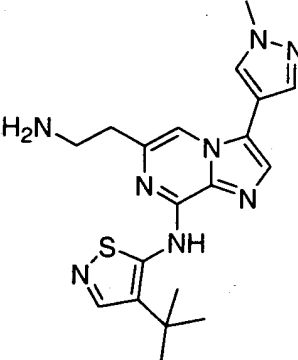
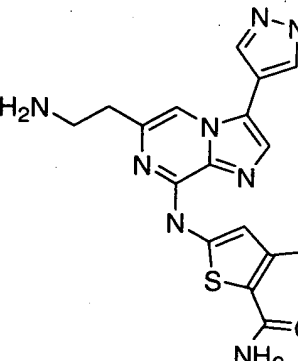
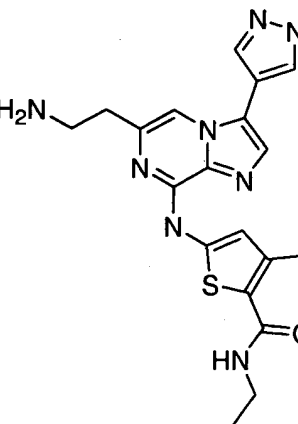
Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	50000	492
	50000	54
	12516	97
	11374	13

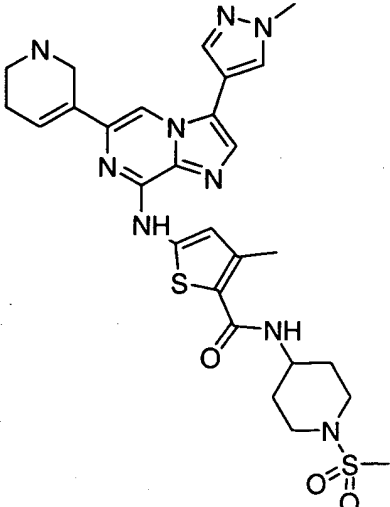
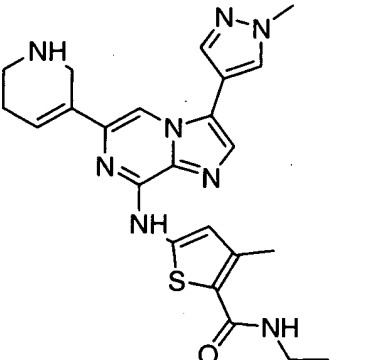
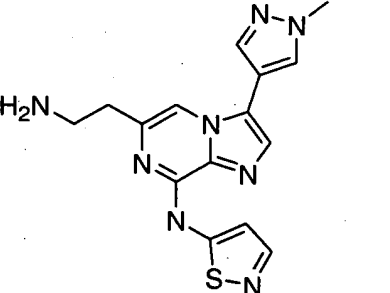
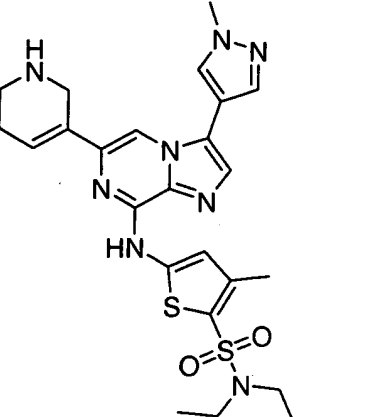
Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	5942	7
	18100	31
	19382	181
	12516	97

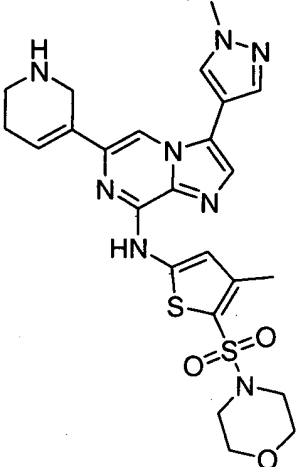
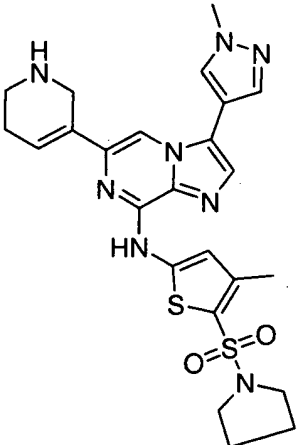
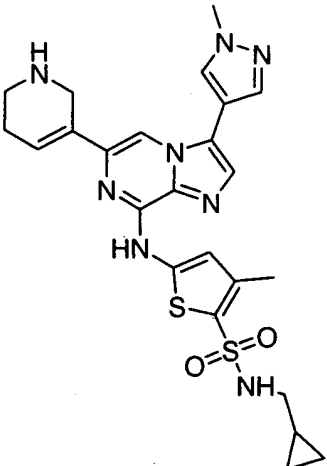
Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	10966	14
	1100	13
	21818	18
	50000	23

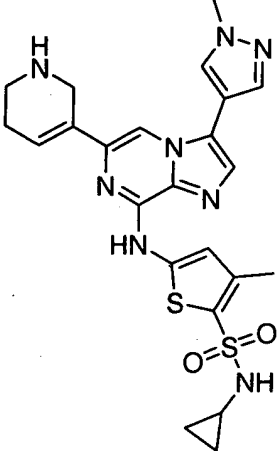
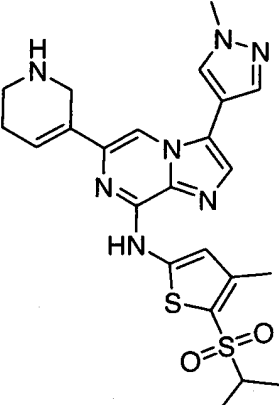
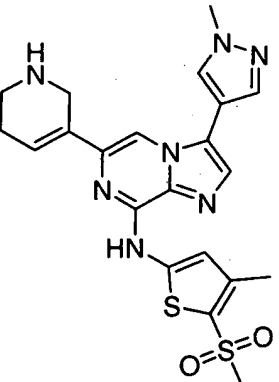
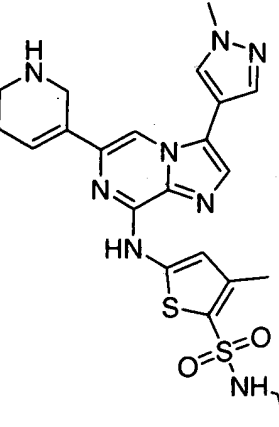
Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	1910	5
	5773	8
	---	8
	5198	7

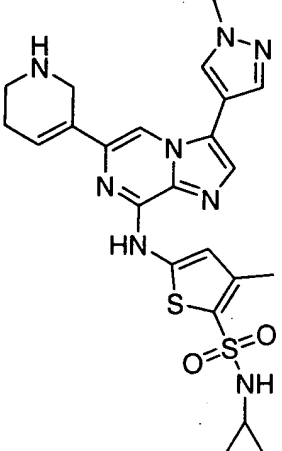
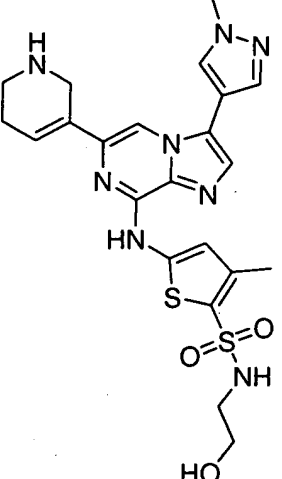
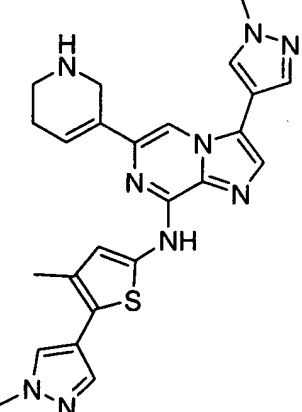
Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	13	6380
	13731	16
	4209	6
	24086	16

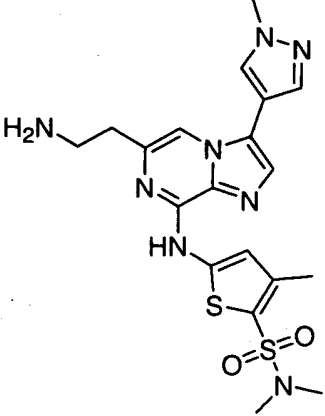
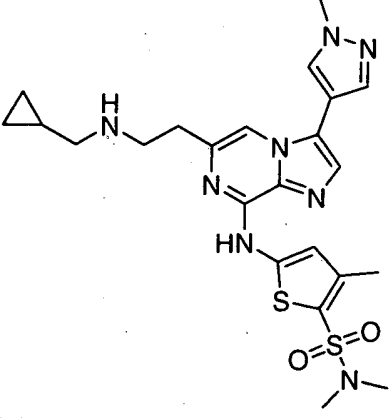
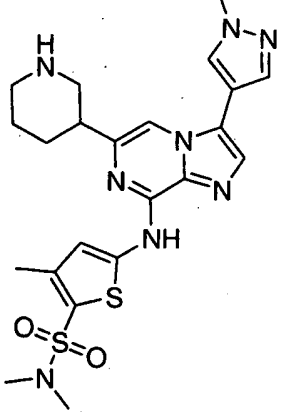
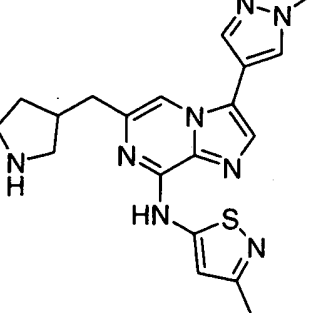
Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	16230	23
	14053	11
	17945	19
	41297	15

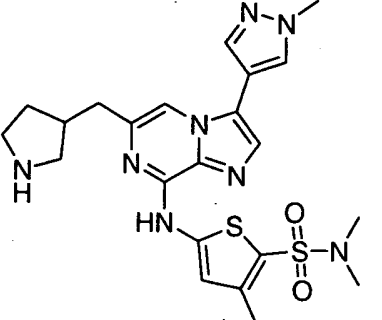
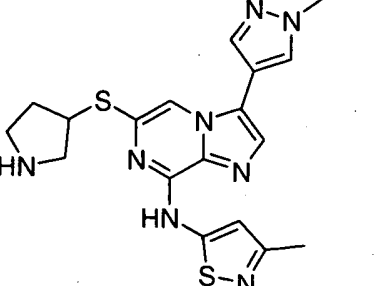
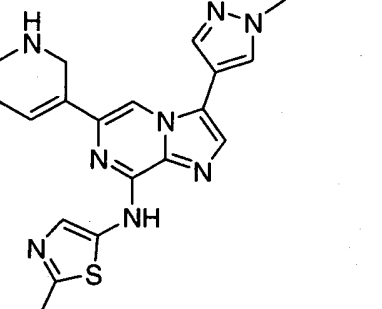
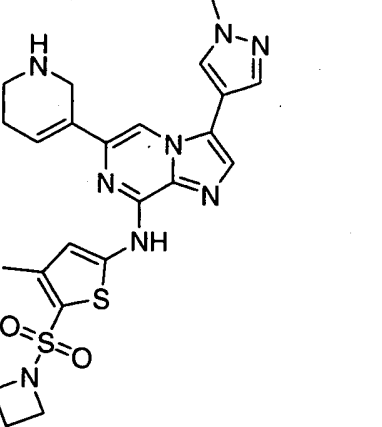
Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	40995	24
	50000	15
	550	17
	18283	19

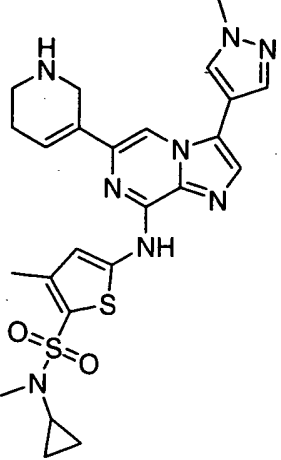
Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	5949	7
	5173	6
	2144	8

Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	1577	3
	4792	5
	11618	8
	----	10

Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	3214	7
	4681	6
	4586	19

Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	----	14
	---	10
	----	12
	607	7

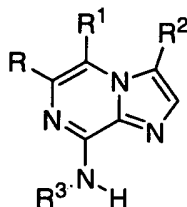
Estrutura	CDK ₂ IC ₅₀ = nM	CHK-1IC ₅₀ = nM
	983	8
	---	19
	4626	8
	---	12

Estrutura	CDK ₂ IC 50= nM	CHK-1IC50= nM
	13088	18

Ao mesmo tempo em que a presente invenção foi descrita sem
 conjunção com as modalidades específicas apresentadas acima, muitas al-
 ternativas, modificações e outras variações destas estarão evidentes para
 aqueles versados na técnica. Todas tais alternativas, modificações e varia-
 5 ções são destinadas incluir-se no espírito e escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula I:



Fórmula I

ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste,
5 em que:

R é H, CN, -NR⁵R⁶, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclenila, heteroarila,

-C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁶, heterociclila, heteroarila substituída por (CH₂)₁₋₃ NR⁵R⁶, alquila não-substituída, ou alquila substituída por uma ou
10 mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em -OR⁵, heterociclila,

-N(R⁵)C(O)N(R⁵R⁶), -N(R⁵)-C(O)OR⁶, -(CH₂)₁₋₃-N(R⁵R⁶) e -NR⁵R⁶;

R¹ é H, halo, arila ou heteroarila, onde cada uma das referidas arila e heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais
15 porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, -CH₂OR⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -C(O)OH, -C(O)NH₂,

-NR⁵R⁶ (onde R⁵ e R⁶, juntos com N do referido
20 -NR⁵R⁶, formam um anel de heterociclila), -S(O)R⁵, -S(O₂)R⁵, -CN, -CHO, -SR⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵ e -OR⁵;

R² é H, halo, arila, arilalquila ou heteroarila, onde cada uma das referidas arila, arilalquila e heteroarila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem
25 ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amida, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila,

-C(O)OH, -C(O)NH₂, -NR⁵R⁶ (onde R⁵ e R⁶, juntos com N do referido -NR⁵R⁶, formam um anel de heterociclila), -CN, arilalquila,

-CH₂OR⁵, -S(O)R⁵, -S(O₂)R⁵, -CN, -CHO, -SR⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)R⁵, heteroarila e heterociclila;

5 R³ é H, alquila, cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, em que:

- a referida alquila mostrada acima para R³ pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em -OR⁵, alcóxi, heteroarila, e -NR⁵R⁶;

10 - a referida arila mostrada acima para R³ é não-substituída, ou opcionalmente substituída, ou opcionalmente fundida, com halo, heteroarila, heterociclila, cicloalquila ou heteroarilalquila, em que cada uma das referidas heteroarila, heterociclila, cicloalquila e heteroarilalquila pode ser não-substituída ou opcionalmente independentemente substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada de alquila, -OR⁵, -N(R⁵R⁶) e -S(O₂)R⁵; e

20 - a referida heteroarila mostrada acima para R³ pode ser não-substituída ou opcionalmente substituída, ou opcionalmente fundida, com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes com cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, amino, alcóxicarbonila, -OR⁵, alquila, -CHO, -NR⁵R⁶, -S(O₂)N(R⁵R⁶),

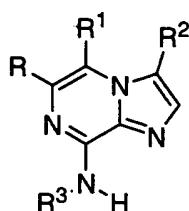
-C(O)N(R⁵R⁶), -SR⁵, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclenila, e heterociclila;

25 R⁵ é H, alquila, aminoalquila, arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila; e

R⁶ é H, alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila;

30 também onde em qualquer -NR⁵R⁶ na Fórmula I, os referidos R⁵ e R⁶ podem opcionalmente ser ligados juntos com o N do referido -NR⁵R⁶ para formar um anel cíclico.

2. Composto da fórmula:



ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

R é H, CN, -NR⁵R⁶, cicloalquenila, heterociclenila, -C(O)NR⁵R⁶, -N(R⁵)C(O)R⁶, ou alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em -OR⁵ e -NR⁵R⁶;

R¹ é H, halo, arila ou heteroarila, onde cada uma das referidas arila e heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila, heterociclila, -C(O)NR⁵R⁶ e -OR⁵;

R² é H, halo, ou heteroarila, onde a referida heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclila;

R³ é H, alquila, arila ou heteroarila, em que:

- a referida alquila pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em -OR⁵, alcóxi e -NR⁵R⁶;

- a referida arila é substituída por heteroarila, a qual heteroarila pode ser não-substituída ou substituída por alquila; e

- a referida heteroarila mostrada acima para R³ pode ser não-substituída ou substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes com cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, -OR⁵, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila e heterociclila;

R^5 é H, alquila, arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila; e
 R^6 é H, alquila, arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^2 é heteroarila não-substituída ou heteroarila substituída por alquila.
- 5 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^2 é heteroarila substituída por alquila.
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^2 é pirazolila.
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^2 é pirazolila substituída por alquila.
- 10 7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^2 é 1-metil-pirazol-4-ila.
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é H.
9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é CN.
- 15 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é $-C(O)NR^5R^6$.
11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é $-C(O)NH_2$.
12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é heterociclenila.
- 20 13. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é tetraidropiridinila.
14. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é 1,2,3,6-tetraidropiridinila.
- 25 15. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em $-OR^1$ e $-NR^5R^6$.
16. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é alquila substituída por um ou mais $-NR^5R^6$.
- 30 17. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é alquila substituída por $-NH_2$.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R é alquila substituída por -NH(metila).

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é alquila não-substituída.

5 20. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é alquila substituída por uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halo, -OR¹, alcóxi e -NR⁵R⁶.

10 21. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é heteroarila não-substituída.

22. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é heteroarila substituída por alquila.

23. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é heteroarila substituída por metila.

15 24. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é isotiazolila não-substituída.

25. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é isotiazolila substituída por alquila.

20 26. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é isotiazolila substituída por metila.

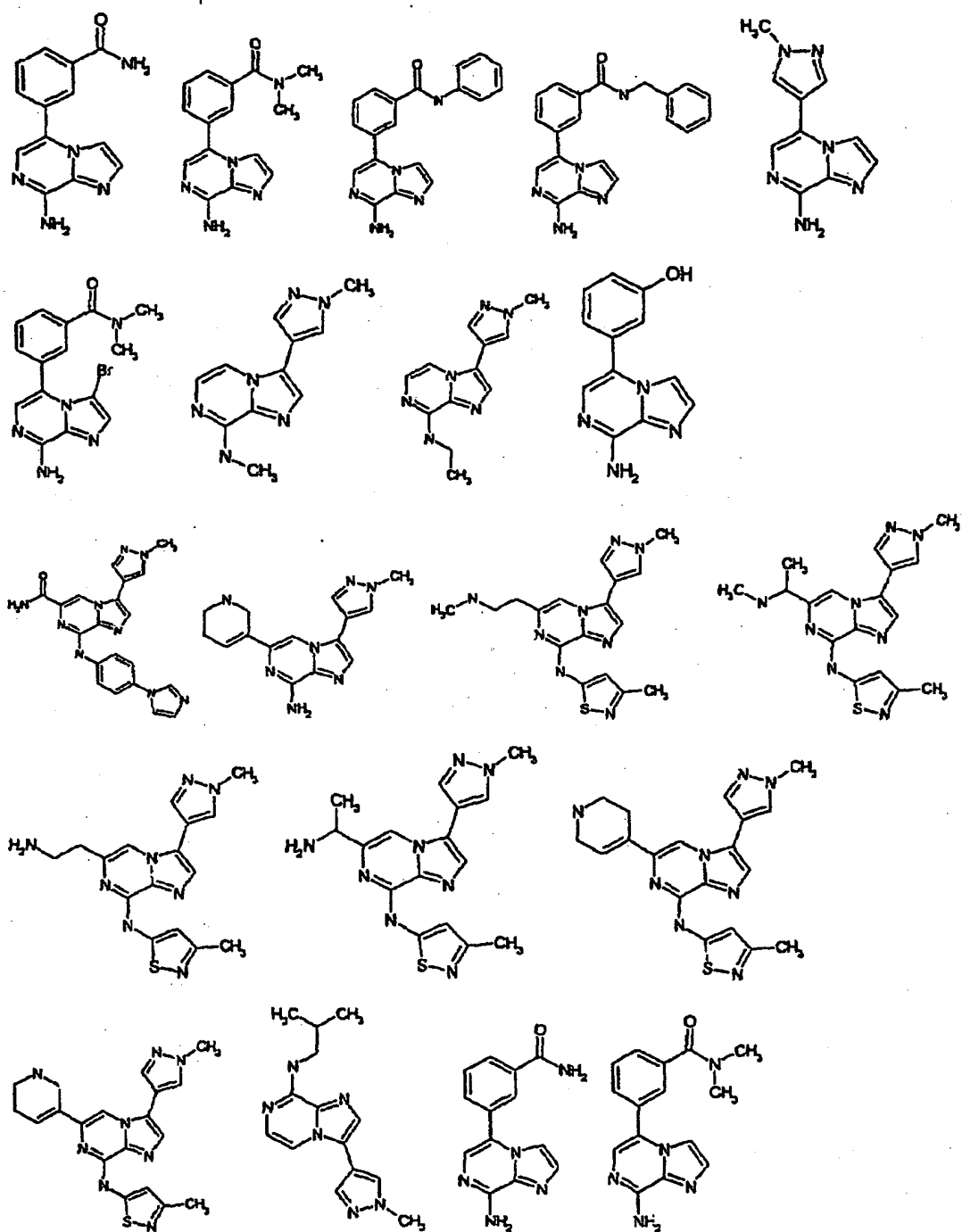
27. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é 5-metil-isotiazol-3-ila.

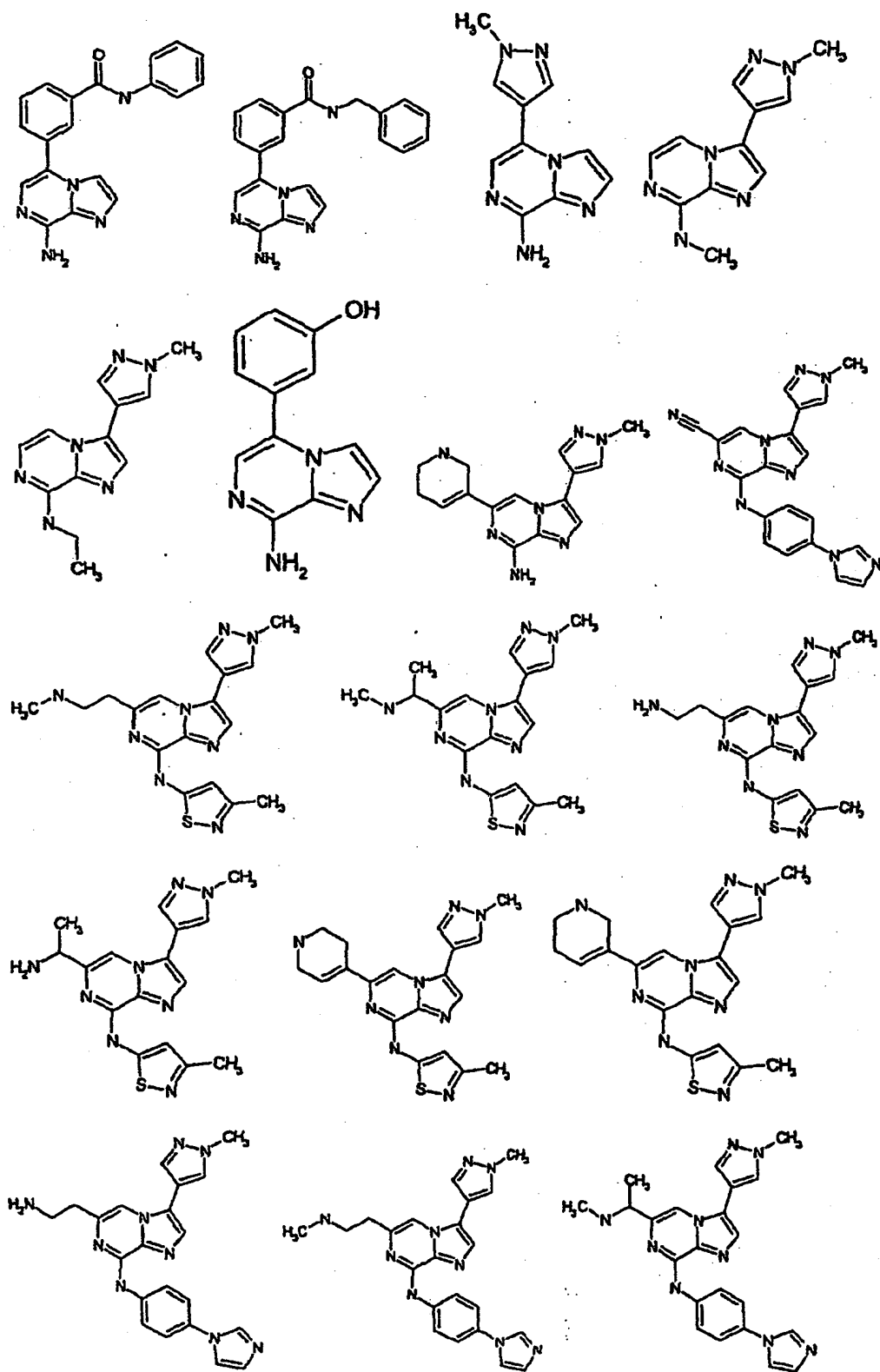
28. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é arila substituída por heteroarila.

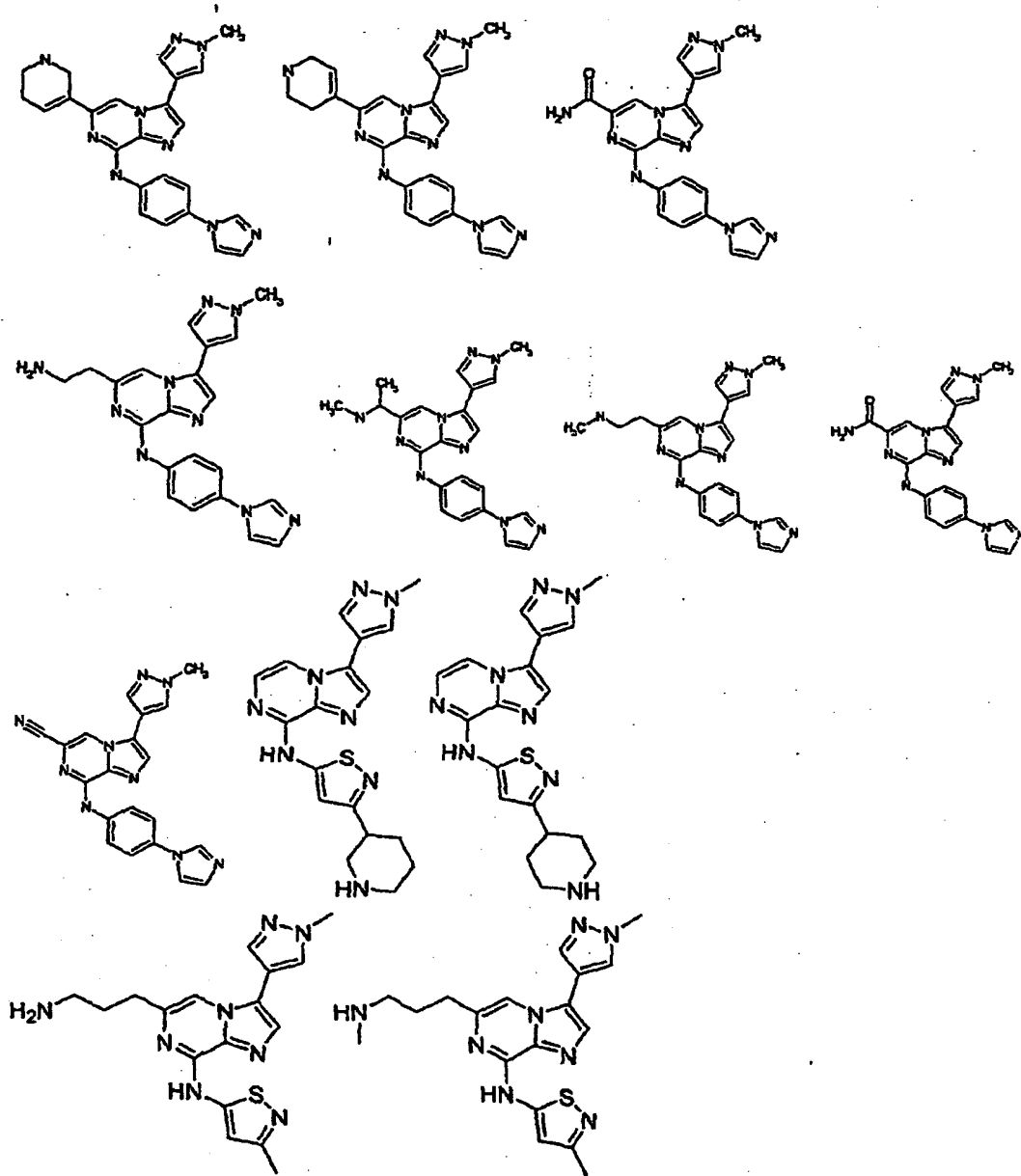
25 29. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é arila substituída por imidazolila.

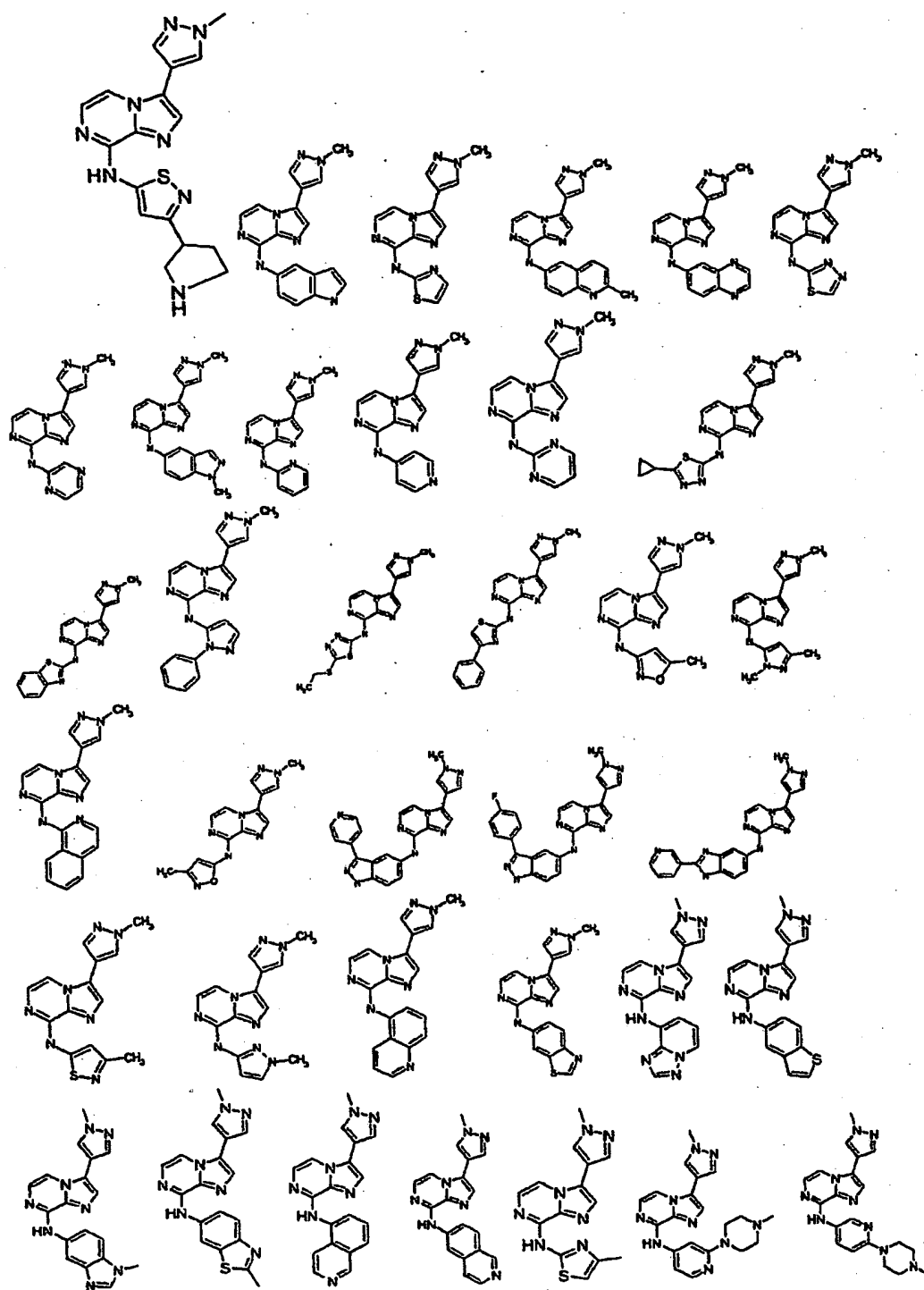
30. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é fenila substituída por imidazolila.

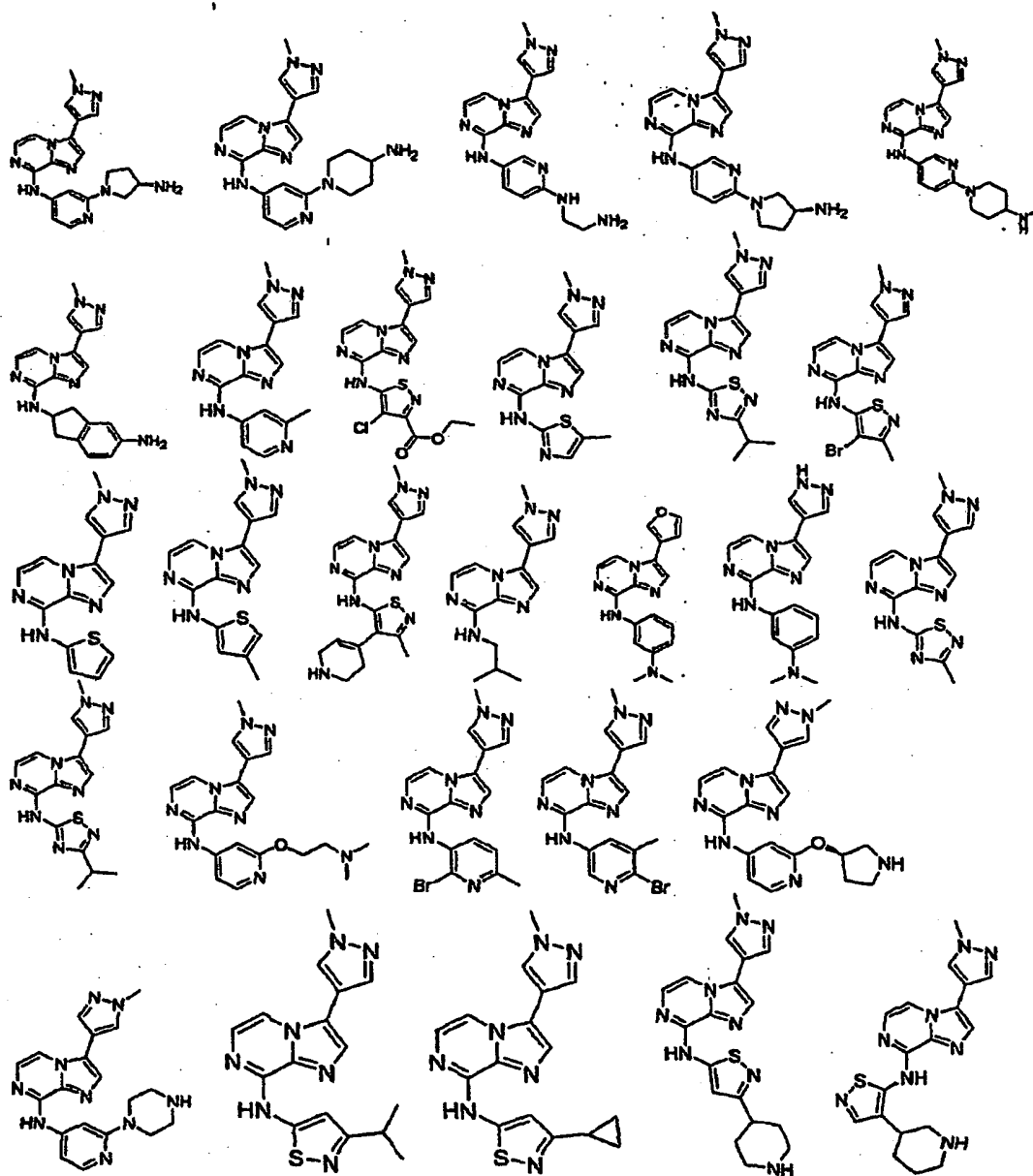
31. Composto da fórmula:

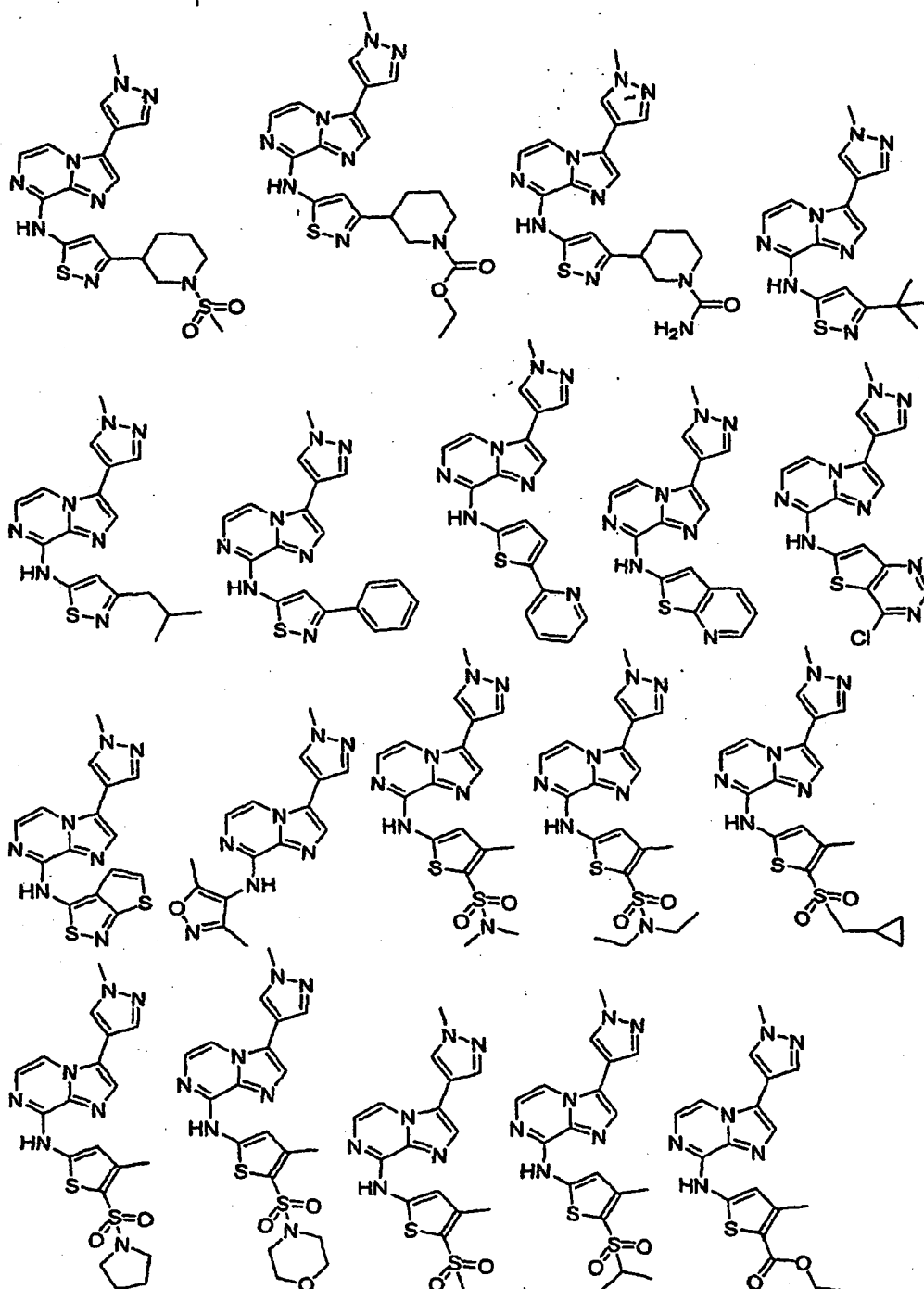


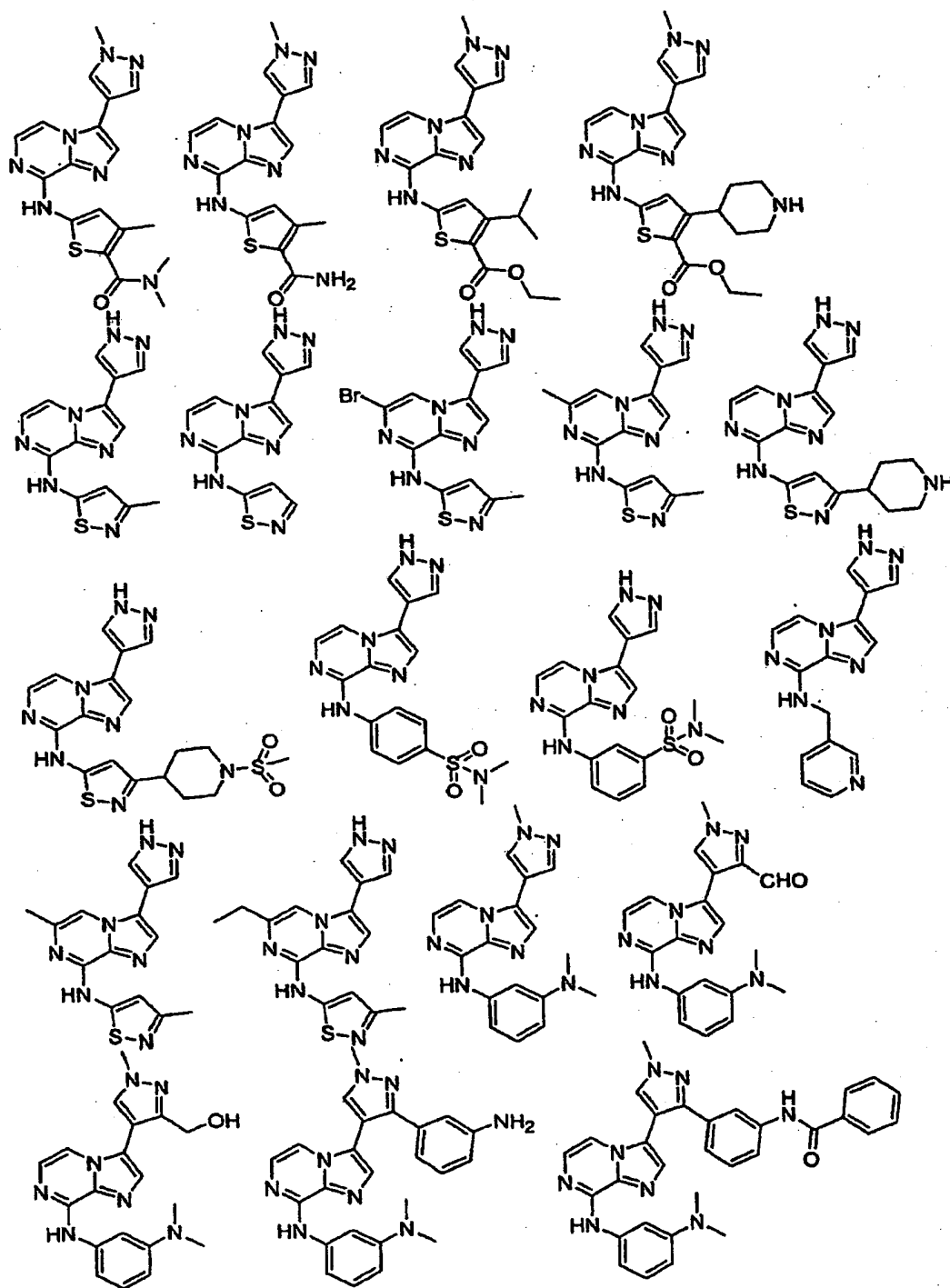


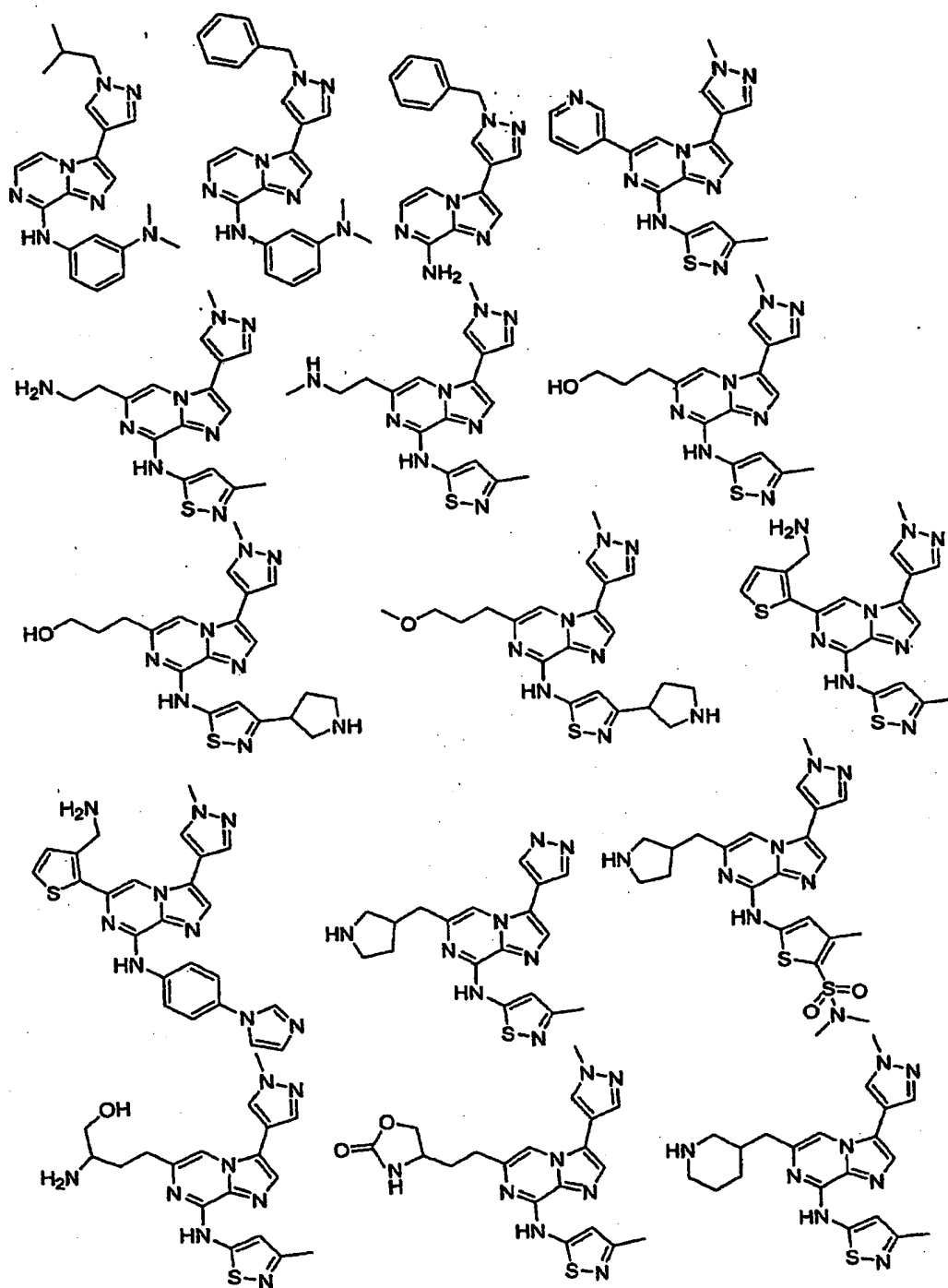


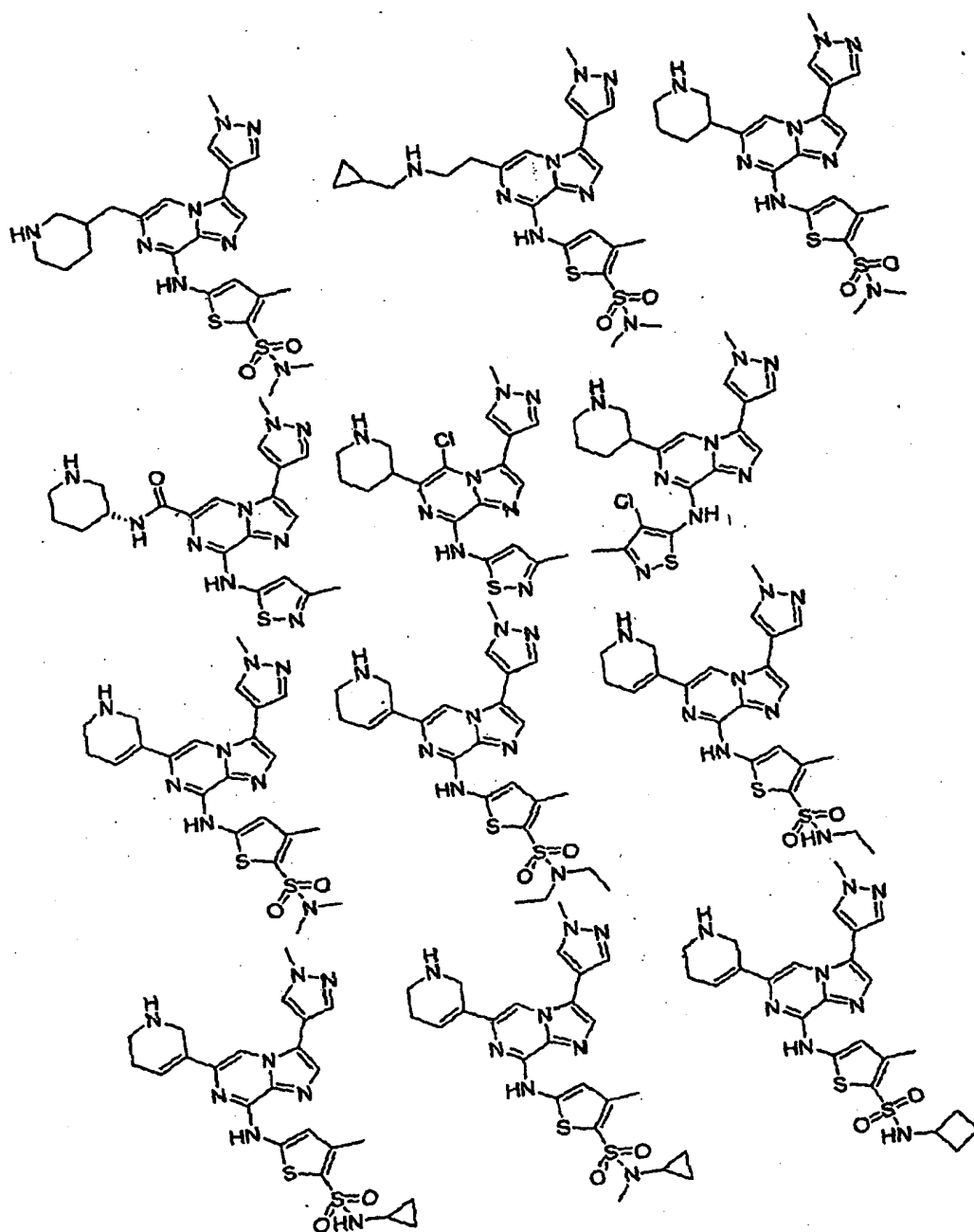


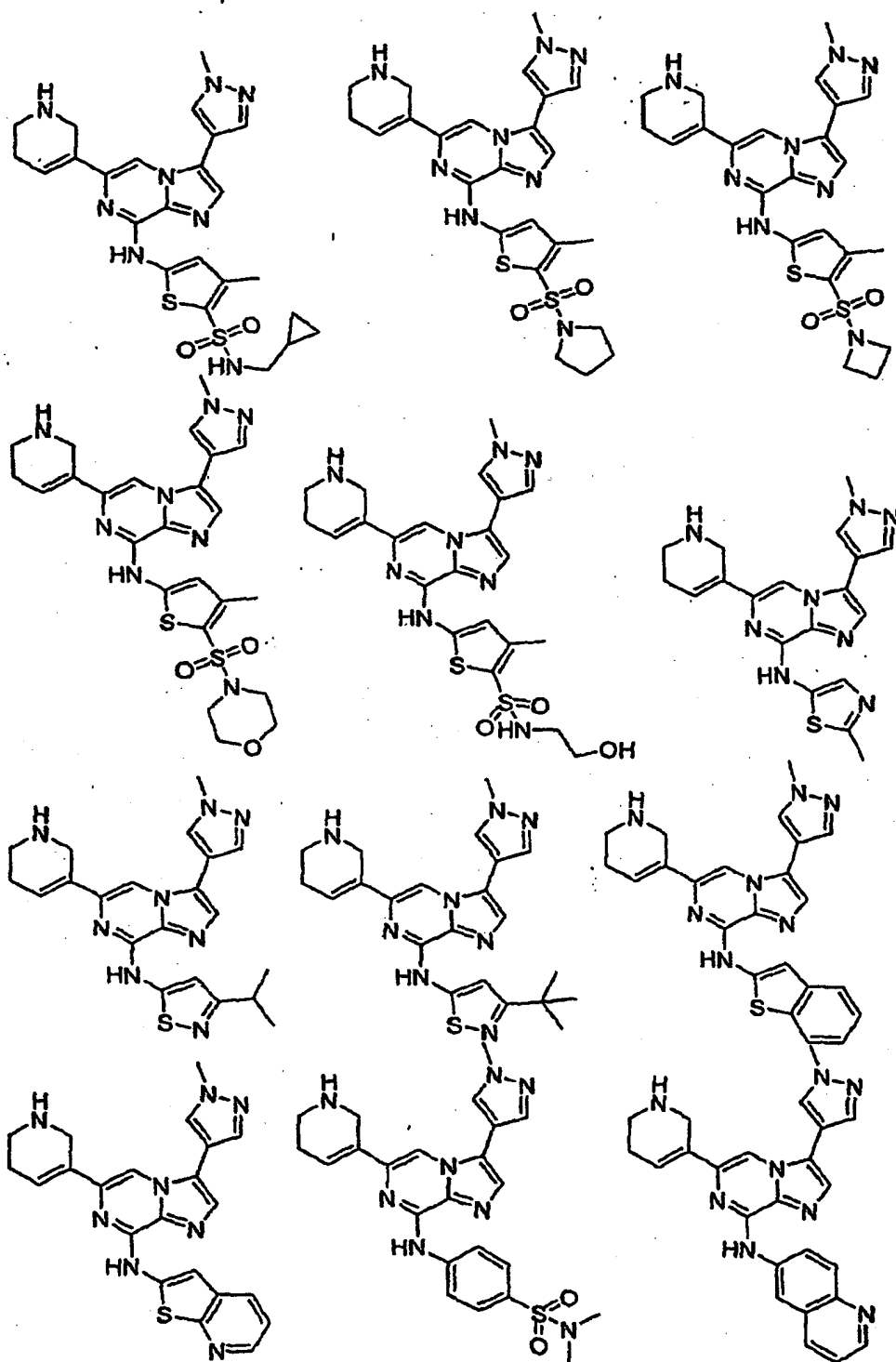


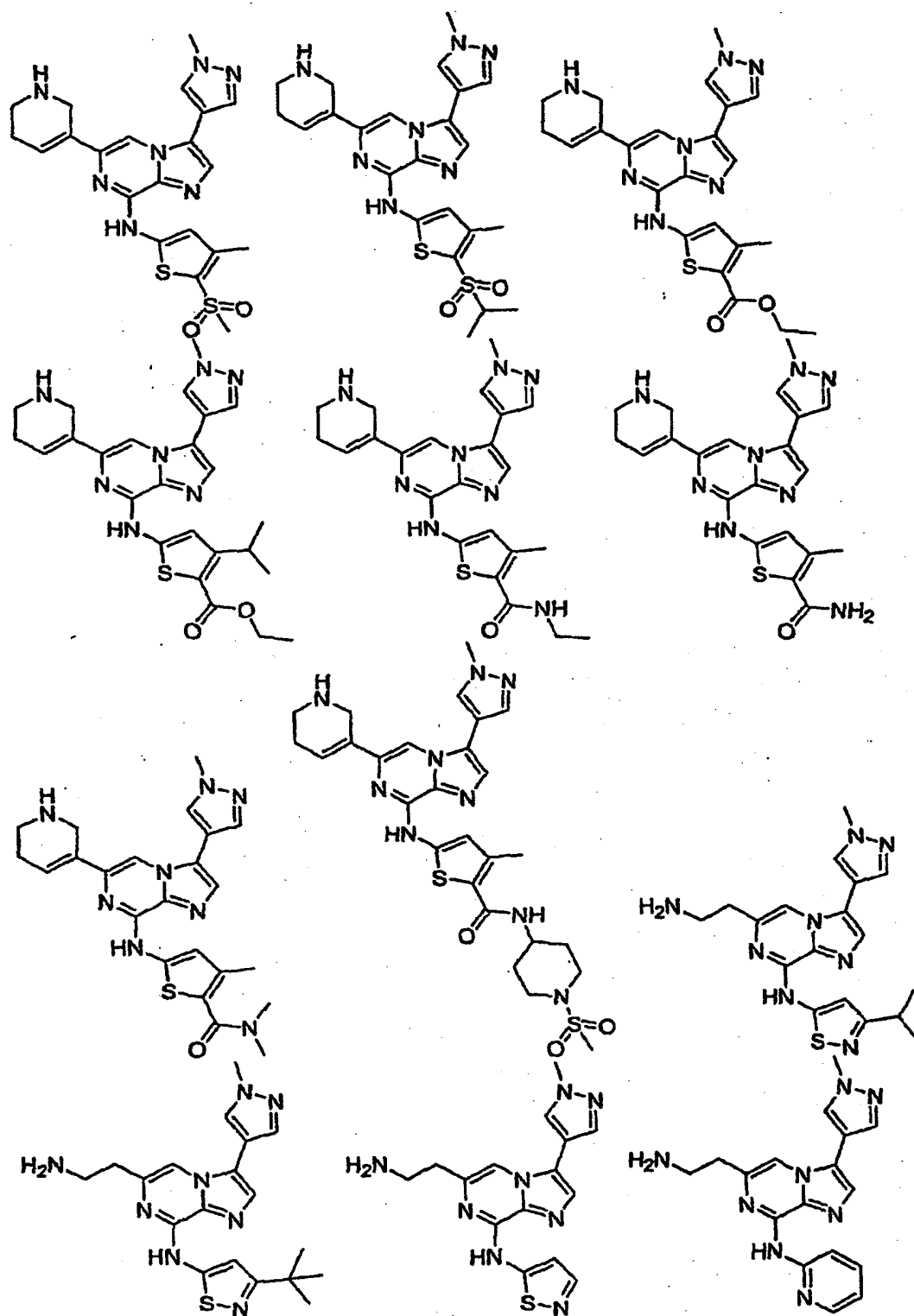


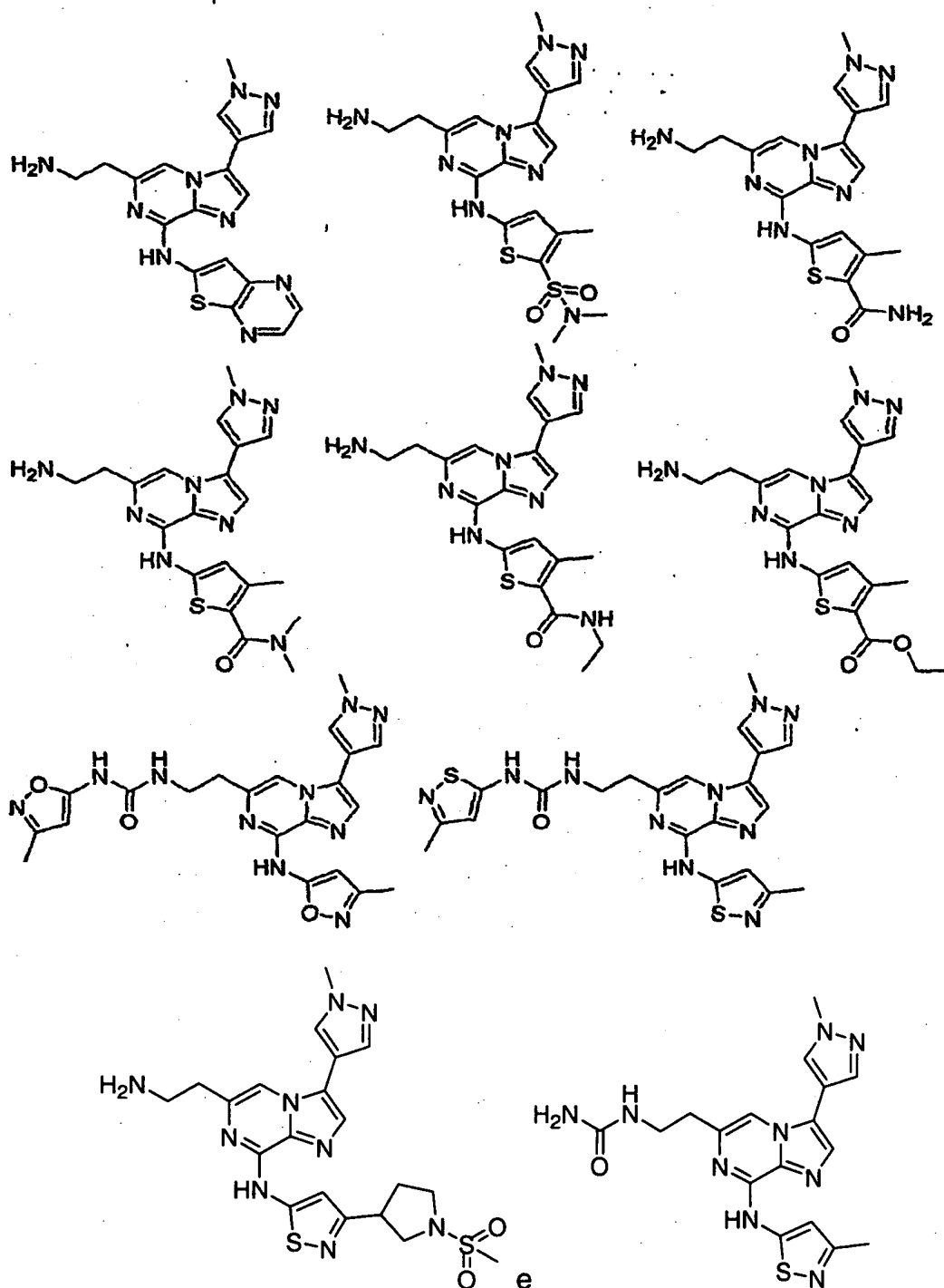












ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

32. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, na forma purificada.

33. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, na forma

isolada.

34. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, em combinação com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

35. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 34, também compreendendo um ou mais agentes anticâncer diferentes do composto como definido na reivindicação 1.

36. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 35, em que um ou mais agentes anticâncer são selecionados do grupo consistindo em agente citostático, cisplatina, doxorrubicina, taxotero, taxol, etoposida, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifen, 5-fluorouracila, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticorpos para EGFR, Gleevec, íntron, ara-C, adriamicina, citoxan, gencitabina, mostarda de Uracila, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Bussulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATIN®, Pentoestatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicin-C, L-Asparaginase, Teniposida 17 α -Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Ansacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbino, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, *Porfímero*, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfa-

lan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campath, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, e MDL-101,731.

5 37. Uso de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para a fabricação de um medicamento para inibir uma ou mais cinases dependentes de ciclina em um paciente.

10 38. Emprego pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para a fabricação de um medicamento para tratar uma ou mais doenças inibindo-se uma cinase dependente de ciclina em um paciente.

15 39. Emprego de uma combinação compreendendo: (i) pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, e (ii) pelo menos um segundo composto, o segundo composto sendo um agente anticâncer diferente do composto como definido na reivindicação 1, para a fabricação de um medicamento para tratar uma ou mais doenças inibindo-se uma cinase dependente de ciclina em um paciente.

20 40. Emprego de acordo com a reivindicação 37, 38 ou 39, onde a cinase dependente de ciclina é CDK1.

 41. Emprego de acordo com a reivindicação 37, 38 ou 39, onde a cinase dependente de ciclina é CDK2.

25 42. Emprego de acordo com a reivindicação 38 ou 39, onde a doença é selecionada do grupo consistindo em:

câncer da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, câncer do pulmão de célula pequena, câncer do pulmão de célula não-pequena, cabeça e pescoço, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cérvix, tireóide, próstata, e pele, incluindo carcinoma de célula escamosa;

30 leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkins, linfoma de não-Hodgkins, linfoma de célula pilosa, linfoma

de célula manta, mieloma, e linfoma de Burkett;

leucemia mielógena crônica e aguda, síndrome mielodisplástica e leucemia promielocítica;

fibrossarcoma, rabdomiossarcoma;

5 astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas;

melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeroderma pigmentoso, ceratocarcinoma, câncer de tireóide folicular e sarcoma de Kaposi.

43. Emprego de acordo com a reivindicação 37, 38 ou 39, também compreendendo terapia de radiação.

44. Emprego de acordo com a reivindicação 39, em que o agente anticâncer é selecionado do grupo consistindo em um agente citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotere, taxol, etoposida, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifen, 5-fluorouracila, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticorpos para EGFR, Gleevec, íntron, ara-C, adriamicina, citoxan, gencitabina, mostarda de Uracila, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucil, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Bussulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATIN®, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicin-C, L-Asparaginase, Teniposida 17 β -Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, *Porfímero*, Erbitux,

Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campath, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, S-ml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, e
5 MDL-101,731.

45. Emprego de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para inibir um ou mais cinases barreira em um paciente.

46. Emprego de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para tratar, ou diminuir a progressão de, uma doença inibindo-se uma ou mais cinases barreira em um paciente.
10

47. Emprego de uma combinação compreendendo: (i) pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, e (ii) uma quantidade de pelo menos um segundo composto, o segundo composto sendo um agente anticâncer diferente do composto como definido na reivindicação 1, para tratar uma ou mais doenças inibindo-se uma cinase barreira.
15

48. Emprego de acordo com a reivindicação 47, em que o agente anticâncer é selecionado do grupo consistindo em a agente citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotere, taxol, etoposida, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifen, 5-fluorouracila, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticorpos para EGFR, Gleevec, íntron, ara-
20 C, adriamicina, citoxan, gencitabina, mostarda de Uracila, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Bussulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATIN®, Pentostatina, Vinblastina,
25 Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicin-C, L-Asparaginase, Teniposida 17 α -Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testostero-
30

na, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triancinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Ansacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, *Porfímero*, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campath, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, S-ml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, e MDL-101,731.

49. Emprego de composição farmacêutica compreendendo em combinação com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um composto como definido reivindicação 1, ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para tratar, ou diminuir a progressão de uma doença associada com uma ou mais cinases barreira em um paciente.

50. Emprego de acordo com a reivindicação 45, 46, 47 ou 48, em que a cinase barreira é Chk1.

51. Emprego de acordo com a reivindicação 45, 46, 47 ou 48, onde a cinase barreira é Chk2.

52. Composição compreendendo em combinação com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um composto como definido na reivindicação 1, ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para inibir uma ou mais tirosina cinase em um paciente.

53. Composição compreendendo em combinação com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um composto como definido na reivindicação 1, ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para tratar, ou diminuir a progressão de

uma doença inibindo-se uma ou mais tirosina cinase em um paciente.

54. Emprego de uma combinação compreendendo: (i) pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, e (ii) uma quantidade de pelo menos um segundo composto, o segundo composto sendo um agente anticâncer diferente do composto como definido na reivindicação 1, para tratar uma ou mais doenças inibindo-se uma tirosina cinase em um paciente.

55. Emprego de uma composição farmacêutica compreendendo em combinação de pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para tratar, ou diminuir a progressão de uma doença inibindo-se uma ou mais tirosina cinase em um paciente.

56. Emprego de acordo com qualquer uma das reivindicações 52, 53, 54 ou 55, em que a tirosina cinase é selecionada do grupo consistindo em VEGF-R2, EGFR, HER2, SRC, JAK e TEK.

57. Emprego de acordo com qualquer uma das reivindicações 52, 53, 54 ou 55, em que a tirosina cinase é VEGF-R2.

58. Emprego de acordo com qualquer uma das reivindicações 52, 53, 54 ou 55, em que a tirosina cinase é EGFR.

59. Emprego de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para inibir uma ou mais Pim-1 cinases em um paciente.

60. Emprego de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para tratar, ou diminuir a progressão de uma doença inibindo-se uma ou mais Pim-1 cinases em um paciente.

61. Emprego de uma combinação compreendendo: (i) pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, e (ii) pelo menos um segundo composto, o segundo composto sendo um agente anticâncer, o

referido segundo composto sendo diferente do composto como definido na reivindicação 1, para tratar uma ou mais doenças inibindo-se uma Pim-1 cinase em um paciente.

5 62. Emprego de uma composição farmacêutica compreendendo em combinação pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para tratar, ou diminuir a progressão de uma doença inibindo-se uma ou mais Pim-1 cinases em um paciente.

10 63. Emprego de pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, para tratar um câncer em um paciente.

15 64. Emprego de acordo com a reivindicação 63, em que o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em: câncer da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, estômago, câncer do pulmão de célula pequena, câncer do pulmão de célula grande, cabeça e pescoço, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, intestino, cervice, tireóide, próstata, e pele, incluindo carcinoma de célula escamosa;

20 leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkins, linfoma de não-Hodgkins, linfoma de célula pilosa, linfoma de célula manta, mieloma e linfoma de Burkett;

linfoma mielógeno agudo e crônico, síndrome mielodisplástica e leucemia promielocítica;

25 fibrossarcoma, rabdomiossarcoma;

linfoma de célula manta, cabeça e pescoço, mieloma;

astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas;

30 melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeroderma pigmentoso, ceratocantoma, câncer folicular de tireóide e sarcoma de Kaposi.

65. Emprego de uma combinação compreendendo: (i) pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 ou um pró-fármaco, é-

ter, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste, e (ii) uma quantidade de pelo menos um segundo composto, o referido segundo composto sendo um agente anticâncer o referido segundo composto sendo diferente do referido composto como definido na reivindicação 1, para tratar um câncer em

5 um paciente.

66. Emprego de acordo com a reivindicação 65, também compreendendo o uso de terapia de radiação.

67. Emprego de acordo com a reivindicação 65, em que o referido agente anticâncer é selecionado do grupo consistindo em agente citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotere, taxol, etoposida, irinotecan, camptotatar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifen, 5-fluorouracila, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticorpos para EGFR, Gleevec, íntron, ara-C, adriamicina, citoxan, gencitabina, mostarda de Uracila, Clorimetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Bussulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATIN®, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina,

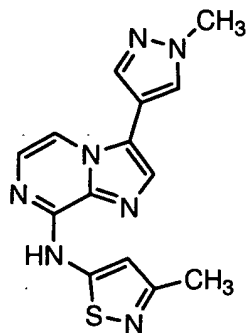
20 Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicin-C, L-Asparaginase, Teniposida 17 α -Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triancinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Ansacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina,

25 *Porfímero*, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campath, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, te-

30

zacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, e MDL-101,731.

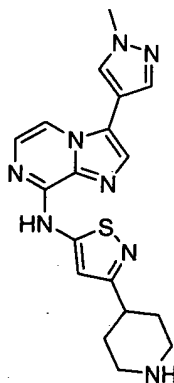
68. Composto da fórmula:



ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

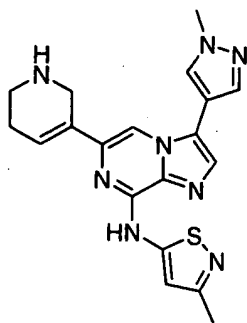
5

69. Composto da fórmula:



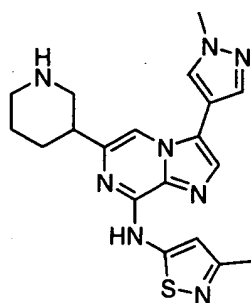
ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

70. Composto da fórmula:



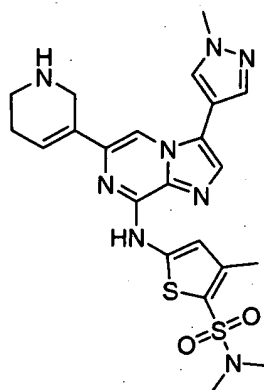
ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

71. Composto da fórmula:



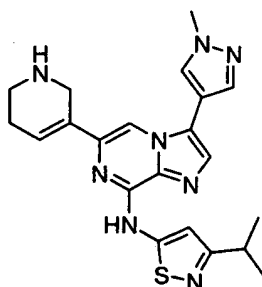
ou um éster, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável deste.

72. Composto da fórmula:



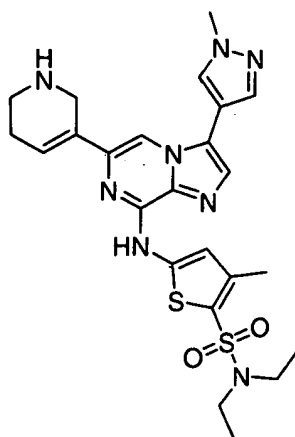
ou um éster, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável deste.

73. Composto da fórmula:



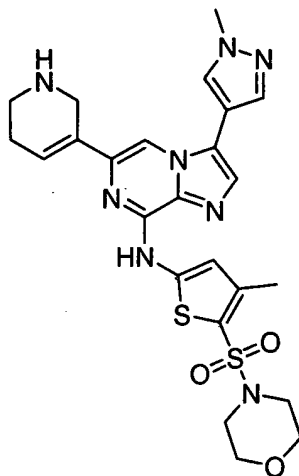
5 ou um éster, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável deste.

74. Composto da fórmula:



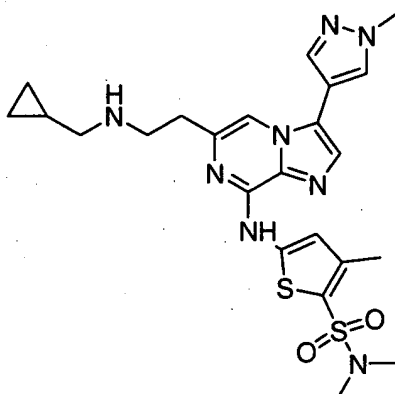
ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

75. Composto da fórmula:



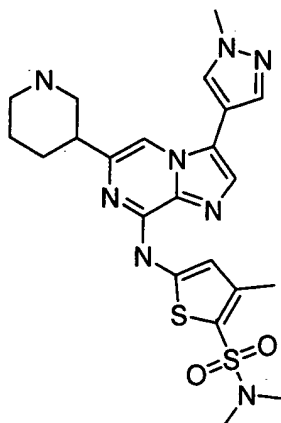
ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

76. Composto da fórmula:



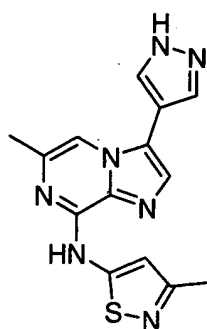
5 ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

77. Composto da fórmula:



ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

78. Composto da fórmula:



ou um éster, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável deste.

RESUMO

Patente de Invenção: "IMIDAZOPIRAZINAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA CINASE".

- Em suas muitas modalidades, a presente invenção fornece uma
- 5 nova classe de compostos de imidazopirazina como inibidores de proteína e/ou cinases de barreira, métodos de preparar tais compostos, composições farmacêuticas incluindo um ou mais tais compostos, métodos de preparara
- 10 formulações farmacêuticas incluindo um ou mais tais compostos, e métodos de tratamento, prevenção, inibição, ou melhora de uma ou mais doenças associadas com cinases de barreira ou proteína empregando-se tais compostos ou composições farmacêuticas.