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

(11) PI 0519424-5 B1

(22) Data do Depósito: 28/12/2005

(45) Data de Concessão: 05/01/2021

(54) Título: COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO E USO DOS DITOS COMPOSTOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO DE PROLIFERAÇÃO CELULAR OU INFECÇÃO MICROBIANA

(51) Int.Cl.: C07D 213/56; C07C 233/00; C07D 213/89; C07D 213/64; C07D 239/26; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/08/2005 US 60/704.551; 17/10/2005 US 60/727.341; 28/12/2004 US 60/639.834.

(73) Titular(es): ATHENEX, INC..

(72) Inventor(es): DAVID G. HANGAUER.

(86) Pedido PCT: PCT US2005047333 de 28/12/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/071960 de 06/07/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/06/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES E USOS DE COMPOSTOS PARA A PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE PROLIFERAÇÃO CELULAR A presente invenção refere-se a composto e usos de compostos revelados para a preparação de medicamentos para o tratamento de distúrbios de proliferação celular.

“COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO E USO DOS DITOS COMPOSTOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO DE PROLIFERAÇÃO CELULAR OU INFECÇÃO MICROBIANA”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[001]Com mais de 53.000 mortes nos Estados Unidos anualmente, o câncer é a segunda causa principal de morte depois da doença cardíaca (UBS Warburg “Disease Dynamics: The Cancer Market”, 8 de novembro de 2000). A cirurgia e a radioterapia podem ser curativas se a doença foi constatada cedo, mas as terapias com drogas atuais para a doença metastática são principalmente paliativas e raramente oferecem uma cura a longo prazo. Mesmo com as novas quimioterapias que entram no mercado, a melhora na sobrevivência de pacientes é medida em meses e não em anos, e continua a haver a necessidade de novas drogas eficazes tanto em combinação com agentes existentes como terapia de primeira linha, e como terapias de segunda e terceira linhas no tratamento de tumores resistentes.

[002]Continua a haver a necessidade na técnica de tratamentos melhorados para o distúrbio de proliferação celular e câncer.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[003]A invenção se refere a compostos e métodos para uso dos compostos para o tratamento de distúrbios de proliferação celular.

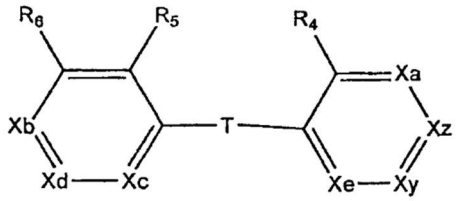
[004]Os compostos da presente invenção são úteis como agentes farmacêuticos. os compostos podem ser úteis, por exemplo, como agentes antiproliferantes, para o tratamento de mamíferos, tal como para o tratamento de seres humanos e animais. Os compostos podem ser usados sem limitação como agentes anticancerígenos, anti-angiogênicos, antimetastáticos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasíticos e/ou antivirais, por exemplo. Os compostos podem ser úteis, por exemplo, no tratamento de câncer do pulmão. Os compostos da presente invenção são também úteis para o tratamento de câncer do cólon. Os compostos da presente

invenção são também úteis, por exemplo, no tratamento do câncer da mama.

[005]Os compostos da invenção são úteis no tratamento de doenças e distúrbios que são modulados por inibição de tirosina quinase. Os compostos da invenção são úteis, por exemplo, no tratamento de distúrbios e doenças que são modulados por Src quinase. Os compostos da invenção podem também ser úteis no tratamento de doenças e distúrbios que são modulados por quinase de adesão focal (FAK).

[006]Os compostos da invenção incluem compostos da Fórmula I, e sais, solvatos, hidratos e promedicamentos seus:

Fórmula I



em que:

T está ausente (isto é, os anéis são conectados por uma ligação), $CR_{12}R_{13}$, C(O), O, S, S(O), $S(O)_2$, NR_{14}, $C(R_{15}R_{16})C(R_{17}R_{18})$, CH_2O, ou OCH_2;

X_Y é CZ, CY, N, ou N-O;

X_z é CZ, CY, N, ou N-O;

pelo menos um de X_Y e X_z é CZ;

Y é selecionado de hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior-arila e O-benzila;

X_a é CR_a, N, ou N-O;

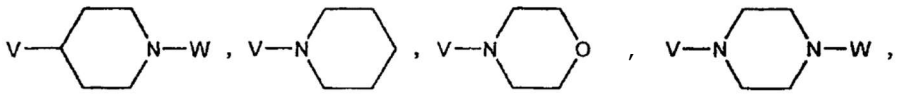
X_b é CR_b, N, ou N-O;

X_c é CR_c, N, ou N-O;

X_d é CR_d, N, ou N-O;

X_e é CR_e, N, ou N-O;

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_4, R_5 e R_6 são independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior-arila, O-benzila, alquil (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-OH, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior, COOH, COO-alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior, SO_2H, SO_2-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6), ou

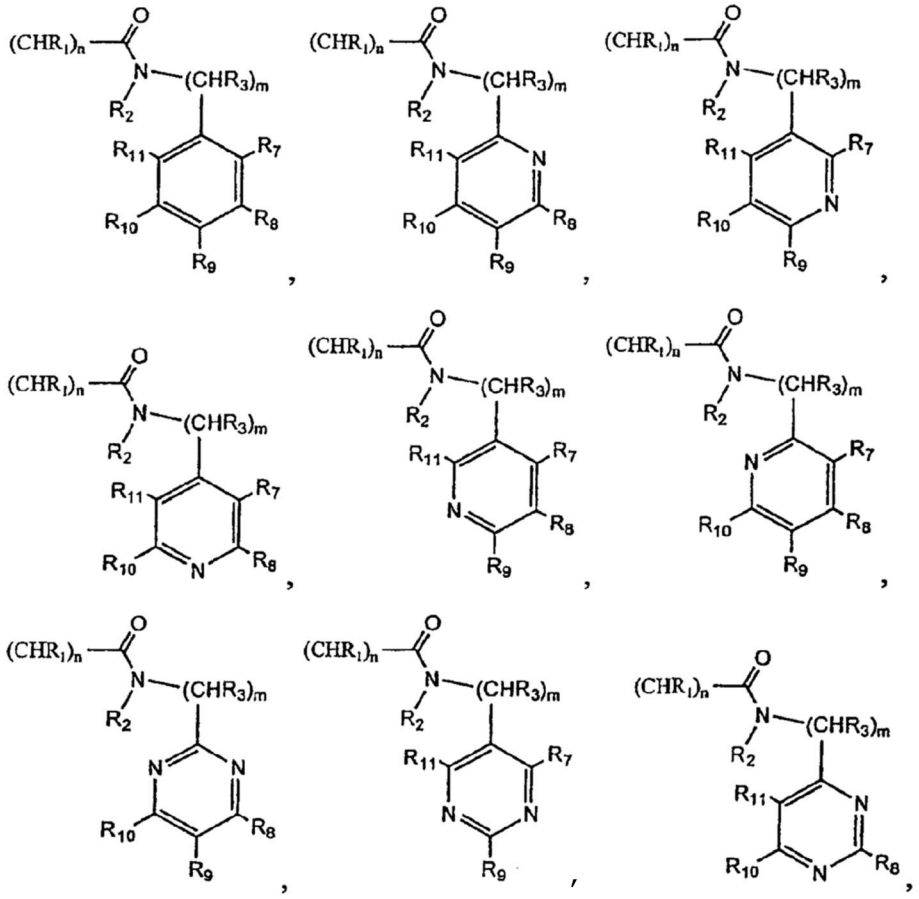


em que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila;

V é uma ligação, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2 – ou – $OCH_2CH_2CH_2$-;

R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17} e R_{18} são, independentemente H ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6;

Z é: $(CR_1)_n$-C(O)-$NR_2(CR_3)_m$-Ar, em que Ar é um grupo arila substituído ou não substituído ou heteroarila contendo nitrogênio, tal como benzeno, piridina ou pirimidina. Z é, por exemplo:

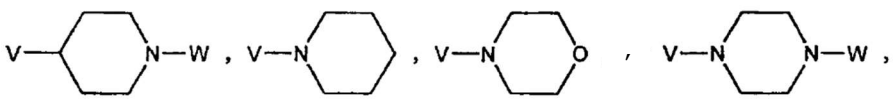


em que

R_1, R_2 e R_3 são independentemente H ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6;

n e m são, independentemente, 0, 1 ou 2;

R_7, R_8, R_9, R_{10} e R_{11} são, independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, O-alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior-arila, O-benzila, OH-alquila(C1, C2, C3, C4, C5, ou C6), alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6,



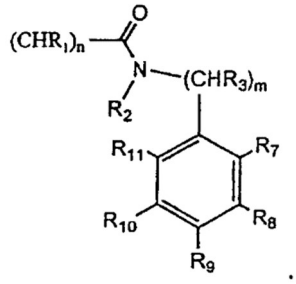
em

que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila;

V é uma ligação, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -OCH_2-, -OCH_2CH_2-, ou –

$OCH_2CH_2CH_2$-.

[007]Em determinados compostos da invenção, Z é



[008]Determinados compostos da invenção são selecionados dos Compostos 1-136 e 137. O composto da invenção é, por exemplo, Composto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, ou 137.

[009]Os compostos da invenção incluem Compostos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 e 137.

[010]Em determinados Compostos da Fórmula I, pelo menos um de X_a, X_b, X_c, X_d e X_e é N.

[011]No composto da Fórmula I, por exemplo, X_a é N e cada um de X_b, X_c, X_d e X_e é CR.

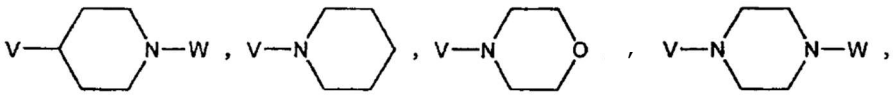
[012]Em determinados compostos da Fórmula I, X_Y é CY e X_z é CZ.

[013]Em determinados compostos da Fórmula I, por exemplo, Y é hidrogênio.

[014]Em determinados compostos da Fórmula I, R_b é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. R_b, por exemplo, é metóxi ou etóxi. Em determinados compostos da Fórmula I, R_b é hidrogênio. Em outros compostos da Fórmula I, R_b é selecionado de F, Cl, Br, e

I.

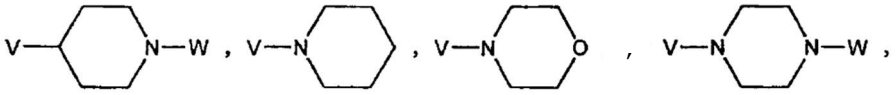
[015]Em outros compostos da Fórmula I, R_b é



em que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-. V é uma ligação, por exemplo. Em determinados compostos da Fórmula I, W é hidrogênio. Em outros compostos da Fórmula I, W é alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6.

[016]Em determinados compostos da Fórmula I, R_c é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. R_c, por exemplo, é metóxi ou etóxi. Em outros compostos da Fórmula I, R_c é hidrogênio, F, Cl, Br ou I.

[017]Em outros compostos da Fórmula I, R_c é

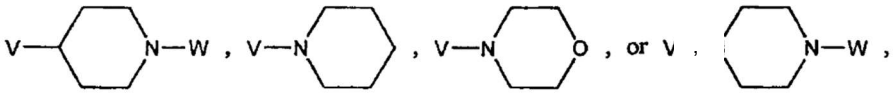


em que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-.

[018]V é, por exemplo, uma ligação. Em determinados compostos da Fórmula I, W é hidrogênio. Em outros compostos da Fórmula I, W é alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6.

[019]Em determinados compostos da Fórmula I, R_d é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. R_d, por exemplo, é metóxi ou etóxi. Em outros compostos da Fórmula I, R_d é hidrogênio, F, Cl, Br ou I.

[020]Em outros compostos da Fórmula I, R_d é



em que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-.

[021]V, por exemplo, é uma ligação. Em determinados compostos da Fórmula I, W é hidrogênio. Em outros compostos da Fórmula I, W é alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6.

[022]A invenção inclui um solvato de um composto de acordo com a Fórmula I.

[023]A invenção também inclui um hidrato de um composto de acordo com a Fórmula I.

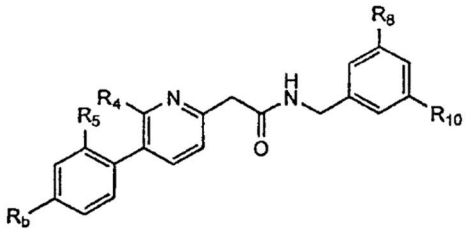
[024]A invenção também inclui um sal de adição de ácido de um composto de acordo com a Fórmula I. Um sal cloridrato, por exemplo.

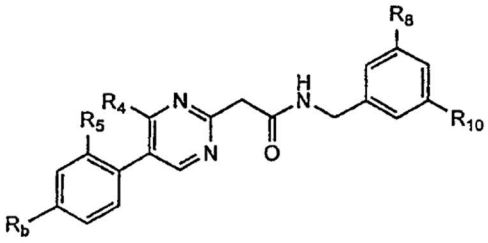
[025]A invenção também inclui um promedicamento de um composto de acordo com a Fórmula I.

[026]A invenção também inclui um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula I.

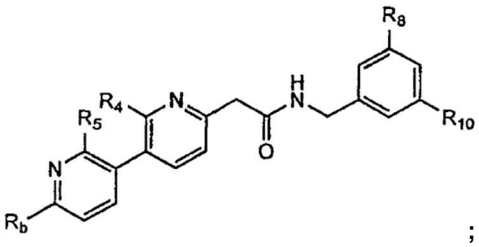
[027]A invenção também inclui uma composição de um composto de acordo com a Fórmula I e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[028]A invenção se refere a um composto da Fórmula I, tendo uma estrutura de acordo com uma das Fórmulas II-XIII:

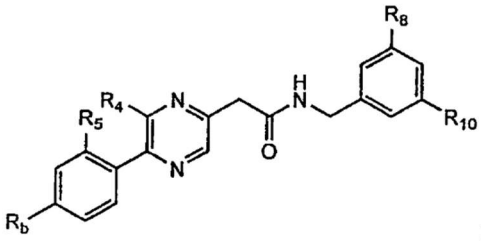
Fórmula II  ; **Fórmula III:**



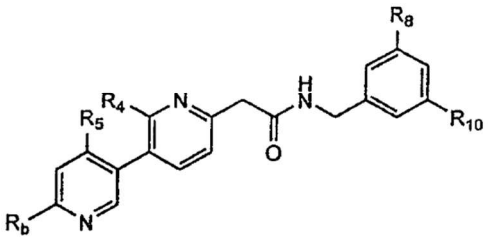
; **Fórmula IV:**



; **Fórmula V:**

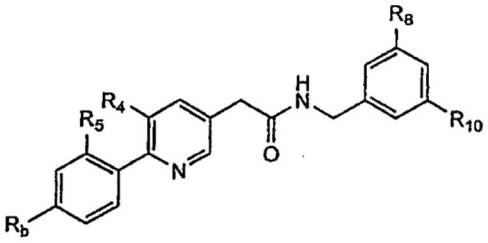


;

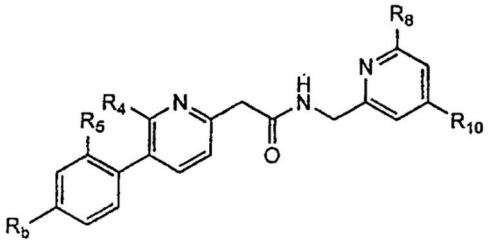


Fórmula VI

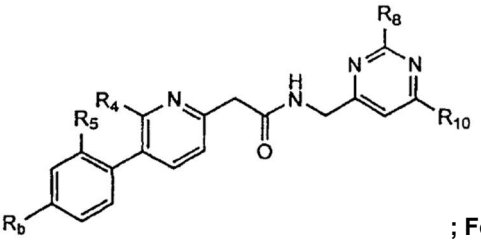
; **Fórmula VII:**



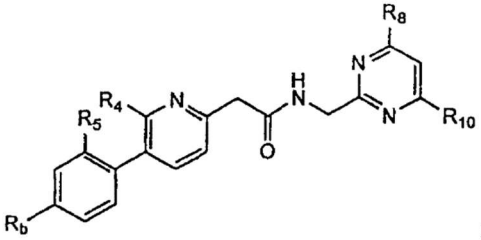
; **Fórmula VIII:**



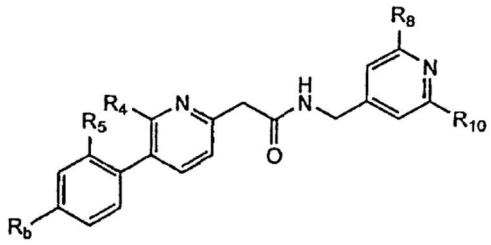
; **Fórmula IX:**

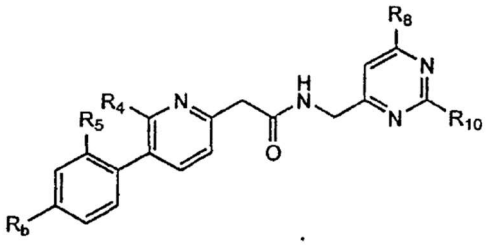


; **Formula X:**



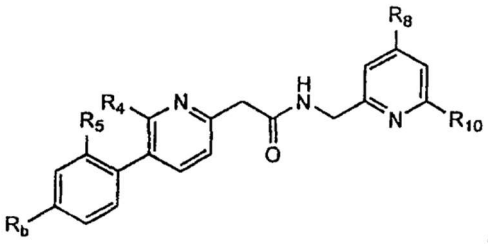
;

Fórmula XI:  **; Fórmula XII:**



.

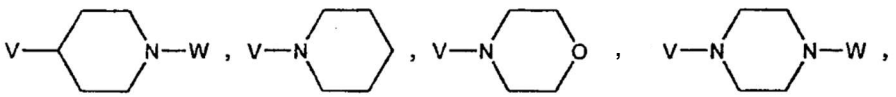
; Fórmula XIII:



,

ou um sal, solvato, hidrato ou promedicamento seu, em que:

R_b, R_4, R_5, R_8 e R_{10} são, independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, O- alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior-arila, O-benzila, OH-alquila(C1, C2, C3, C4, C5, ou C6), alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior, COOH, COO-alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6 inferior, SO_2H, SO_2-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior,

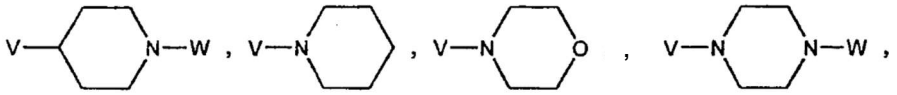


em que W é H ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila e V é uma ligação, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-.

[029]No composto da Fórmula II-XIII, R_8 é hidrogênio, F, Cl, Br ou I. R_8, por exemplo, é F. Em determinados compostos R_8 é H.

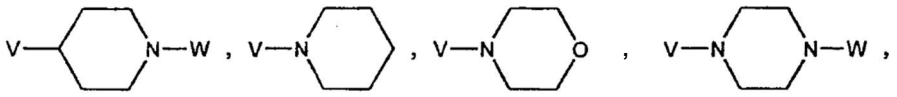
[030]Em determinados compostos da Fórmula II-XIII, R_b é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. R_b, por exemplo, é metóxi ou etc.

[031]Em determinados compostos da Fórmula II-XIII, R_b é hidrogênio, Cl, Br ou I. Em outros compostos, no composto da Fórmula II-XIII, R_b é

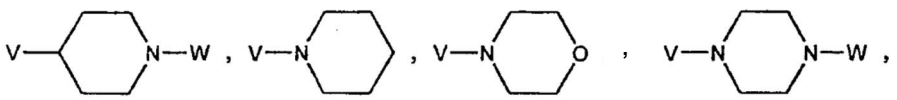
[032] 

[033]em que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila, e V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $–OCH_2CH_2CH_2-$.

[034]Em determinados compostos da Fórmula II-XIII, R_4 é hidrogênio, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, F, Cl, Br ou I. Em outros compostos, no composto da Fórmula II-XIII, R_4 é

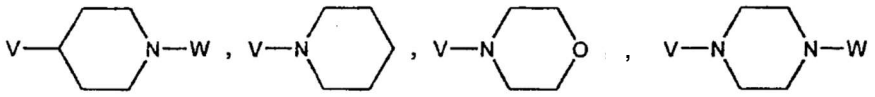
[035]  em que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $–OCH_2CH_2CH_2-$.

[036]Em determinados compostos da Fórmula II-XIII, R_5 é hidrogênio, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, F, Cl, Br, ou I. Em outros compostos, no composto da Fórmula II-XIII, R_5 é

[037]  em que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $–OCH_2CH_2CH_2-$.

[038]Em determinados compostos da Fórmula II-XIII, R_{10} é hidrogênio, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, F, Cl, Br ou I. R_{10}, por exemplo, é metóxi, etóxi ou isobutóxi.

[039]Em outros compostos da Fórmula II-XIII, R_{10} é

[040]  em que

W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$.

[041]No composto da Fórmula II-XIII, por exemplo, W é hidrogênio, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6.

[042]Determinados compostos da invenção incluem compostos de acordo com a Fórmula II.

[043]A invenção se refere a um solvato de um composto de acordo com uma das Fórmulas II-XIII. A invenção também se refere a um hidrato de um composto de acordo com uma das Fórmulas II-XIII.

[044]A invenção também se refere a um sal de adição de ácido de um composto de acordo com uma das Fórmulas II-XIII. Um sal cloridrato, por exemplo.

[045]Além disso, a invenção se refere a um promedicamento de um composto de acordo com uma das Fórmulas II-XIII.

[046]A invenção também se refere a um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de uma das Fórmulas II-XIII.

[047]A invenção inclui composições compreendendo um composto de acordo com uma das Fórmulas I-XIII e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[048]Determinados compostos da invenção são inibidores de quinase não competitiva por ATP.

[049]A invenção também inclui um método de prevenção ou tratamento de um

distúrbio de proliferação celular por administração de uma composição farmacêutica que inclui um composto de acordo com uma das Fórmulas I-XIII, ou sal, solvato, hidrato ou promedicamento seu, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável a um paciente que tenha necessidade dele.

[050]O distúrbio de proliferação celular é, por exemplo, pré-câncer ou câncer. O distúrbio de proliferação celular tratado ou prevenido pelos compostos da invenção pode ser um câncer, tal como, por exemplo, câncer do cólon ou câncer do pulmão.

[051]O distúrbio de proliferação celular tratado ou prevenido pelos compostos da invenção pode ser um distúrbio hiperproliferativo.

[052]O distúrbio de proliferação celular tratado ou prevenido pelos compostos da invenção pode ser psoríase.

[053]O tratamento ou prevenção do distúrbio proliferativo pode ocorrer por meio da inibição de uma tirosina quinase. A tirosina quinase pode ser, por exemplo, uma Src quinase ou quinase de adesão focal (FAK).

[054]A invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio que é modulado por inibição de tirosina quinase por administração de uma composição farmacêutica que inclui um composto de acordo com a Fórmula I ou uma das Fórmulas II-XIII, ou um sal, solvato, hidrato ou promedicamento seu, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. A doença ou distúrbio que é modulada por inibição de tirosina quinase é, por exemplo, câncer, pré-câncer, um distúrbio hiperproliferativo ou uma infecção microbiana. O composto é, por exemplo, um composto de acordo com a Fórmula I ou II.

[055]A composição farmacêutica da invenção pode modular um trajeto da quinase. O trajeto de quinase, por exemplo, é um trajeto de Src quinase, ou um trajeto de quinase de adesão focal.

[056]A composição farmacêutica da invenção pode modular uma quinase diretamente. A quinase é Src quinase, por exemplo, ou quinase de adesão focal.

[057]Determinadas composições farmacêuticas da invenção são inibidores de quinase não competitiva para ATP.

[058]Os compostos da invenção são também úteis para o tratamento ou prevenção de uma infecção microbiana, tal como uma infecção bacteriana, fúngica, parasítica ou viral.

[059]Determinadas composições farmacêuticas da invenção incluem um composto selecionado do Composto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, e 137. A composição farmacêutica inclui, por exemplo, Composto 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 ou 137.

[060]Determinadas composições farmacêuticas da invenção incluem um composto selecionado dos compostos relacionados na Tabela 2.

[061]Um composto da invenção pode ser usado como um agente farmacêutico. Um composto da invenção é usado, por exemplo, como um agente antiproliferativo, para o tratamento de seres humanos e/ou animais, tal como para o tratamento de seres humanos e/ou outros mamíferos. Os compostos podem ser usados sem limitação, como agentes anticancerígenos, anti-angiogênicos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasíticos e/ou antivirais, por exemplo. Além disso, os compostos podem ser usados para outros distúrbios relacionados com a proliferação celular tais como retinopatia diabética, degeneração macular e psoríase. Agentes anticancerígenos incluem agentes antimetastáticos.

[062]O composto da invenção usado como um agente farmacêutico pode ser selecionado de Compostos 1-136 e 137. O composto da invenção usado como um

agente farmacêutico é, por exemplo, Composto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 61, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, ou 137. O composto da invenção usado como um agente farmacêutico é selecionado, por exemplo, de Compostos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 e 137.

[063]Determinados agentes farmacêuticos incluem um composto selecionado dos compostos relacionados na Tabela 2.

[064]Em um aspecto da invenção, um composto da invenção, um composto de Fórmula I ou um das Fórmulas II-XII, por exemplo, é usado para tratar ou prevenir um distúrbio de proliferação celular em um paciente. Em um aspecto da modalidade, o distúrbio de proliferação celular é pré-câncer ou câncer. Em um outro aspecto da modalidade, o distúrbio de proliferação celular é um distúrbio hiperproliferativo. Em uma outra modalidade, a prevenção ou tratamento do distúrbio de proliferação celular, câncer ou distúrbio hiperproliferativo ocorre por meio da inibição de uma quinase. Em uma outra modalidade, a prevenção ou o tratamento do distúrbio de proliferação celular, câncer ou distúrbio hiperproliferativo ocorre por meio da inibição de Src quinase ou de quinase de adesão focal (FAK). Em uma outra modalidade, o paciente é um mamífero. É preferível que o paciente seja um ser humano.

[065]A invenção é também voltada a um método de tratamento ou prevenção de câncer ou de um distúrbio de proliferação em um paciente, compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de um composto da invenção, de um composto da Fórmula I ou de um das Fórmulas II-XIII, por exemplo. O composto da invenção pode ser, por exemplo, um inibidor de quinase. O composto da invenção pode ser um

inibidor de quinase não competitivo para ATP. O composto da invenção pode inibir a quinase diretamente, ou ele pode afetar o trajeto da quinase.

[066]A descrição acima apresenta de um modo um tanto geral as características mais importantes da presente invenção a fim de que a descrição detalhada da mesma possa ser compreendida e para que as contribuições da presente invenção à técnica possam ser mais bem apreciadas. Outros objetivos e características da presente invenção se tornarão aparentes com a leitura da descrição detalhada abaixo quando considerada em conjunto com os exemplos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

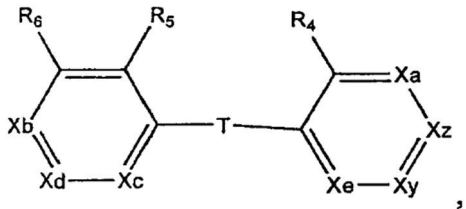
[067]Os detalhes de uma ou mais modalidades da invenção são apresentados na descrição apensa abaixo. Embora qualquer método e material semelhante ou equivalente aos descritos nela possam ser usados na colocação em prática ou na testagem da presente invenção, serão agora descritos os métodos e materiais preferidos. Outras características, objetivos e vantagens da invenção se tornarão aparentes com a leitura da descrição. No relatório as formas no singular também incluem as formas no plural, a não ser que o contexto determine em contrário. A não ser que seja definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento terão o mesmo significado que é compreendido habitualmente pelos versados na técnica à qual a invenção pertence. Em caso de conflito, prevalecerá o presente relatório.

[068]A invenção se refere a compostos e métodos de uso dos compostos para o tratamento de distúrbios de proliferação celular.

[069]Os compostos da presente invenção são úteis como agentes farmacêuticos, especialmente como agentes antiproliferativos, para o tratamento de seres humanos e animais, especialmente para o tratamento de seres humanos e de outros mamíferos. Os compostos podem ser usados sem imitação como agentes anticancerígenos, anti-angiogênese, antimetastáticos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasíticos e/ou antivirais. Os compostos podem ser usados para outros

distúrbios relacionados com a proliferação celular tais como psoríase.

[070]Os compostos da presente invenção incluem compostos da Fórmula I e sais seus: Fórmula I



, em que:

T está ausente (isto é, os anéis são conectados por uma ligação), $CR_{12}R_{13}$, C(O), O, S, S(O), $S(O)_2$, NR_{14}, $C(R_{15}R_{16})C(R_{17}R_{18})$, CH_2O, ou OCH_2;

X_y é CZ, CY, N, ou N-O;

X_z é CZ, CY, N, ou N-O;

pelo menos um de X_y e X_z é CZ;

Y é selecionado de hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior-arila e O-benzila;

X_a é CR_a, N, ou N-O;

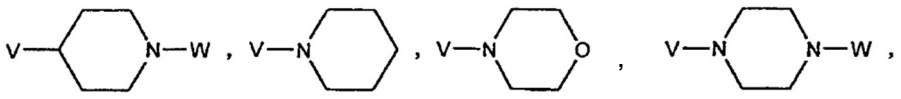
X_b é CR_b, N, ou N-O;

X_c é CR_c, N, ou N-O;

X_d é CR_d, N, ou N-O;

X_e é CR_e, N, ou N-O;

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_4, R_5 e R_6 são independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior-arila, O-benzila, OH-alquila(C1, C2, C3, C4, C5, ou C6), alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior, COOH, COO-alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior, SO_2H, SO_2-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6), ou

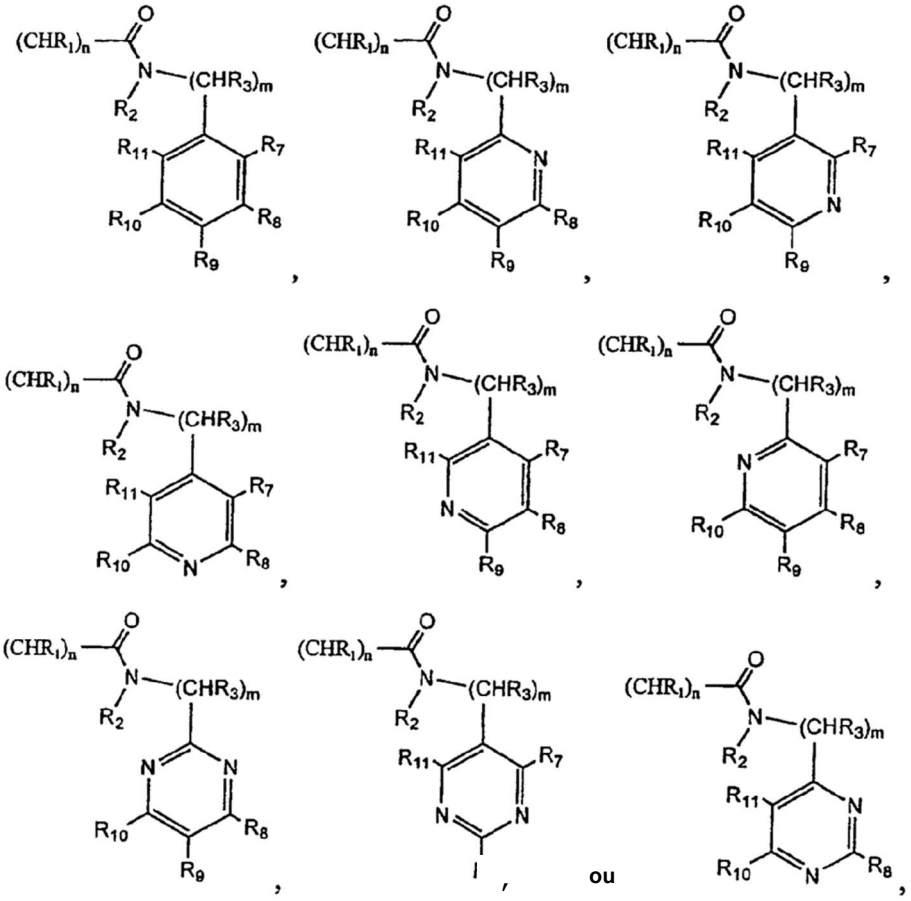

em que W é

H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila;

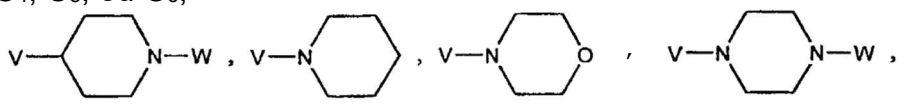
V é uma ligação, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2 – ou – $OCH_2CH_2CH_2$-;

R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17} e R_{18} são, independentemente H ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6;

[071]Z é: $(CR_1)_n$-C(O)-$NR_2(CR_3)_m$-Ar, em que Ar é um grupo arila substituído ou não substituído ou heteroarila contendo nitrogênio, tal como benzeno, piridina ou pirimidina. Z é, por exemplo:


em que R_1, R_2 e R_3 são independentemente H ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6;

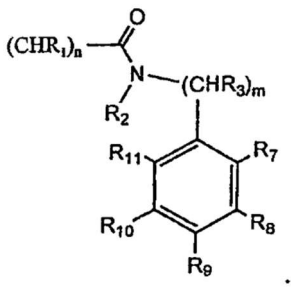
n e m são, independentemente, 0, 1 ou 2; R_7, R_8, R_9, R_{10} e R_{11} são, independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, O-alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior-arila, O-benzila, OH-alquila(C1, C2, C3, C4, C5, ou C6), alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-O-alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6,



em que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila;

V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, ou $-OCH_2CH_2CH_2-$.

[072]Em determinados compostos da invenção, Z é



[073]Determinados compostos da invenção são selecionados dos Compostos 1-136 e 137. O composto da invenção é, por exemplo, Composto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, ou 137.

[074]Os compostos da invenção incluem Compostos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 e 137.

[075]Em determinados Compostos da Fórmula I, pelo menos um de X_a, X_b, X_c, X_d e X_e é N.

[076]No composto da Fórmula I, por exemplo, X_a é N e cada um de X_b, X_c, X_d e X_e é CR.

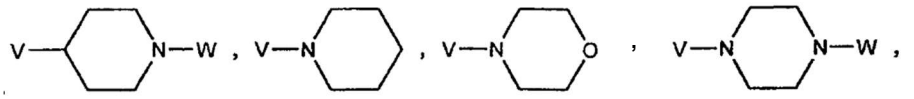
[077]Em determinados compostos da Fórmula I, X_y é CY e X_z é CZ.

[078]Em determinados compostos da Fórmula I, por exemplo, Y é hidrogênio.

[079]Os compostos da presente invenção podem tolerar uma ampla variedade de grupos funcionais, de modo que diversos materiais de partida substituídos podem ser usados para sintetizá-los. As sínteses descritas no presente documento geralmente proporcionam o composto bi-arila final desejado no fim do processo geral ou na proximidade dele, embora possa ser desejável em determinados casos se converter ainda o composto em um sal, éster ou promedicamento seu farmaceuticamente aceitável.

[080]Em determinados compostos da Fórmula I, R_b é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. R_b, por exemplo, é metóxi ou etóxi. Em determinados compostos da Fórmula I, R_b é hidrogênio. Em outros compostos da Fórmula I, R_b é selecionado de F, Cl, Br, e I. R_b é F, por exemplo.

[081]Em outros compostos da Fórmula I, R_b é



em que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-. V é uma ligação, por exemplo. Em determinados compostos da Fórmula I, V é –CH_2-, -CH_2CH_2- ou $CH_2CH_2CH_2$-. Em outros compostos, V é O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-.

[082]Em determinados compostos da Fórmula I, W é hidrogênio. Em outros compostos da Fórmula I, W é alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. Em alguns compostos

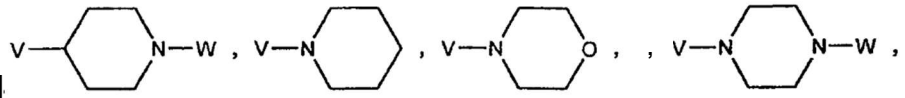
W é metila.

[083]Em determinados compostos da Fórmula I, R_c é halogênio, R_c é, por exemplo, F, Cl, Br ou I. Em alguns compostos, R_c é F. Em outros compostos R_c é Cl.

[084]Em determinados compostos, R_c é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. Em alguns compostos, R_c, é metóxi ou etóxi. Em algumas modalidades R_c é etóxi.

[085]Em outros compostos da Fórmula I, R_c é hidrogênio.

[086]Em outros compostos da Fórmula I, R_c é

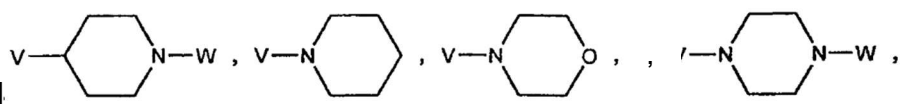
[087]  em que

W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$. Em alguns compostos V é uma ligação. Em outros compostos V é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH_2CH_2-$. Em outros compostos V é $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$.

[088]Em determinados compostos da Fórmula I, W é hidrogênio. Em outros compostos da Fórmula I, W é alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. Em determinados compostos W é metila.

[089]Em determinados compostos da Fórmula I, R_b é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. R_b, por exemplo, é metóxi ou etóxi. Em determinados compostos da Fórmula I, R_b é hidrogênio. Em outros compostos da Fórmula I, R_b é selecionado de F, Cl, Br ou I. R_b é, por exemplo, F.

[090]Em outros compostos da Fórmula I, R_b é

[091]  em que

W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou –

$OCH_2CH_2CH_2$-. V, por exemplo, é uma ligação. Em determinados compostos da Fórmula I, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-. Em outros compostos V é -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-.

[092]Em determinados compostos da Fórmula I, W é hidrogênio. Em outros compostos, W é alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. Em alguns compostos, W é metila.

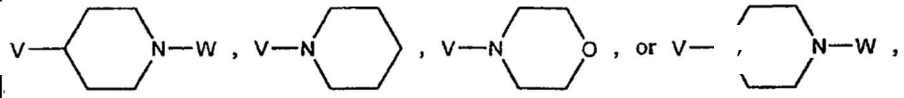
[093]Em determinados compostos da Fórmula I, R_d é halogênio, R_d é F, Cl, Br, ou I. Em alguns compostos, R_d é F. Em outros compostos R_d é Cl.

[094]Em alguns compostos R_d é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. Em alguns compostos, R_d é metóxi ou etóxi. Em algumas modalidades, R_d é etóxi.

[095]Em outros compostos da Fórmula I, R_d é hidrogênio.

[096]Em outros compostos da Fórmula I, R_d é

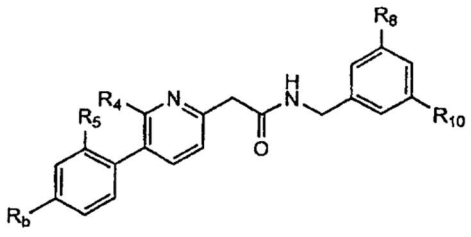
[097]

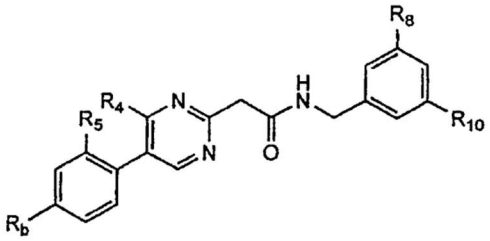
[098]  em que

W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; V é uma ligação, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$- .Em alguns compostos V é uma ligação. Em outros compostos, V é -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-. Em outros compostos V é -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-.

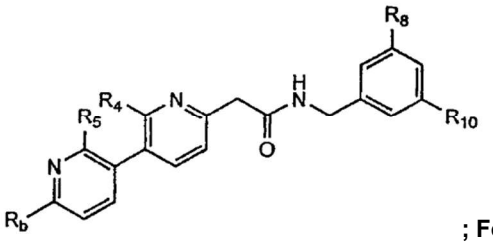
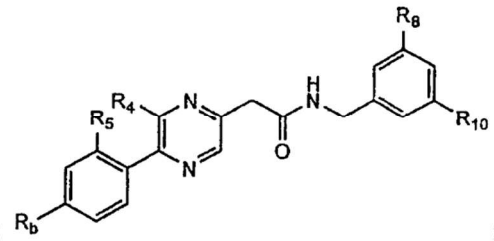
[099]Em alguns compostos da Fórmula I, W é hidrogênio. Em outros compostos W é alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. Em determinados compostos W é metila

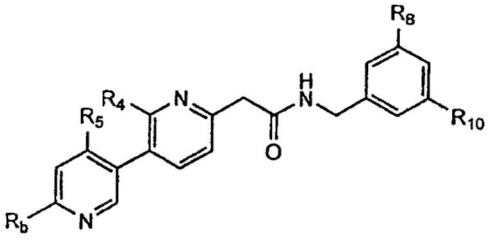
[0100]A invenção se refere a um composto da Fórmula I, tendo uma estrutura de acordo com uma das Fórmulas II-XIII.

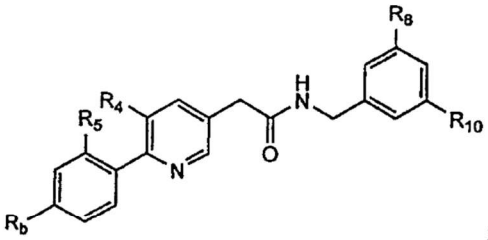
Fórmula II:  ; Fórmula III:

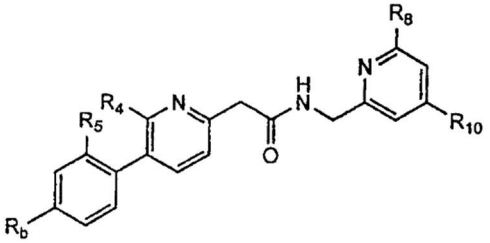
 .

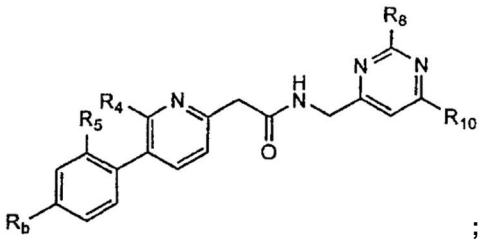
; Fórmula IV:

 ; Fórmula V:  ;

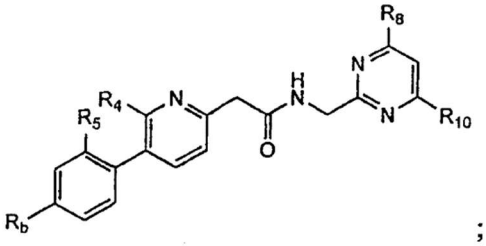
Fórmula VI:  ; Fórmula VII:

 ; ; Fórmula VIII:

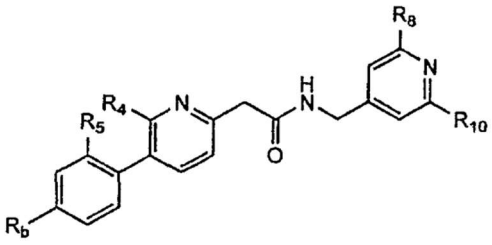
 ; Fórmula IX:



; **Fórmula X:**

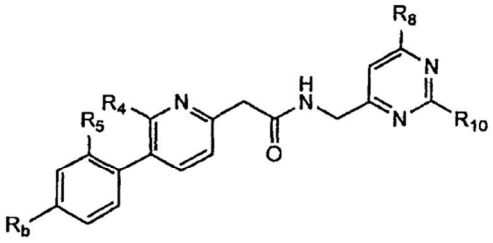


;

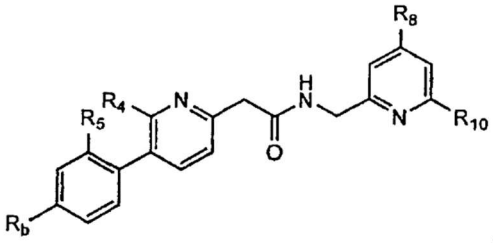


Fórmula XI:

; **Fórmula XII:**



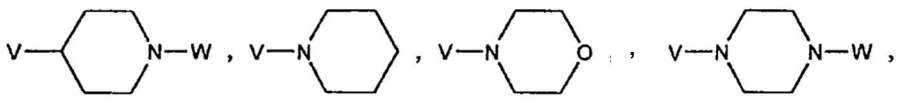
; **Fórmula XIII:**



,

ou um sal, solvato, hidrato ou promedicamento seu, em que:

[0101]R_b, R_4, R_5, R_8 e R_{10} são, independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, O-alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior-arila, O-benzila, OH-alquila(C1, C2, C3, C4, C5, ou C6), alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior, COOH, COO-alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6 inferior, SO_2H, SO_2-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior,

[0102]  em

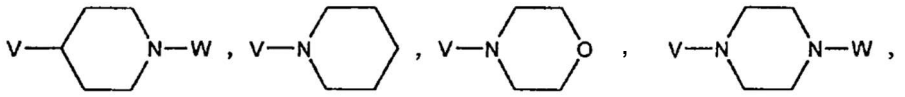
que W é H ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila e

V é uma ligação, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-.

[0103]No composto da Fórmula II-XIII, R_8 é, por exemplo, hidrogênio, F, Cl, Br ou I. R_8 é, por exemplo, F. Em determinados compostos R_8 é H.

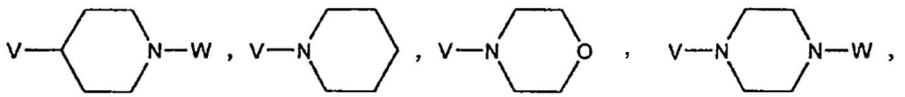
[0104]Em determinados compostos da Fórmula II-XIII, R_b é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. R_b, por exemplo, é metóxi ou etóxi. Em determinados compostos R_b é etóxi. Em determinados compostos R_b é hidrogênio.

[0105]Em determinados compostos da Fórmula II-XIII, R_b é Cl, Br ou I. Rb é, por exemplo, F ou Cl. Em outros compostos, no composto da Fórmula II-XIII, R_b é

[0106]  em

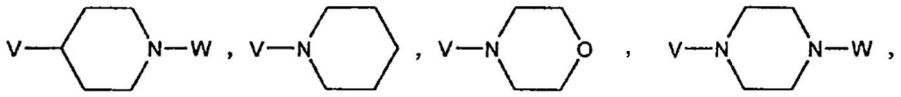
que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila, e V é uma ligação, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-. Em determinados compostos W é H. Em outros compostos W é alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. W é, por exemplo, metila.

[0107]Em determinados compostos da Fórmula II-XIII, R_4 é hidrogênio, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, F, Cl, Br ou I. Em alguns compostos R_4 é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. R_4 é, metóxi ou etóxi. Em determinados compostos R_4 é etóxi. Em outros compostos no composto da Fórmula II-XIII. Em outros compostos, no composto da Fórmula II-XIII, R_4 é

[0108]  em

que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-. Em determinados compostos V é uma ligação. Em outros compostos V é -CH_2-, -CH_2CH_2- ou -$CH_2CH_2CH_2$-. Em outros compostos V é -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou –$OCH_2CH_2CH_2$-.

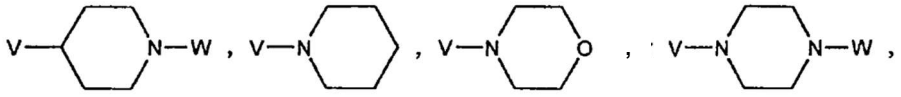
[0109]Em determinados compostos da Fórmula II-XIII, R_5 é hidrogênio, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, F, Cl, Br, ou I. R_5 é, por exemplo, hidrogênio. Em alguns compostos R_5 é etóxi. Em determinados compostos R_5 é F. Em outros compostos, no composto da fórmula II-XIII, R_5 é

[0110]  em

que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$. Em determinados compostos V é uma ligação. Em outros compostos V é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH_2CH_2-$. Em outros compostos V é $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$.

[0111]Em determinados compostos da Fórmula II-XIII, R_{10} é hidrogênio, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, F, Cl, Br ou I. Em alguns compostos R_{10} é, por exemplo, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. R_{10} é, por exemplo, metóxi, ou etóxi. Em alguns compostos R_{10} é isobutóxi. Em alguns compostos R_{10} é hidrogênio. Em determinados compostos R_{10} é halogênio. R_{10} é, por exemplo, F ou Cl.

[0112]Em outros compostos da Fórmula II-XIII, R_{10} é

[0113]  em

que W é H, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquil(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6)-arila; e V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$. Em determinados compostos V é uma ligação. Em outros compostos V é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH_2CH_2-$. Em outros compostos V é $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$.

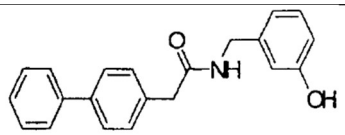
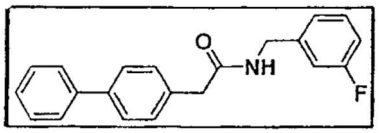
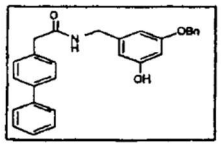
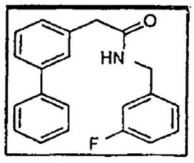
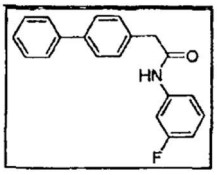
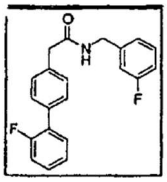
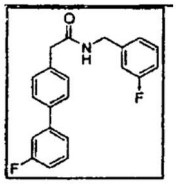
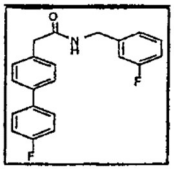
[0114]No composto da Fórmula II-XIII, por exemplo, W é hidrogênio, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6. Em alguns compostos W é metila.

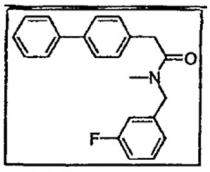
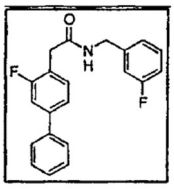
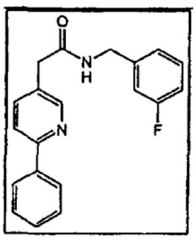
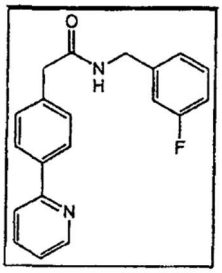
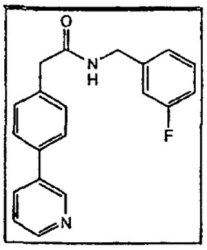
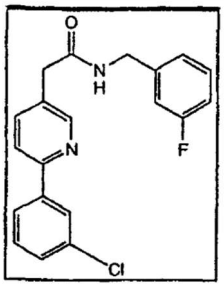
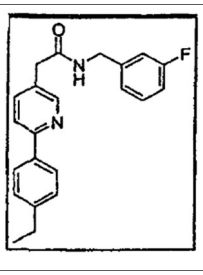
[0115]Determinados compostos da invenção incluem compostos de acordo

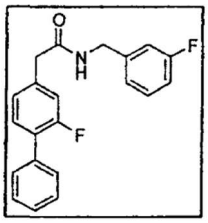
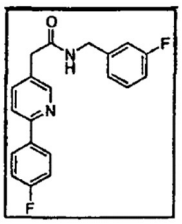
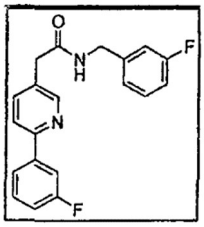
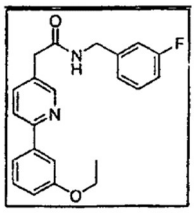
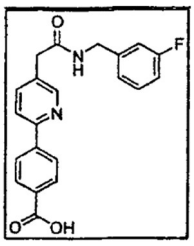
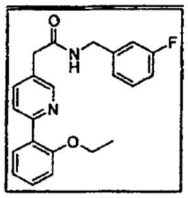
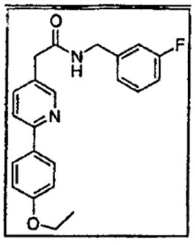
com a Fórmula II.

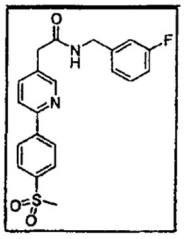
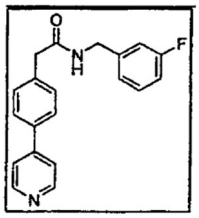
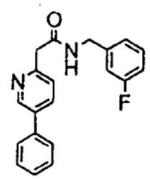
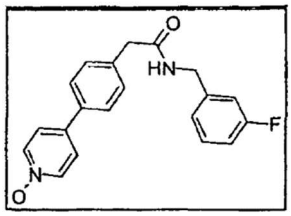
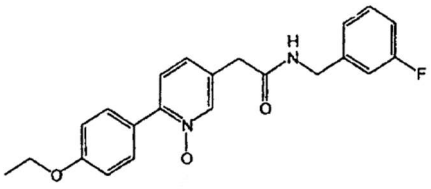
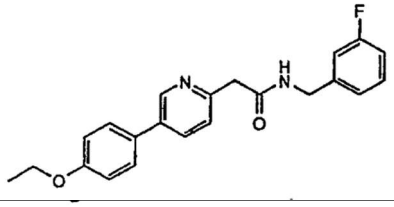
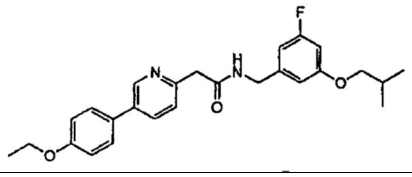
[0116]Os compostos da invenção incluem os relacionados na Tabela 1:

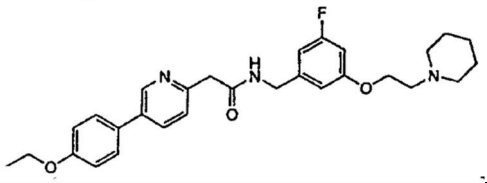
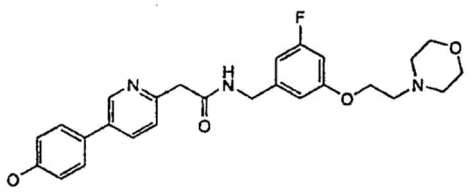
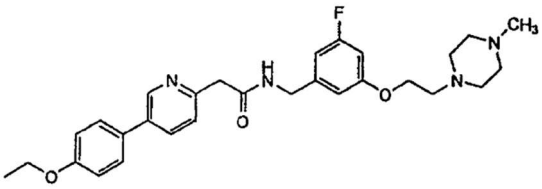
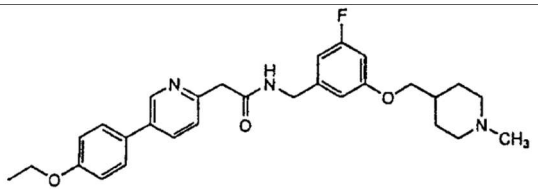
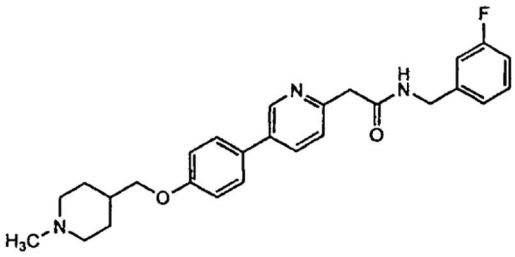
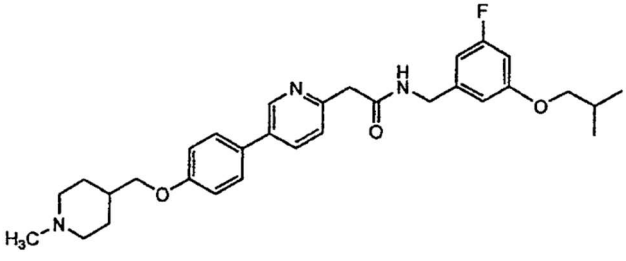
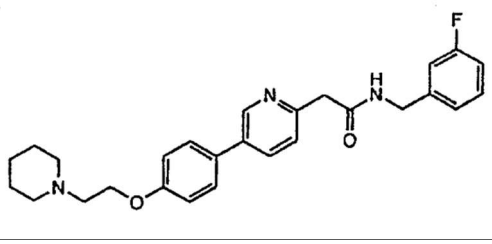
TABELA 1

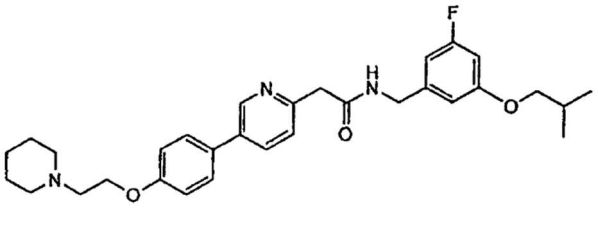
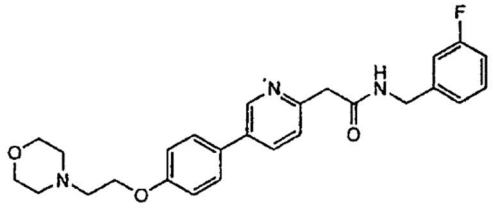
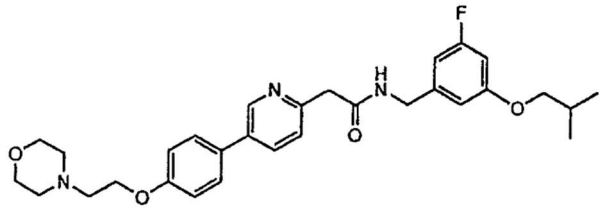
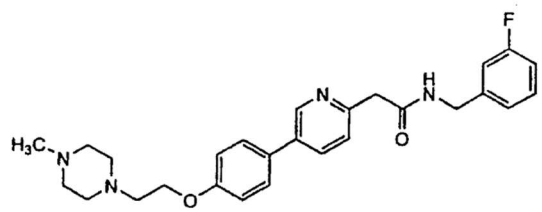
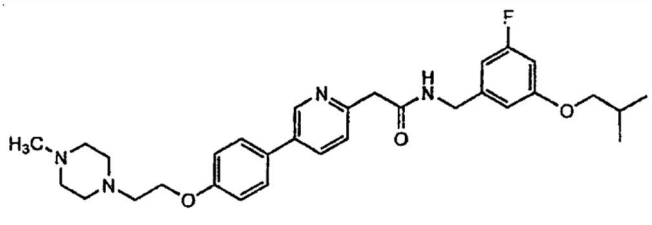
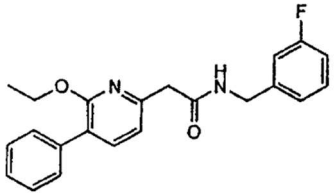
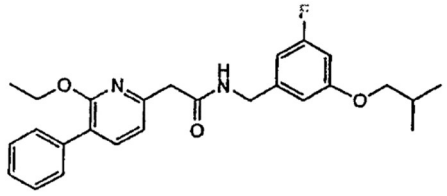
Composto #	KX #	Composto
1	1-136	
2	1-305	
3	1-306	
4	1-307	
5	1-308	
6	1-309	
7	1-310	
8	1-311	

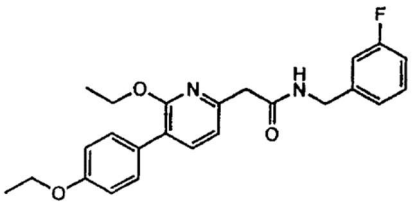
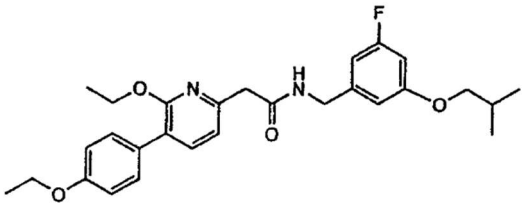
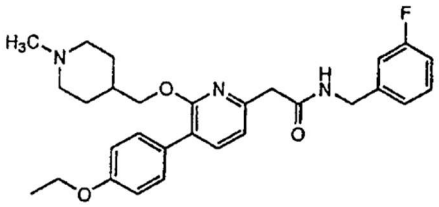
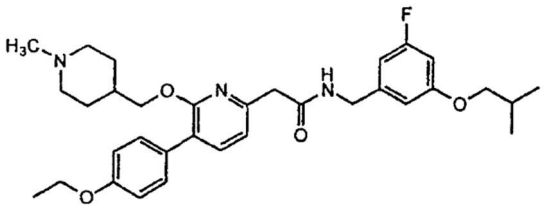
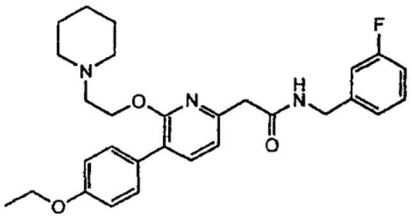
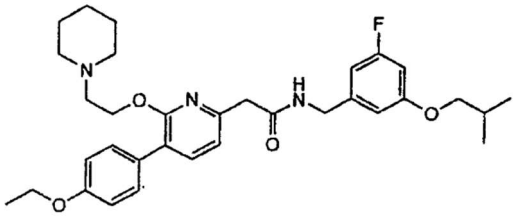
9	1-312	
10	1-313	
11	1-314	
12	1-315	
13	1-316	
14	1-317	
15	1-318	

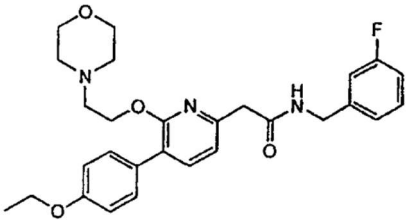
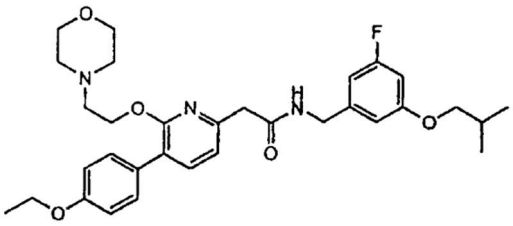
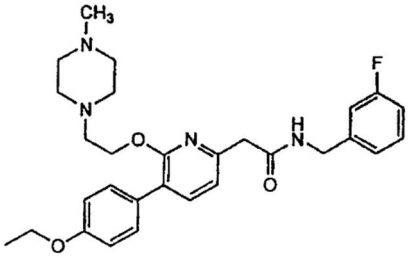
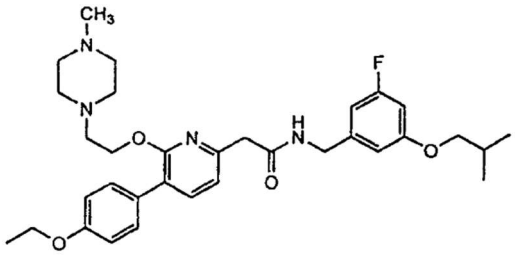
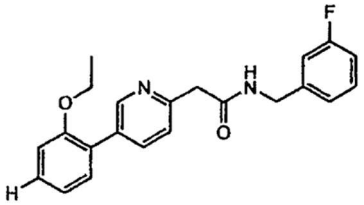
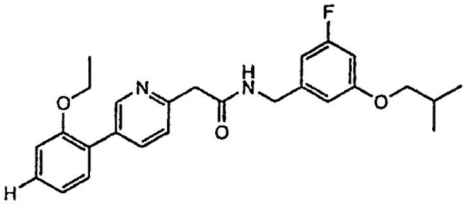
16	1-319	
17	1-320	
18	1-321	
19	1-322	
20	1-323	
21	1-324	
22	1-325	

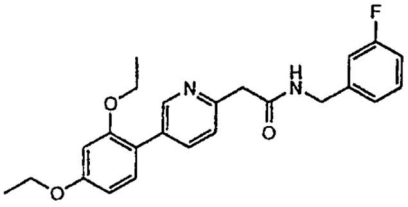
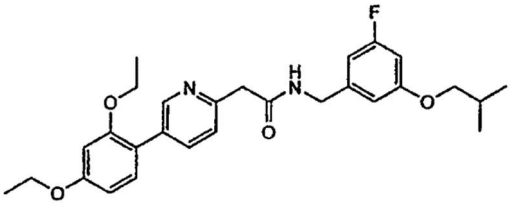
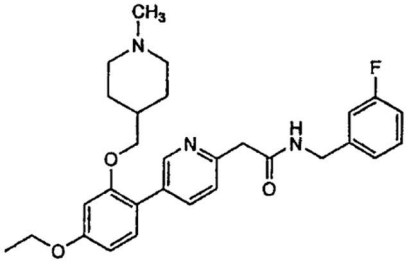
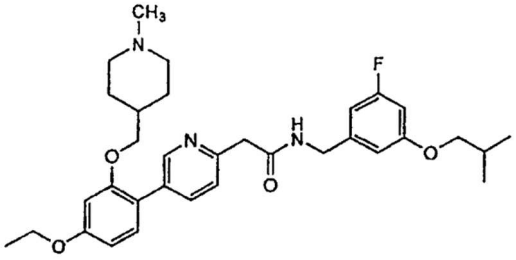
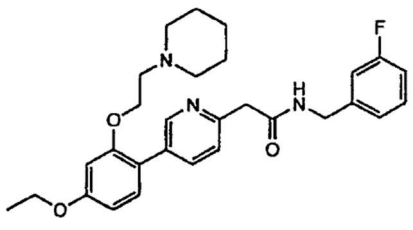
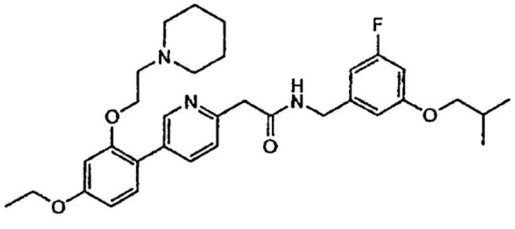
23	1-326	
24	1-327	
25	1-329	
26	1-357	
27	1-358	
28	2-359	
29	2-368	

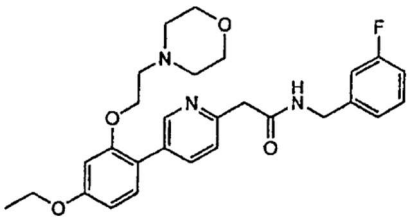
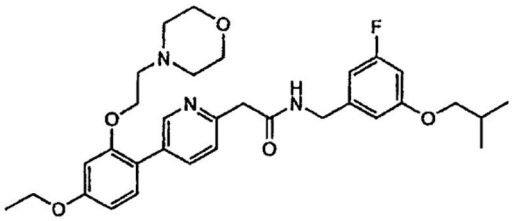
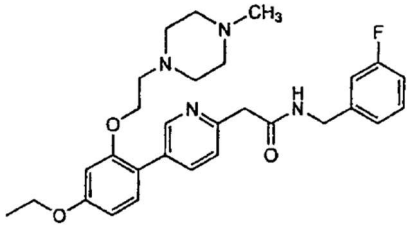
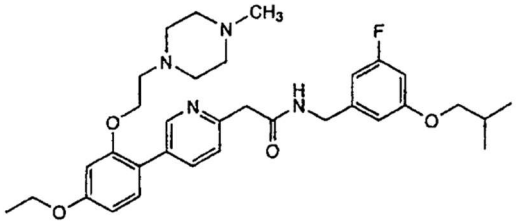
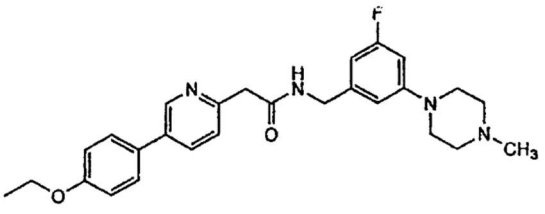
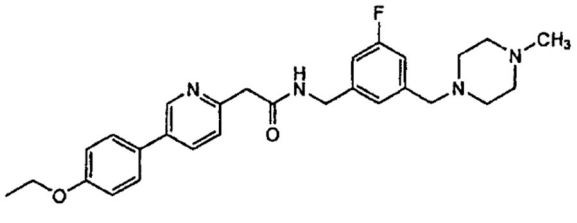
30	2-380	
31	2-378	
32		
33	2-381	
34		
35		
36	2-375	

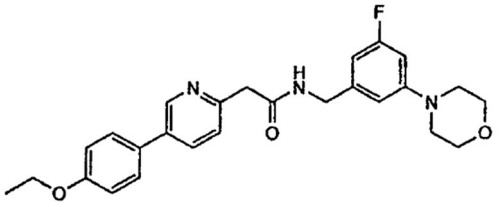
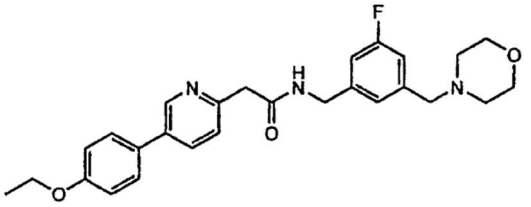
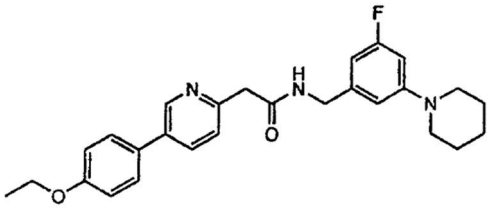
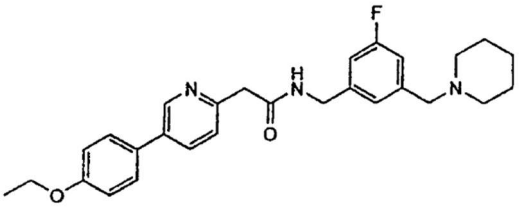
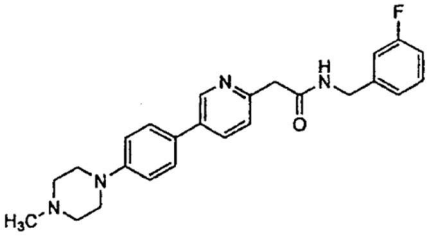
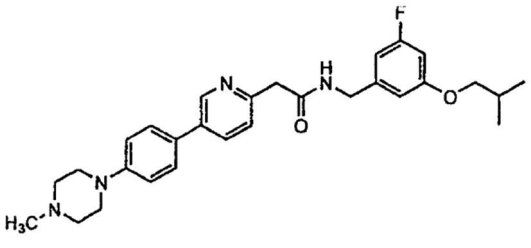
37	2-386	
38	2-377	
39	2-387	
40	2-365	
41	2-367	
42		
43		

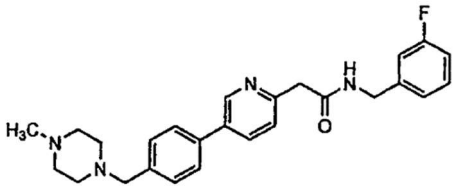
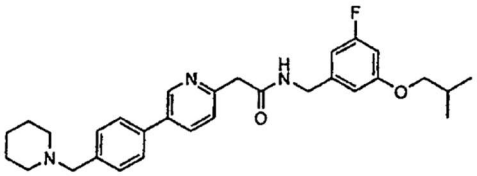
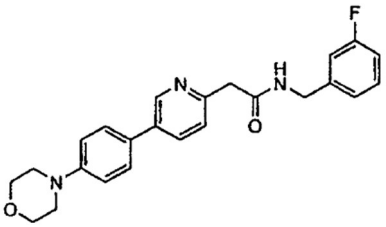
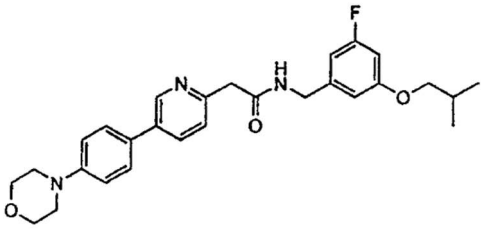
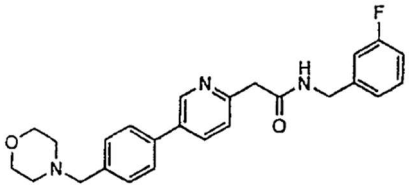
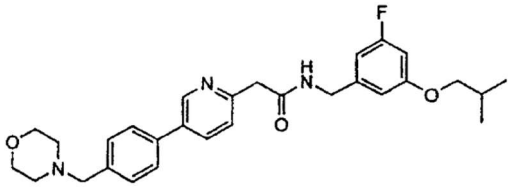
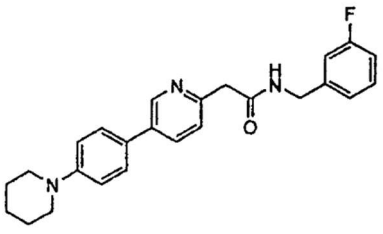
44		
45		
46		
47		
48		
49		

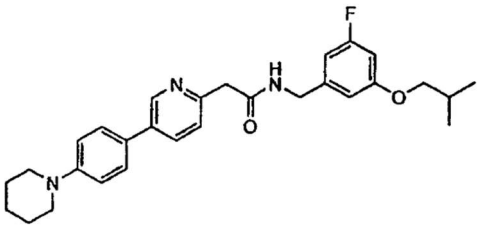
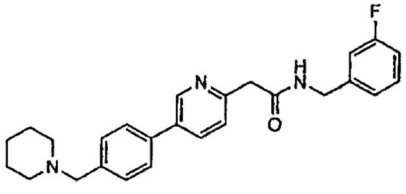
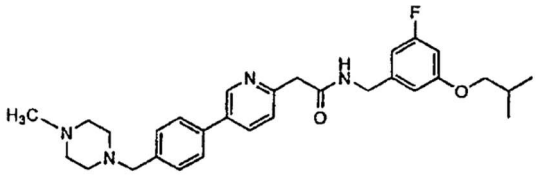
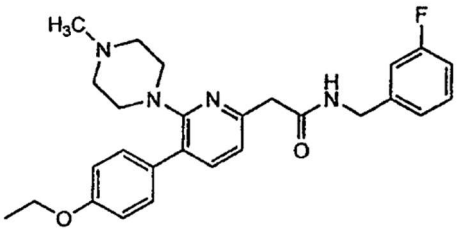
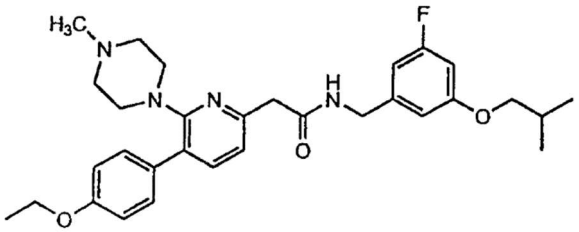
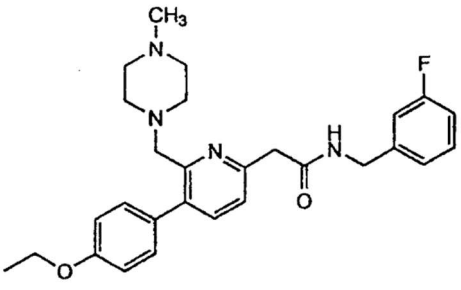
50		
51		
52		
53		
54	2-360	
55	2-369	

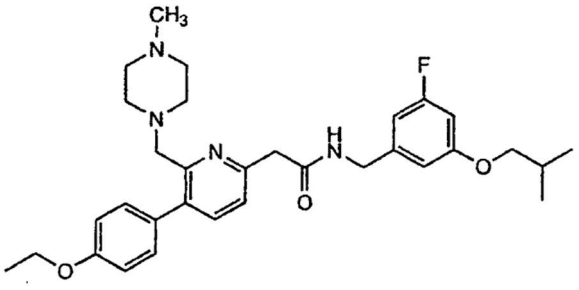
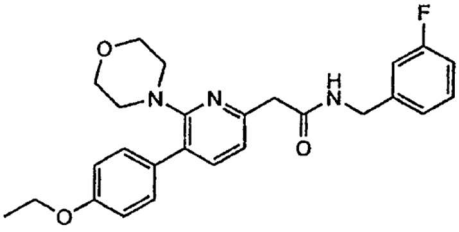
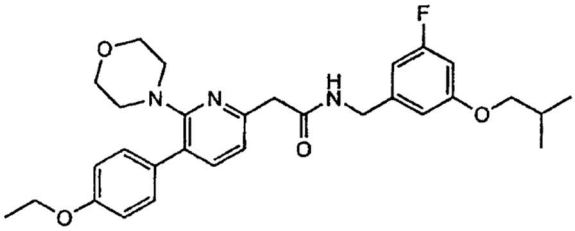
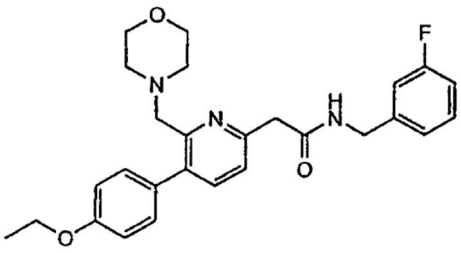
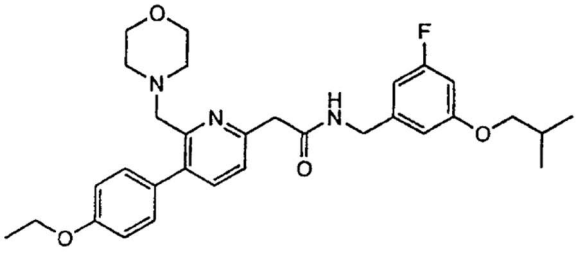
56		
57		
58		
59		
60	2-389	
61		

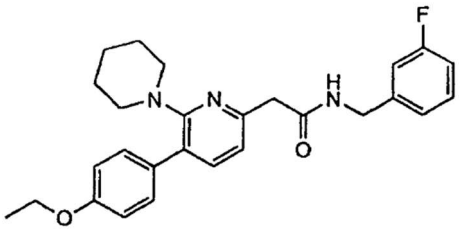
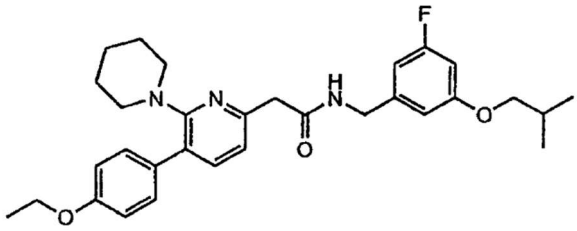
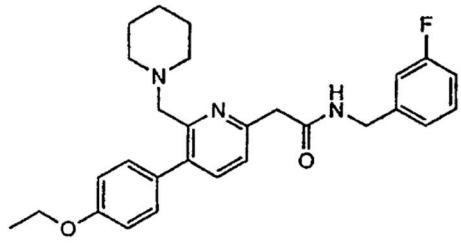
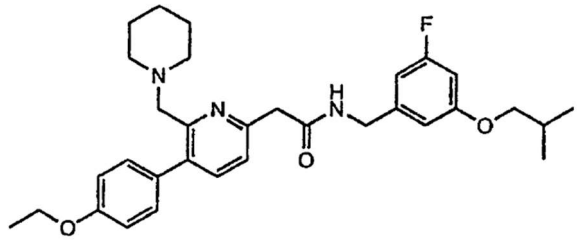
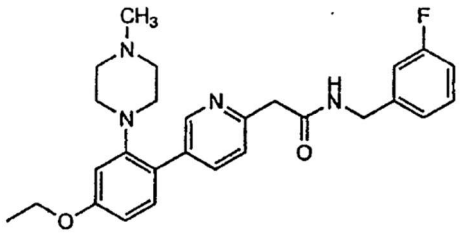
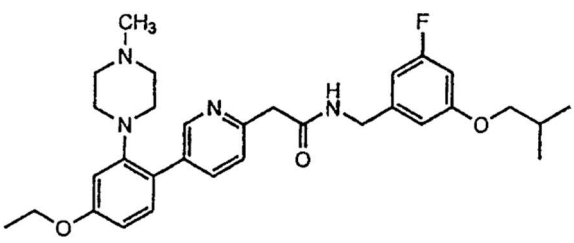
62		
63		
64	2-384	
65		
66	2-388	
67		

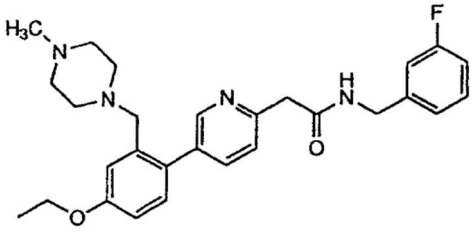
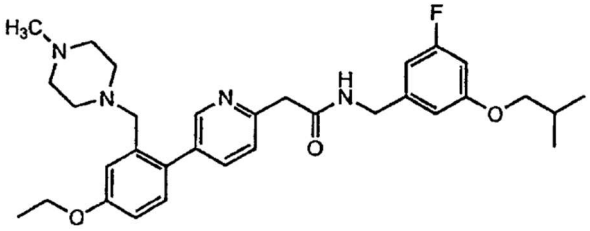
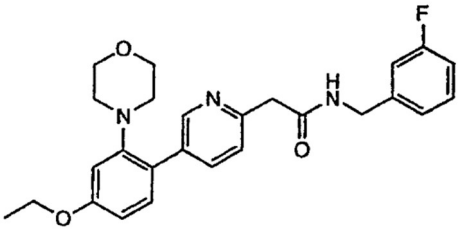
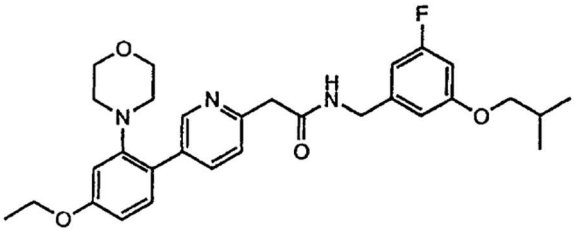
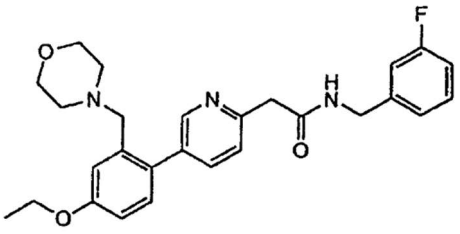
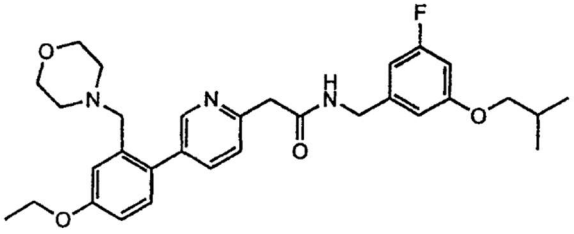
68	2-382	
69		
70	2-379	
71		
72	2-373	
73		

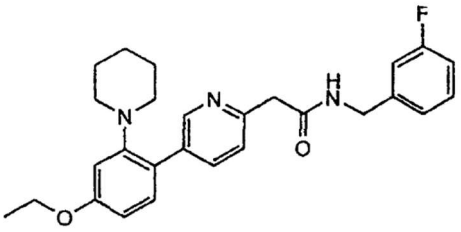
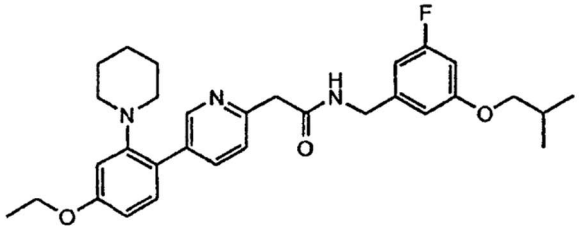
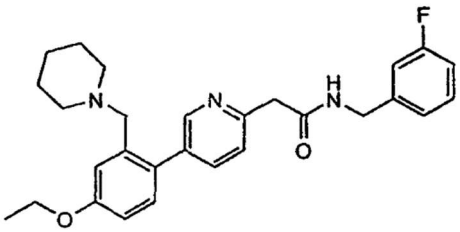
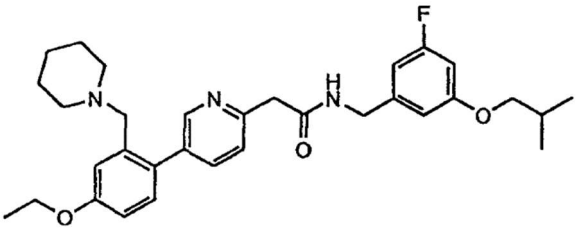
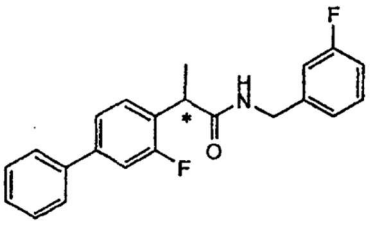
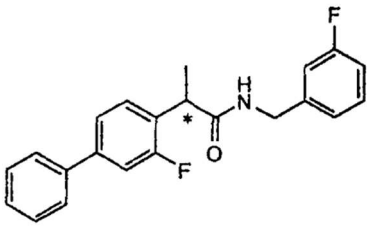
74	2-376	
75	2-366	
76	2-361	
77	2-370	
78	2-362	
79	2-363	
80	2-372	

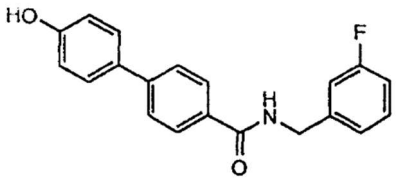
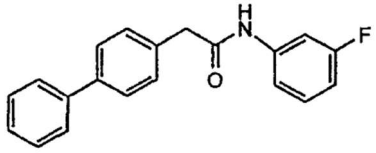
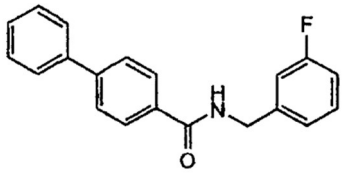
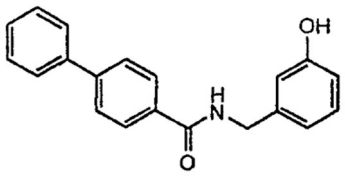
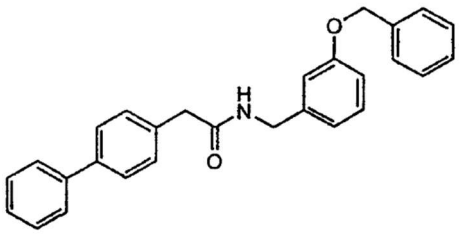
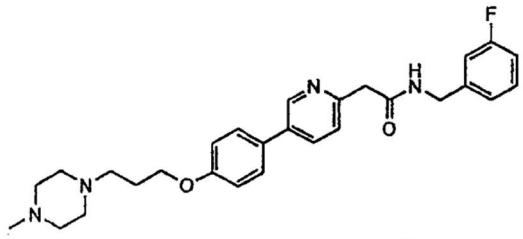
81	2-371	
82	2-364	
83	2-385	
84		
85		
86		

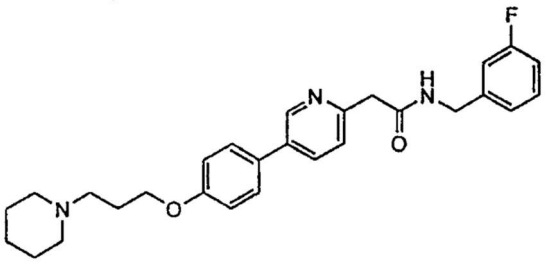
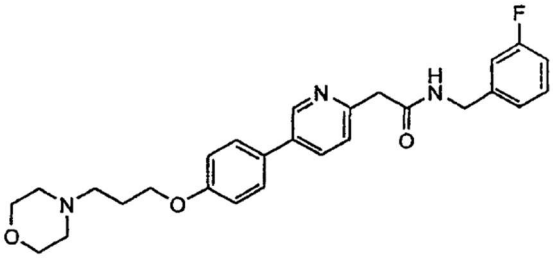
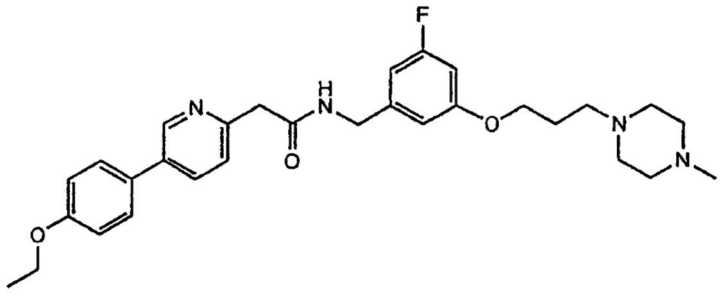
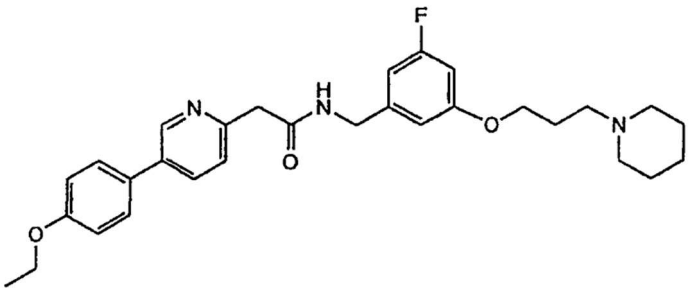
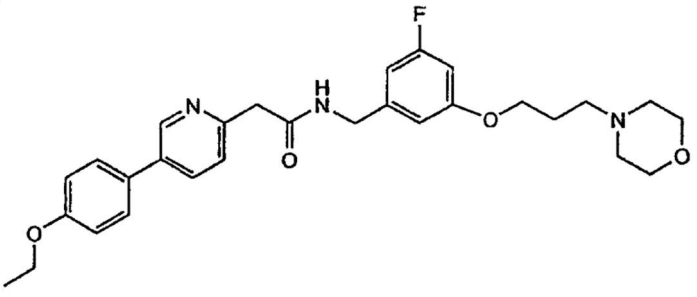
87		
88		
89		
90		
91		

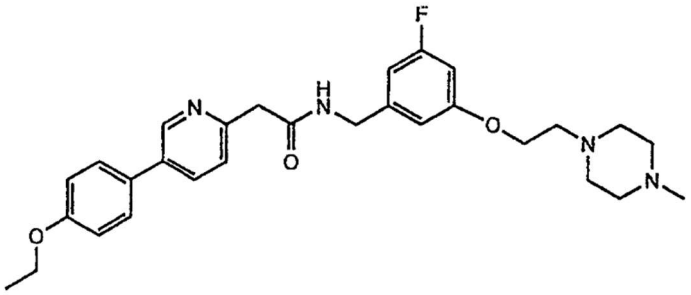
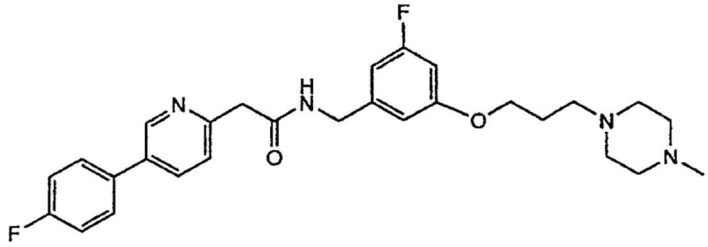
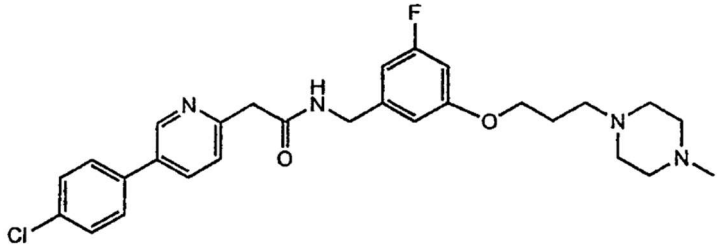
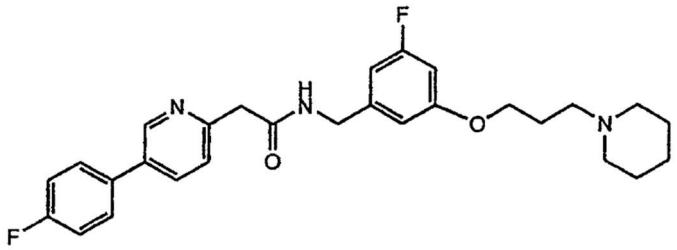
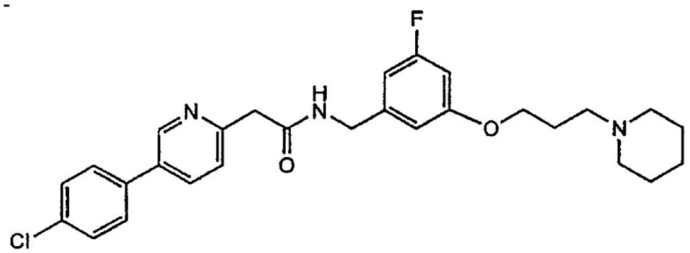
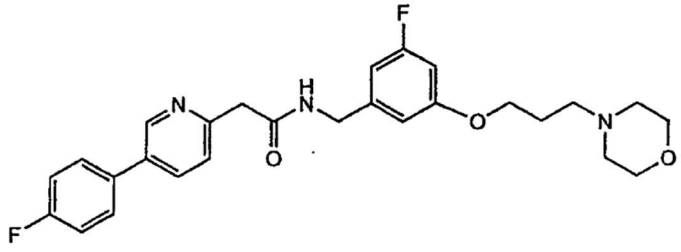
92		
93		
94		
95		
96		
97		

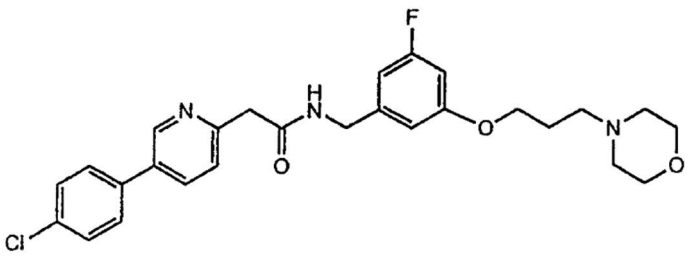
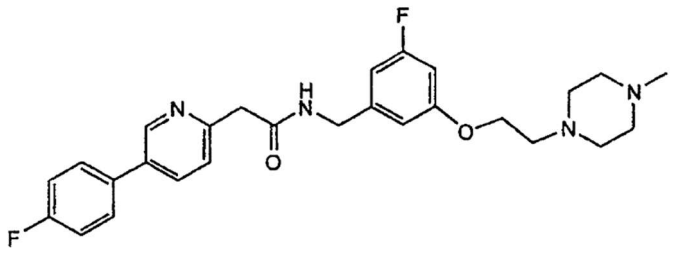
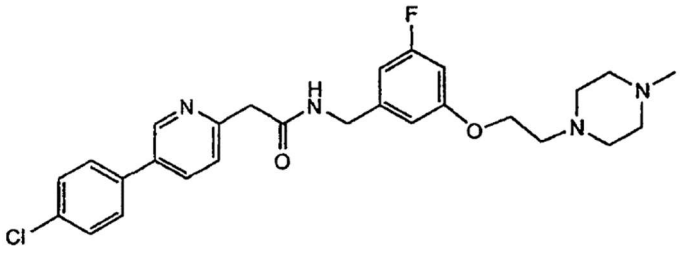
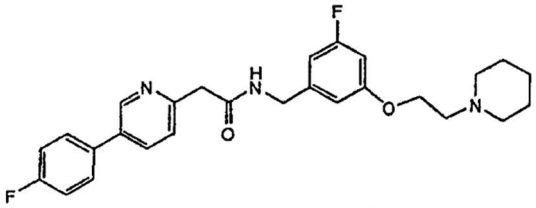
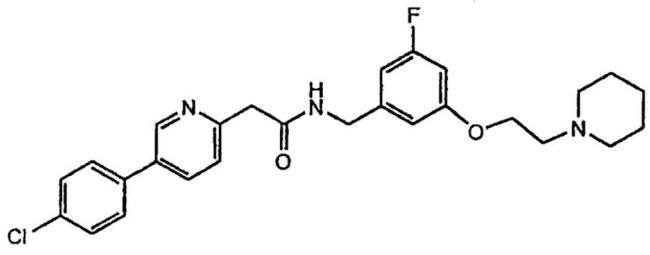
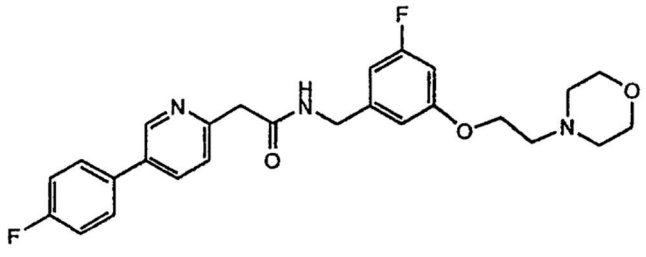
98		
99		
100		
101		
102		
103		

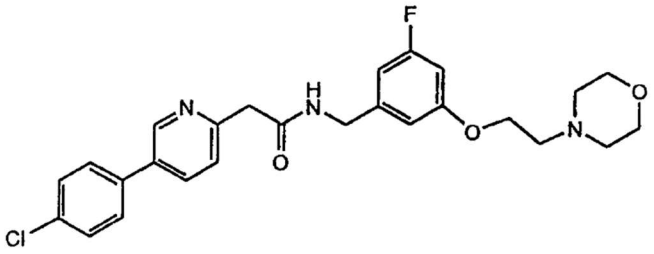
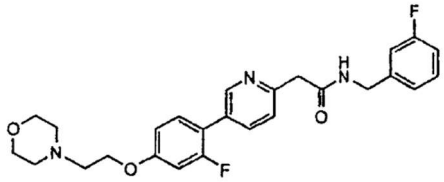
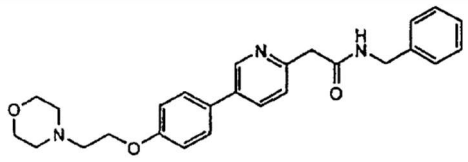
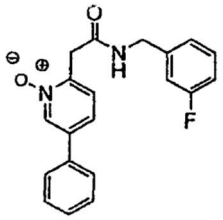
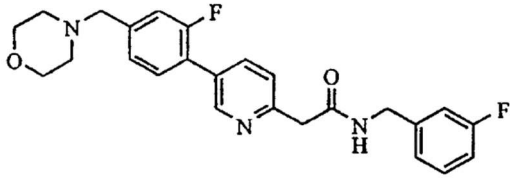
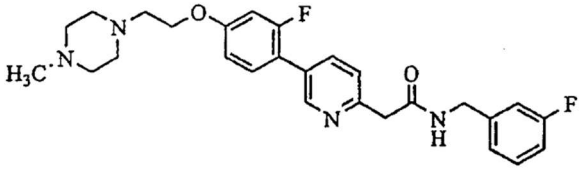
104		
105		
106		
107		
108A	1-072 (Chiral Center)	
108B	1-121 (Enantiômero Oposito de 108A)	

109	1-75	
110	1-62	
111	1-64	
112	1-117	
113		
114	2-390	

115	2-374	
116	2-383	
117		
118		
119		

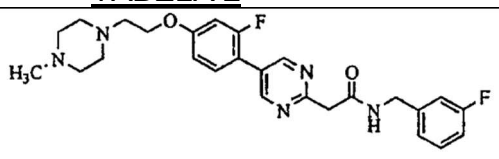
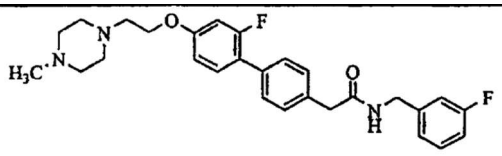
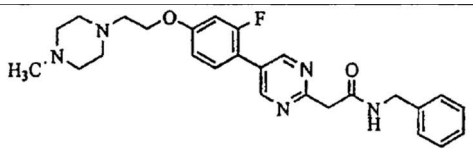
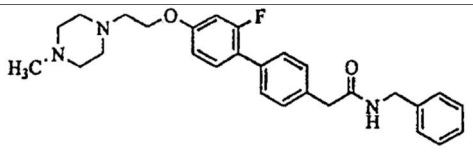
120		
121		
122		
123		
124		
125		

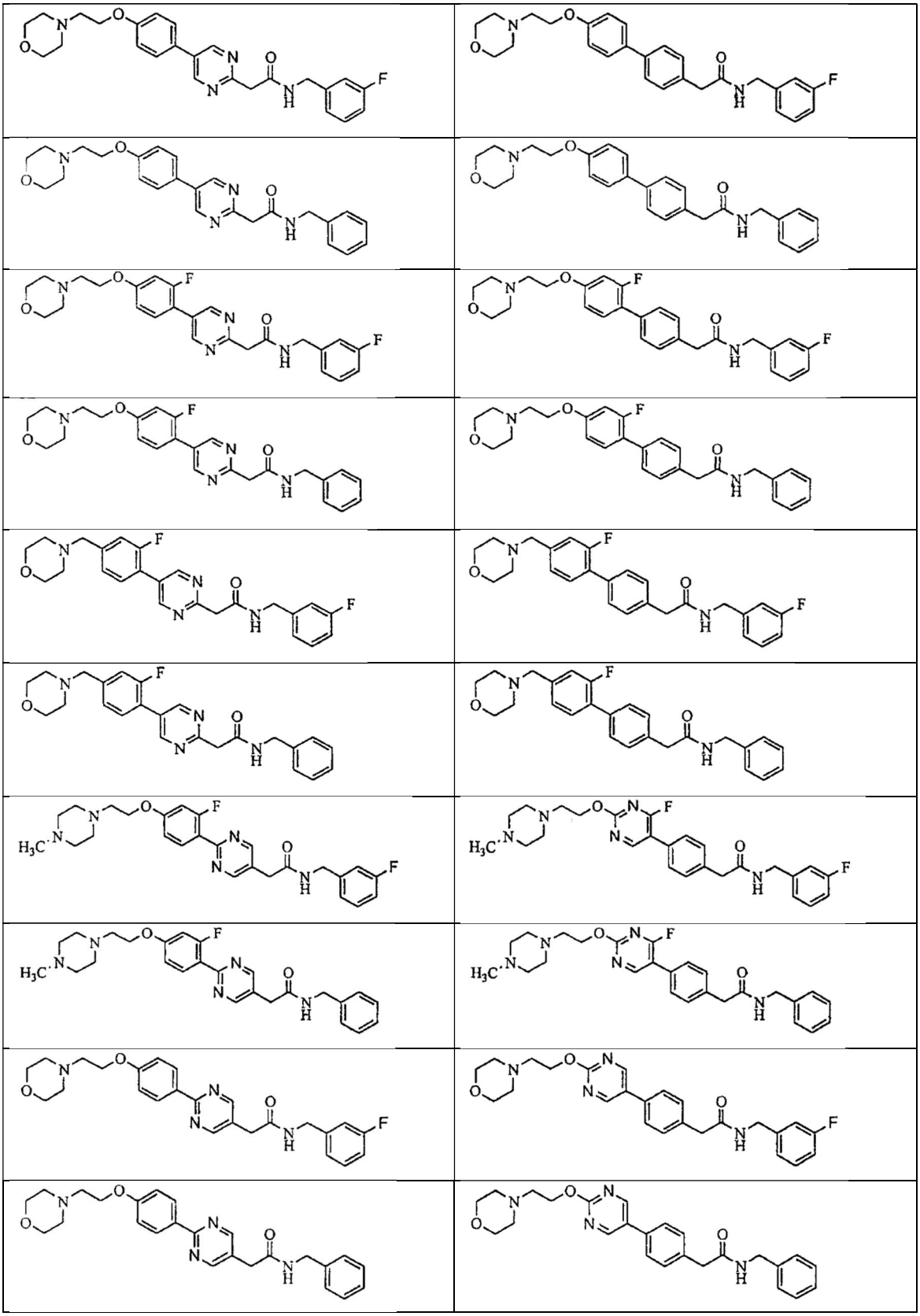
126		
127		
128		
129		
130		
131		

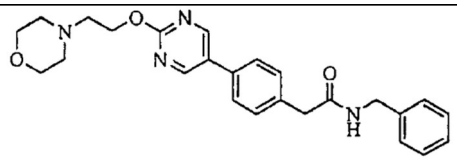
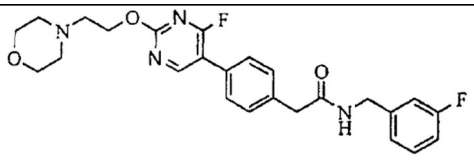
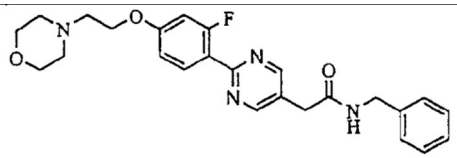
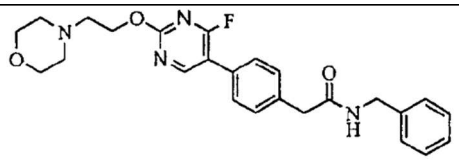
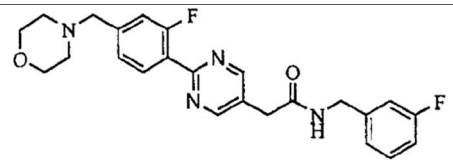
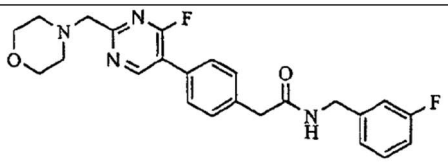
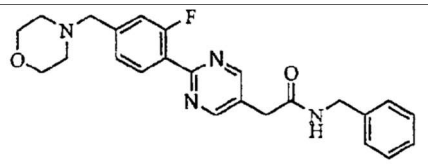
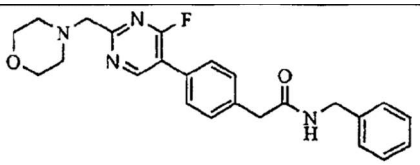
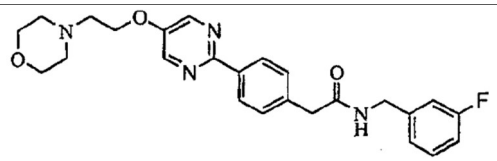
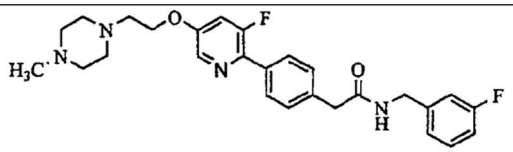
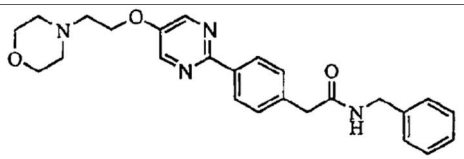
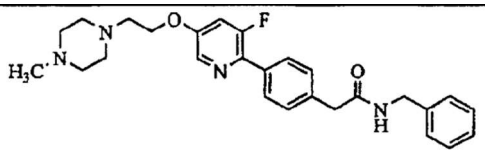
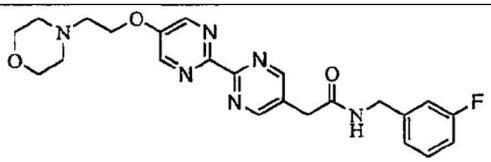
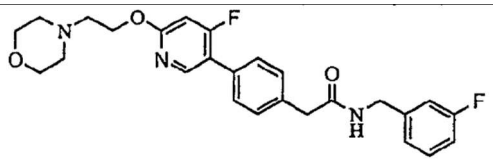
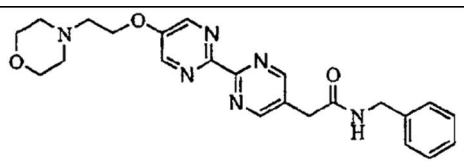
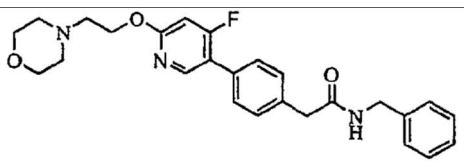
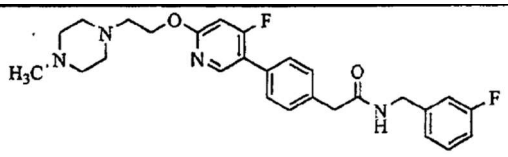
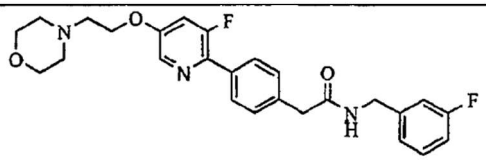
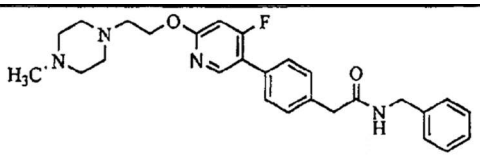
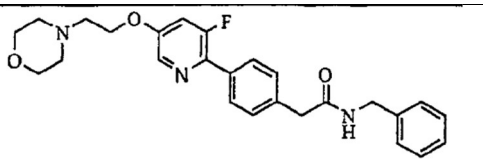
132		
133	2-392	
134	2-391	
135	329-N oxide	
136	2-393	
137	2-394	

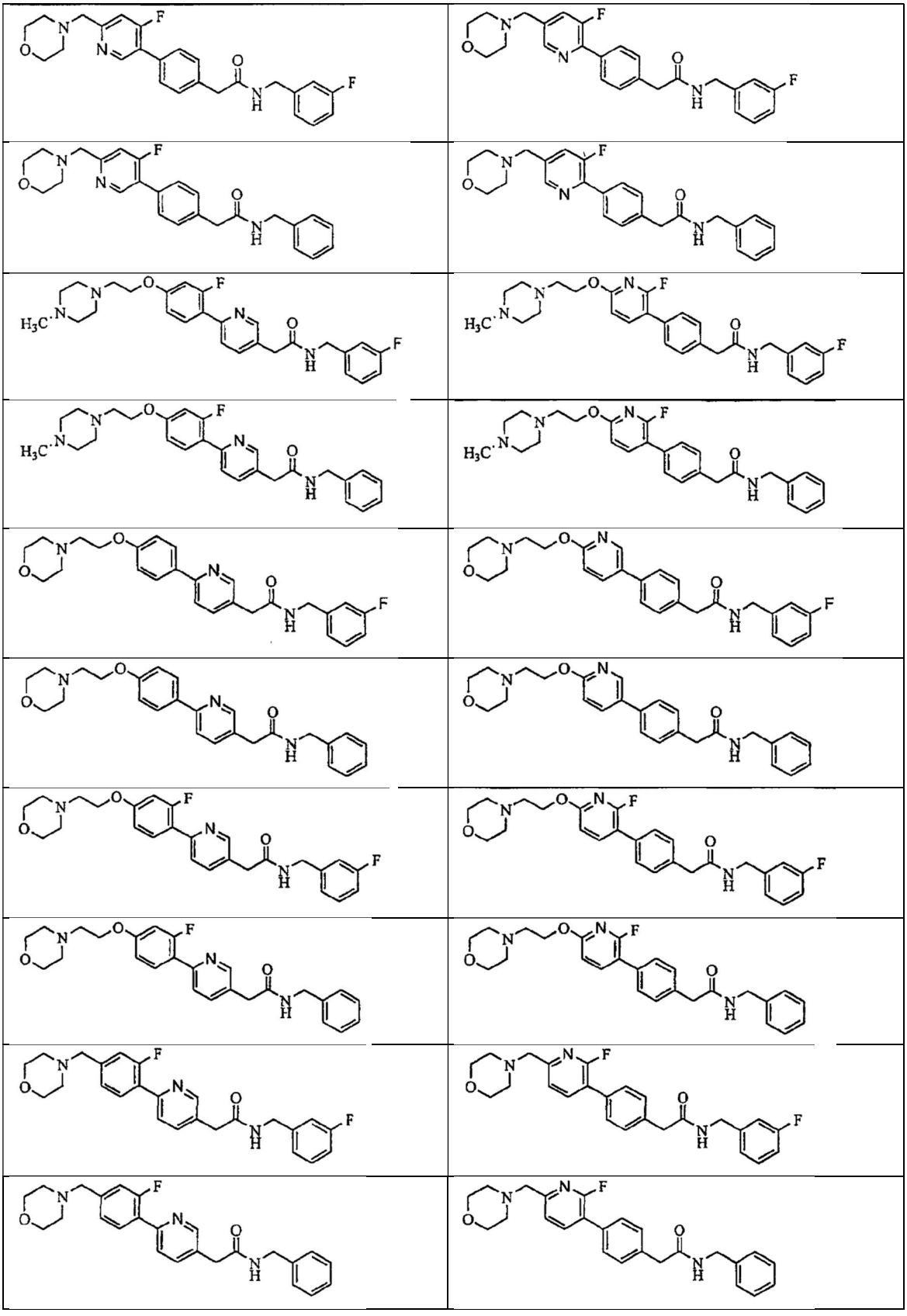
[0117]Outros Compostos estão relacionados na Tabela 2.

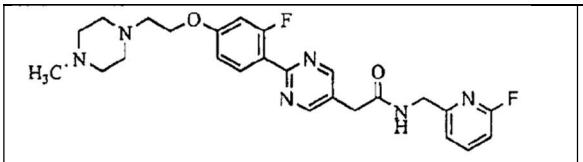
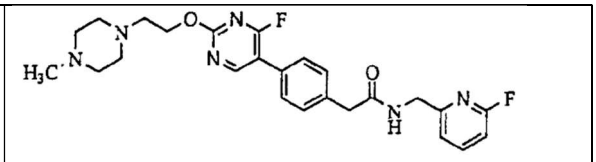
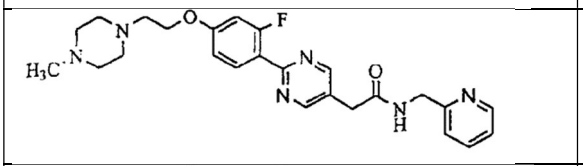
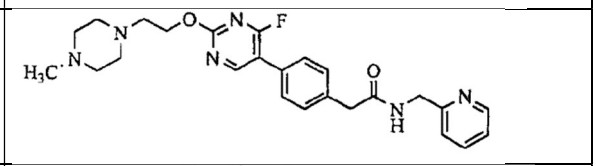
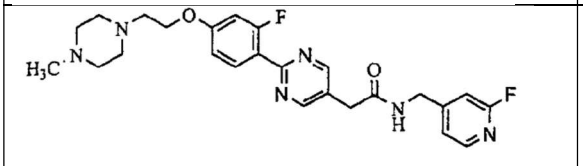
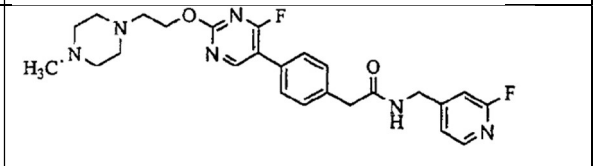
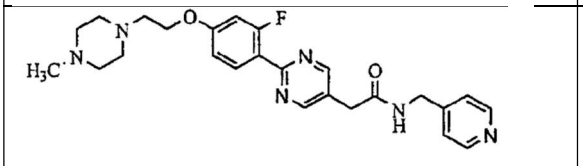
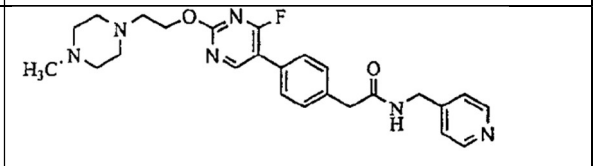
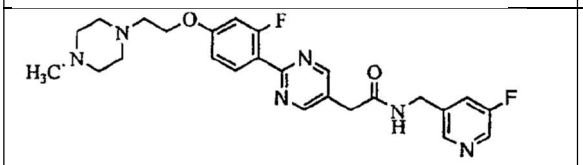
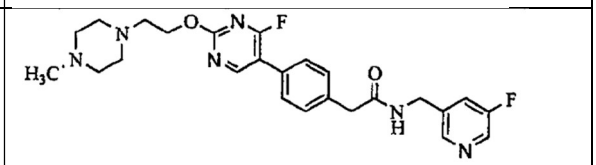
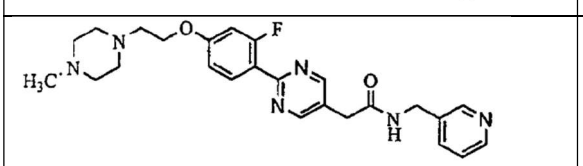
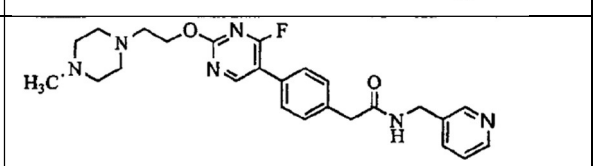
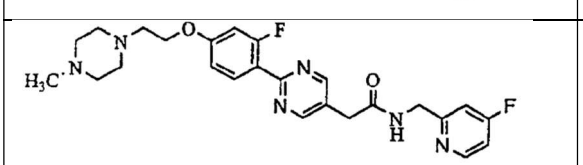
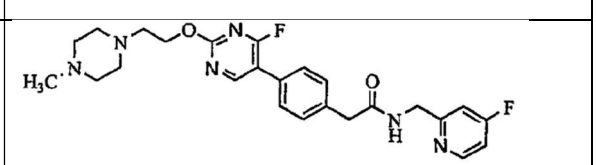
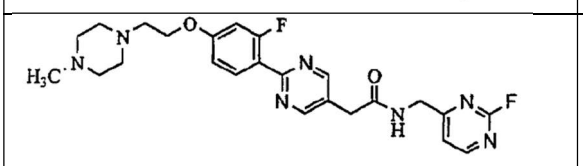
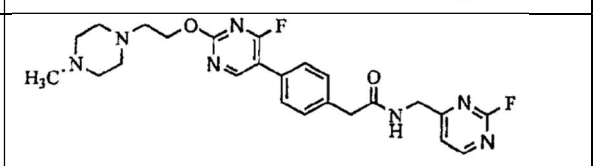
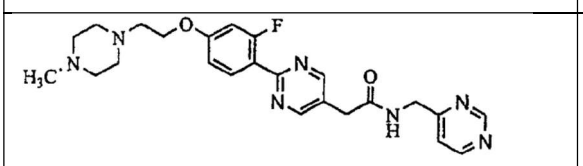
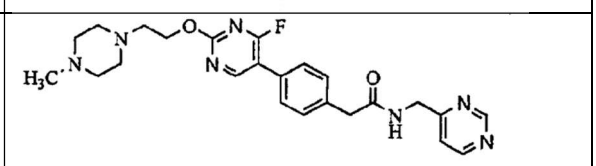
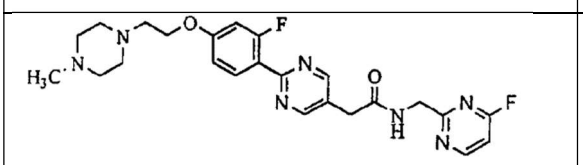
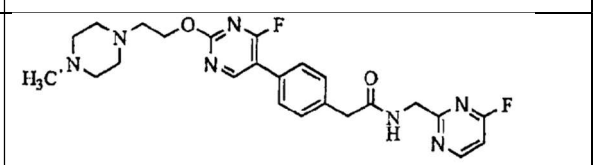
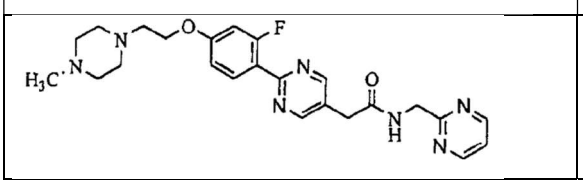
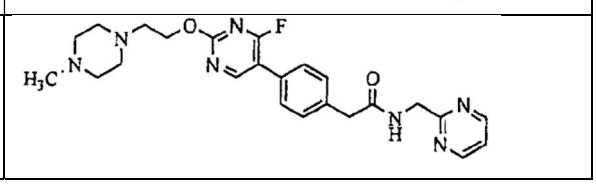
TABELA 2

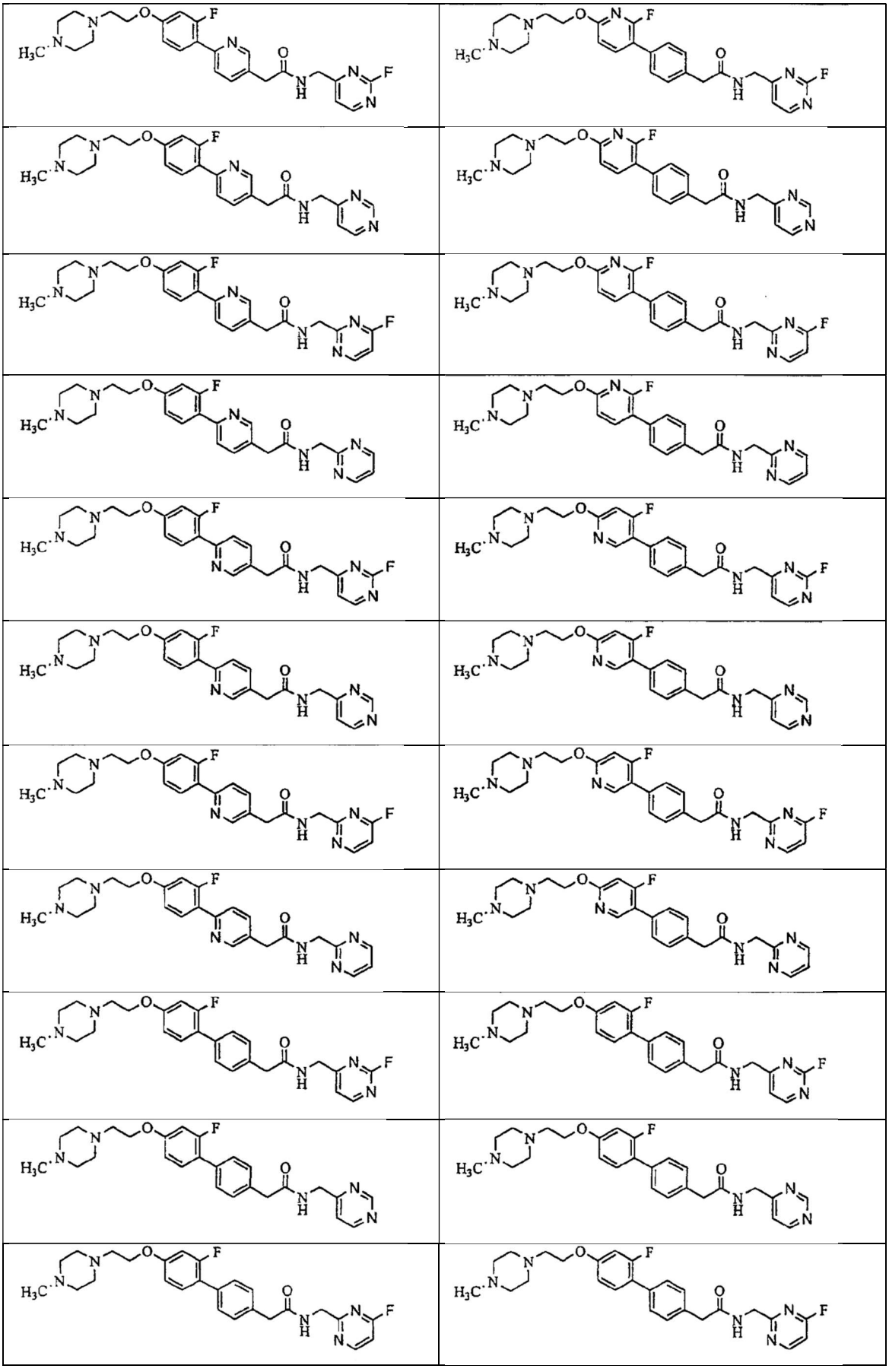
	
	

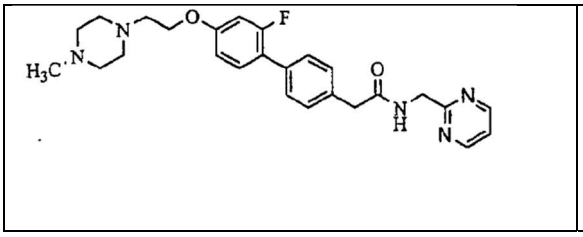


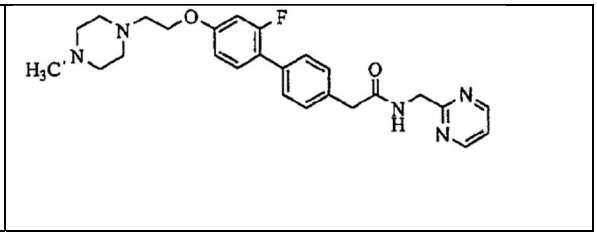
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	









[0118]A invenção se refere a um solvato de um composto de acordo com uma das Fórmulas I-XIII. A invenção também se refere a um hidrato de um composto de acordo com uma das Fórmulas I-XIII.

[0119]A invenção também se refere a um sal de adição de ácido de um composto de acordo com uma das Fórmulas I-XIII. Um sal cloridrato, por exemplo.

[0120]A invenção também se refere a um promedicamento de um composto de acordo com uma das Fórmulas I-XIII.

[0121]A invenção também se refere a um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de acordo com uma das Fórmulas I-XIII.

[0122]A invenção inclui composições compreendendo um composto de acordo com uma das Fórmulas I-XIII e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0123]Determinados compostos da invenção são inibidores de quinase não competitivos para ATP.

[0124]A invenção também inclui um método de prevenção ou tratamento de um distúrbio de proliferação celular por administração de uma composição farmacêutica que inclui um composto de acordo com uma das Fórmulas I-XIII ou um sal, solvato, hidrato ou promedicamento seu e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável a um paciente que tenha necessidade dele.

[0125]O distúrbio de proliferação celular, por exemplo, é pré-câncer ou câncer. O distúrbio de proliferação celular tratado ou prevenido pelos compostos da presente invenção pode ser um câncer, tal como, por exemplo, câncer do cólon ou câncer do pulmão.

[0126]O distúrbio de proliferação celular tratado ou prevenido pelos

compostos da invenção pode ser um distúrbio hiperproliferativo.

[0127]O distúrbio de proliferação celular tratado ou prevenido pelos compostos da invenção pode ser psoríase.

[0128]O tratamento ou prevenção do distúrbio proliferativo pode ocorrer, por exemplo, por inibição de uma tirosina quinase. A tirosina quinase pode ser uma Src quinase ou uma quinase de adesão focal (FAK), por exemplo.

[0129]A invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio que é modulado por inibição de tirosina quinase, por administração de uma composição farmacêutica que inclui um composto de acordo com a Fórmula i ou uma das Fórmulas II-XIII ou um sal, solvato, hidrato ou promedicamento seu, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. A doença ou distúrbio que é modulada, por exemplo, por inibição de tirosina quinase é câncer, pré-câncer, um distúrbio hiperproliferativo ou uma infecção microbiana. O composto é um composto de acordo com a Fórmula I ou II, por exemplo.

[0130]A composição farmacêutica da invenção pode modular um trajeto de quinase. O trajeto de quinase é, por exemplo, um trajeto de Src quinase, ou um trajeto de quinase de adesão focal.

[0131]A composição farmacêutica da invenção pode modular uma quinase diretamente. A quinase é, por exemplo, a Src quinase ou uma quinase de adesão focal.

[0132]Determinadas composições farmacêuticas d invenção são inibidores de quinase não competitivos para ATP.

[0133]os compostos da invenção são úteis, por exemplo, para o tratamento ou prevenção de uma infecção microbiana, tal como uma infecção bacteriana, fúngica, parasítica ou viral.

[0134]Determinadas composições da invenção incluem um composto selecionado do Composto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43,

44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, e 137. A composição farmacêutica inclui, por exemplo, Composto 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 ou 137.

[0135]Determinadas composições farmacêuticas da invenção incluem um composto selecionado dos compostos relacionados na Tabela 2.

[0136]Um composto da invenção pode ser usado como um agente farmacêutico. Um composto da invenção é usado, por exemplo, como um agente antiproliferativo, para o tratamento de seres humanos e/ou animais, tal como para o tratamento de seres humanos e/ou outros mamíferos. Os compostos podem ser usados sem limitação, como agentes anticancerígenos, anti-angiogênicos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasíticos e/ou antivirais, por exemplo. Além disso, os compostos podem ser usados para outros distúrbios relacionados com a proliferação celular tais como retinopatia diabética, degeneração macular e psoríase. Agentes anticancerígenos incluem agentes antimetastáticos.

[0137]O composto da invenção usado como um agente farmacêutico pode ser selecionado de Compostos 1-136 e 137. O composto da invenção usado como um agente farmacêutico é, por exemplo, Composto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 61, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, ou 137. O composto da invenção usado como um agente farmacêutico é selecionado,

por exemplo, de Compostos 33, 38, 40, 76, 133, 134, 136 e 137.

[0138]Determinados agentes farmacêuticos incluem um composto selecionado dos compostos relacionados na Tabela 2.

[0139]Em um aspecto da invenção, um composto da invenção, um composto de Fórmula I ou um das Fórmulas II-XII, por exemplo, é usado para tratar ou prevenir um distúrbio de proliferação celular em um paciente. Em um aspecto da modalidade, o distúrbio de proliferação celular é pré-câncer ou câncer. Em um outro aspecto da modalidade, o distúrbio de proliferação celular é um distúrbio hiperproliferativo. Em uma outra modalidade, a prevenção ou tratamento do distúrbio de proliferação celular, câncer ou distúrbio hiperproliferativo ocorre por meio da inibição de uma quinase. Em uma outra modalidade, a prevenção ou o tratamento do distúrbio de proliferação celular, câncer ou distúrbio hiperproliferativo ocorre por meio da inibição de Src quinase ou de quinase de adesão focal (FAK). Em uma outra modalidade, o paciente é um mamífero. É preferível que o paciente seja um ser humano.

[0140]A invenção é também voltada a um método de tratamento ou prevenção de câncer ou de um distúrbio de proliferação em um paciente, compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de um composto da invenção, de um composto da Fórmula I ou de um das Fórmulas II-XIII, por exemplo. O composto da invenção pode ser, por exemplo, um inibidor de quinase. O composto da invenção pode ser um inibidor de quinase não competitivo para ATP. O composto da invenção pode inibir a quinase diretamente, ou ele pode afetar o trajeto da quinase.

[0141]Definições

[0142]Para fins de conveniência, determinados termos usados no relatório, nos exemplos e nas reivindicações apensas estão coletados aqui.

[0143]As proteínas quinases constituem uma grande classe de enzimas que catalisam a transferência do γ-fosfato de ATP ao grupo hidroxila na cadeia lateral de Ser/Tr ou Tir em proteínas e peptídeos e estão intimamente envolvidas no controle de

diversas funções celulares importantes, talvez mais notavelmente: a transdução de sinal, diferenciação e proliferação. Estima-se que haja aproximadamente 2.000 proteínas quinases distintas no corpo humano e embora cada uma destas fosforile substratos de proteína/peptídeo específicos, eles se ligam todos a ATP de mesmo segundo substrato em um bolso extremamente conservado. Aproximadamente 50% dos produtos oncogênicos conhecidos são proteína tirosina quinases (PTKs) e a sua atividade de quinase demonstrou levar a transformação celular.

[0144]As PTKs podem ser classificadas em duas categorias, as PTKs de receptor de membrana (as PTKs de receptor de fator de crescimento, por exemplo, e as PTKs não de receptor (a família Src de produtos proto-oncogênicos e quinase de adesão focal (FAK)). A hiperativação de Src foi relatada em uma série de cânceres humanos, incluindo os do cólon, da mama, pulmão, bexiga e pele, assim como no câncer gástrico, leucemia de células pilosas, e neuroblastoma.

[0145]“Tratamento” inclui qualquer efeito, diminuição, redução, modulação ou eliminação, por exemplo, que resulta no melhoramento da condição, doença, distúrbio etc. “Tratamento” ou “tratar” um estado mórbido inclui: (1) prevenir o estado mórbido, isto é, fazer com que os sintomas clínicos do estado de doença não se desenvolvam em um paciente que possa estar exposto ou predisposto ao estado mórbido, mas que ainda não esteja sentindo ou apresentando sintomas do estado mórbido; (2) inibir o estado mórbido, isto é, interromper o desenvolvimento do estado mórbido ou seus sintomas clínicos; ou (3) aliviar o estado mórbido, isto é, produzir uma regressão temporária ou permanente do estado mórbido ou seu sintomas clínicos.

[0146]“Estado mórbido” significa qualquer doença, distúrbio, condição, sintoma ou indicação.

[0147]Conforme empregado no presente, o termo “distúrbio de proliferação celular” se refere a condições em que o crescimento desregulado e/ou anormal de células pode levar ao desenvolvimento de uma condição indesejável ou doença, que

pode ser cancerosa ou não cancerosa, uma condição psoriática, por exemplo. Conforme empregado no presente, os termos “condição psoriática” ou “psoríase” se refere a distúrbios que envolvem a hiperproliferação de queratinócitos, infiltração celular inflamatória e alteração de citocinas.

[0148]Em uma modalidade preferida, o distúrbio de proliferação celular é câncer. Conforme empregado no presente, o termo “câncer” inclui tumores sólidos tais como cânceres do pulmão, da mama, cólon, ovariano, do cérebro, fígado, pâncreas, próstata, melanoma maligno, cânceres da pele não melanoma, assim como tumores e/ou doenças malignas hematológicas, tais como leucemia e linfomas, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin, linfomas de origem linfocítica e cutânea, leucemia aguda e crônica tais como leucemia aguda linfoblástica, mielocítica aguda ou crônica mielocítica, neoplasma celular do plasma, neoplasma linfóide, e cânceres associados com AIDS.

[0149]Além de condições psoriáticas, os tipos de doenças proliferativas que podem ser tratadas usando-se as composições da presente invenção são cistos epidérmicos e dermóides, lipomas, adenomas, hemangiomas capilares e cutâneos, linfangiomas, lesões de nevi, teratomas, nefromas, miofibromatose, tumores osteoplásticos, e outras massas displásticas e semelhantes. As doenças proliferativas podem incluir displasias e distúrbios de semelhantes.

[0150]Uma “quantidade efetiva” de um composto da invenção descrita é a quantidade que, quando administrada a um paciente que tem uma doença ou distúrbio resulta na regressão da doença ou distúrbio no paciente. Assim, uma quantidade efetiva de um composto da invenção descrita é a quantidade que, quando administrada a um paciente que tem um distúrbio de proliferação celular, resulta na regressão do crescimento celular no paciente. A quantidade do composto descrito a ser administrada a um paciente dependerá do distúrbio específico, do modo de administração, dos compostos co-administrados, se houver, e das características do paciente, tais

como saúde geral, outras doenças, idade, sexo, genótipo, peso corporal e tolerância a drogas. Os versados na técnica serão capazes de determinar as dosagens adequadas, dependendo destes e de outros fatores.

[0151]Conforme empregado no presente, o termo “quantidade efetiva” se refere a uma quantidade de um composto, ou a uma combinação de compostos da presente invenção efetiva quando administrada sozinha ou em combinação como um agente anti-proliferativo. Uma quantidade efetiva se refere, por exemplo, a uma quantidade do composto presente em uma formulação ou em um dispositivo médico administrado a um paciente e suficiente para obter uma atividade biológica, uma atividade antiproliferativa, por exemplo, tal como atividade anticancerígena ou atividade antineoplástica, por exemplo. A combinação de compostos opcionalmente consiste em uma combinação sinérgica. Sinergia, conforme descrita, por exemplo, por Chou e Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984) ocorre quando o efeito dos compostos quando administrados em combinação é maior do que o efeito aditivo dos compostos quando administrados sozinhos como um agente individual. Em geral, um efeito sinérgico é mais claramente demonstrado a concentrações sub-ótimas dos compostos. A sinergia pode ser em termos de citotoxicidade menor, ou aumento do efeito antiproliferativo, ou algum outro efeito benéfico da combinação em comparação com os componentes individuais.

[0152]“Uma quantidade terapeuticamente efetiva” significa a quantidade do composto que, quando administrada a um mamífero para o tratamento de uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para a doença. A “quantidade terapeuticamente efetiva” variará dependendo do composto, da doença e da sua gravidade e idade, peso etc., do mamífero a ser tratado.

[0153]Uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais dos compostos pode ser formulada com um veículo farmaceuticamente aceitável para administração a um ser humano ou a um animal. Conseqüentemente, os compostos ou as

formulações podem ser administrados, por via oral, parenteral, ou vias tópicas, por exemplo, para proporcionar uma quantidade efetiva do composto. Em modalidades alternativas, os compostos preparados de acordo com a presente invenção podem ser usados para revestir ou impregnar um dispositivo médico, tal como uma sonda, por exemplo.

[0154]O termo “quantidade profilaticamente efetiva” significa uma quantidade efetiva de um composto ou compostos, da presente invenção que é administrada para prevenir ou reduzir o risco de proliferação celular indesejável.

[0155]“Efeito farmacológico”, conforme empregado no presente, abrange efeitos produzidos no indivíduo que atingem o fim pretendido de uma terapia. Em uma modalidade preferida, um efeito farmacológico significa que as indicações primárias do paciente a ser tratado são prevenidas, aliviadas ou reduzidas. Um efeito farmacológico, por exemplo, seria um que resultar na prevenção, alívio ou redução das indicações primárias em um indivíduo tratado. Em uma outra modalidade preferida, um efeito farmacológico significa que os distúrbios ou sintomas das indicações primárias do indivíduo sendo tratado são prevenidos, aliviados ou reduzidos. Um efeito farmacológico seria, por exemplo, um que resulta na prevenção ou redução de indicações primárias em um indivíduo tratado.

[0156]No tocante aos compostos químicos úteis na presente invenção, os termos abaixo podem ser aplicáveis:

[0157]O termo “substituído”, conforme empregado no presente, significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo designado é substituído com uma seleção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Quando um substituinte for ceto (isto é, =O), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos. Os substituintes ceto não estão presentes em frações aromáticas. As ligações duplas no anel, conforme empregado no presente, são ligações duplas que são formadas entre dois

átomos adjacentes no anel (C=, C=N, ou N=N, por exemplo).

[0158]A presente invenção se destina a incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos compostos da presente invenção. Os isótopos incluem aqueles átomos que têm o mesmo número atômico, mas diferentes números de massa. A titulo de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério e os isótopos de carbono incluem C-13 e C-1.

[0159]Os compostos descritos no presente documento podem ter centros assimétricos. os compostos da presente invenção contendo um átomo assimetricamente substituído podem ser isolados em formas oticamente ativas ou racêmicas. É bem conhecido na técnica o modo de se preparar formas oticamente ativas, tal como por resolução de formas racêmicas ou por síntese a partir de materiais de partida oticamente ativos. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações C=N duplas, e semelhantes, podem também esta presentes nos compostos descritos no presente documento, e todos tais isômeros estáveis são objeto da presente invenção. Os isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou em forma de formas isoméricas separadas. Todas as formas quirais, diastereoisoméricas, racêmicas e isoméricas geométricas de uma estrutura são visadas, a não ser que seja especificamente indicada a estereoquímica específica ou forma isomérica. Todos os tautômeros de compostos mostrados ou descritos são também considerados como parte da presente invenção.

[0160]Quando qualquer variável (R_1, por exemplo) ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição a cada ocorrência é independente da sua definição em qualquer outra ocorrência. Assim, por exemplo, se um grupo for mostrado como sendo substituído com 0-2 R_1 frações, então o grupo pode opcionalmente ser substituído com até duas frações R_1 e a cada ocorrência R_1 é selecionado independentemente da definição de R_1. Além disso, as combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis, mas somente se tais

combinações resultarem em compostos estáveis.

[0161]Quando uma ligação a um substituinte for mostrada como cruzando uma ligação conectando dois átomos em um anel, então tal substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte for relacionado sem indicação do átomo através do qual tal substituinte está ligado ao resto do composto de uma fórmula dada, então tal substituinte pode ser ligado por meio de qualquer átomo em tal substituinte. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis, mas somente se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[0162]Os compostos da presente invenção que contêm nitrogênios podem ser convertidos em N-óxidos por tratamento com um agente oxidante (ácido 3-cloroperóxibenzóico (m-CPBA), por exemplo, e/ou peróxidos de hidrogênio) para se obter outros compostos da presente invenção. Assim, todos os compostos contendo nitrogênios mostrados e reivindicados são considerados, quando for permitido pela valência e estrutura que eles incluam tanto o composto conforme mostrado como o seu derivado N-óxido (que pode ser designado como N $\rightarrow$ O ou N^+-O-). Além disso, em outros casos, os nitrogênios nos compostos da presente invenção podem ser convertidos em composto N-hidróxi ou N-alcóxi. Os compostos N-hidróxi, por exemplo, podem ser preparados por oxidação da amina progenitora por um agente oxidante tal como m-CPBA. Todos os compostos contendo nitrogênios mostrados e reivindicados são também considerados, quando permitido pela valência e estrutura, como abrangendo tanto o composto conforme mostrado como os seus derivados N-hidróxi (isto é, N-OH) e N-alcóxi (isto é, N-OR, em que R é alquila C_{1-6} substituído ou não substituído, alquenila C_{1-6}, alquinila C_{3-14}, carbociclo C_{3-14} ou heterociclo de 3-14 membros).

[0163]Quando um átomo ou fração química é seguido por uma faixa numérica subscrita (C_{1-6}, por exemplo), a invenção tem a intenção de abranger cada número dentro desta faixa assim como todas as faixas intermediárias. “alquila C_{1-6}” se destina a incluir, por exemplo, grupos alquila com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6,

3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 e 5-6 carbonos.

[0164]Conforme empregado no presente, “alquila” destina-se a incluir tanto grupos hidrocarboneto alifáticos saturados tanto de cadeia ramificada como de cadeia reta tendo o número especificado de átomos de carbono. Alquila C_1-C_6, por exemplo, se destina a incluir grupos alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6. Exemplos de alquila incluem, sem limitação, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, s-butila, t-butila, n-pentila, s-pentila e n-hexila. “Alquila” inclui ainda grupos alquila que tem átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre o fósforo substituindo um ou mais átomos de carbono da espinha dorsal do hidrocarboneto. Em determinadas modalidades, um alquila de cadeia reta ou ramificada tem seis ou menos átomos de carbono na sua espinha dorsal (C_1-C_6, para cadeia reta, C_3-C_6 para a cadeia ramificada, por exemplo), sendo mais preferível quatro ou menos. De modo análogo, cicloalquilas preferidos têm de três a oito átomos de carbono na sua estrutura de anel, sendo mais preferível que tenham cinco ou seis átomos de carbono na estrutura de anel.

[0165]A não ser que o número de carbonos seja especificado em contrário, “alquila inferior” inclui um grupo alquila, conforme definido acima, mas tendo de um a dez, sendo mais preferível de um a seis, átomos de carbono na sua estrutura de espinha dorsal. “Alquenila inferior” e “alquinila inferior” têm comprimentos de cadeia de 2-5 átomos de carbono, por exemplo.

[0166]O termo "alquila" também inclui tanto "alquilas não substituídos "como" alquilas substituídos", referindo-se estes últimos a frações alquila que tem substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais carbonos da espinha dorsal de hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, alquila, alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxicarbonilóxi, arilóxi-carbonilóxi, carboxilato, alquil-carbonila, aril-carbonila, alcóxi-carbonila, amino-carbonila, alquilamino-carbonila, dialquilamino-carbonila, alquiltio-carbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (inclusive alquilamino, dialquilamino, arilamino,

diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (inclusive alquil-carbonilamino, aril-carbonilamino, carbamoíla e ureido), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma fração aromática ou heteroaromática. As cicloalquilas podem ainda ser substituída, com os substituintes descritos acima, por exemplo. Uma fração "alquilarila" ou uma "aralquila" é um alquila substituído com um arila (arila fenilmetila (benzila), por exemplo).

[0167]"Alquenila" inclui grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento e em substituição possível às alquilas descritos acima, mas que contém pelo menos uma ligação dupla. O termo “alquenila” inclui grupos alquenila de cadeia reta (etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila, decenila, por exemplo), grupos alquenila de cadeia ramificada, grupos cicloalquenila (alicíclicos, por exemplo) (ciclopropenila, ciclopentenila, ciclohexenila, cicloheptenila, ciclooctenila, por exemplo), grupos cicloalquenila alquil- ou alquenil- substituídos, e grupos alquenila cicloalquil ou cicloalquenil substituídos. O termo "alquenila" ainda inclui grupos alquenila que incluem átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre ou fósforo substituindo um ou mais carbonos da espinha dorsal do hidrocarboneto. Em determinadas modalidades, um grupo alquenila de cadeia reta ou cadeia ramificada tem seis ou menos átomos de carbono na sua espinha dorsal (C_2-C_6 para cadeia reta, C_3-C_6 para cadeia ramificada, por exemplo). De modo análogo, grupos cicloalquenila podem ter de três a oito átomos de carbono na sua estrutura de anel, sendo mais preferível que tenham cinco ou seis carbonos na estrutura de anel. O termo "C_2-C_6" inclui grupos alquenila contendo de dois a seis átomos de carbono. O termo "C_3-C_6" inclui grupos alquenila contendo de três a seis átomos de carbono.

[0168]O termo "alquenila" também inclui tanto "alquenilas não substituídos" como "alquenilas substituídos", referindo-se estes últimos a frações alquenila que tem substituintes que substituem um hidrogênio em um ou mais átomos de carbono da

espinha dorsal do hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, grupos alquila, halogênios, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxi-carbonilóxi, arilóxi-carbonilóxi, carboxilato, alquil-carbonila, aril-carbonila, alcóxi-carbonila, amino-carbonila, alquilamino-carbonila, dialquilamino-carbonila, alquiltio-carbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (inclusive alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (inclusive alquil-carbonilamino, aril-carbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma fração aromática ou heteroaromática.

[0169]"Alquinila" inclui grupos alifáticos insaturados análogos em comprimento e substituição possível aos alquilas descritos acima, mas que contém pelo menos uma ligação tripla. "Alquinila" inclui, por exemplo, grupos alquinila de cadeia reta (etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila, noninila, decinila), grupos alquinila de cadeia ramificada, e grupos alquinila cicloalquil- ou cicloalquenil-substituídos. O termo "alquinila" inclui ainda grupos que têm átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre ou fósforo substituindo um ou mais carbono na espinha dorsal do hidrocarboneto. Em determinadas modalidades, um grupo alquinila de cadeia reta ou cadeia ramificada tem seis ou menos átomos de carbono na sua espinha dorsal (C_2-C_6 para cadeia reta, C_3-C_6 para cadeia ramificada, por exemplo). O termo "C_2-C_6" inclui grupos alquinila contendo de dois a seis átomos de carbono. O termo "C_3-C_6" inclui grupos alquinila contendo de três a seis átomos de carbono.

[0170]O termo "alquinila" também inclui tanto "alquinilas não substituídos" como "alquinilas substituídos", referindo-se estes últimos a frações alquinila que tem substituintes substituindo um hidrogênio em um ou mais átomos de carbono de espinha dorsal do hidrocarboneto. Tais substituintes podem incluir, por exemplo, grupos alquila, grupos alquinila, halogênios, hidroxila, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcoxi-carbonilóxi, ariloxicarbonilóxi, carboxilato, alquil-carbonila, aril-carbonila, alcoxi-

carbonila, amino-carbonila, alquilamino-carbonila, dialquilamino-carbonila, alquiltio-carbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (inclusive alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (inclusive alquil-carbonilamino, aril-carbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma fração aromática ou heteroaromática.

[0171]"Arila" inclui grupos com caráter aromático, incluindo grupos aromáticos “não conjugados” de 5 e 6 membros ou de um único anel, grupos aromáticos que podem incluir de zero a quatro heteroátomos, assim como sistemas “conjugados’” ou multicíclicos tendo pelo menos um anel aromático. Exemplos de grupos arila incluem benzeno, fenila, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina, e pirimidina, e semelhantes. Além disso, o termo "arila" inclui grupos arila multicíclicos, tais como tricíclicos, bicíclicos, por exemplo, como naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzotiofeno, metileno-dioxifenila, quinolina, isoquinolina, naftridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, ou indolizina. Os grupos arila que têm heteroátomos na estrutura de anel podem também ser denominados "heterociclos arila", "heterociclos", "heteroarilas" ou "heteroaromáticos". O anel aromático pode ser substituído em uma ou mais posições do anel com tais substituintes como os descritos acima, como, por exemplo, halogênio, hidroxila, alcóxi, alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi, alcóxi-carbonilóxi, arilóxi-carbonilóxi, carboxilato, alquil-carbonila, alquilamino-carbonila, aralquilamino-carbonila, alquenilamino-carbonila, alquil-carbonila, aril-carbonila, aralquil-carbonila, alquenil-carbonila, alcóxi-carbonila, amino-carbonila, alquiltio-carbonila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (inclusive alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquil-arilamino), acilamino (inclusive alquil-carbonilamino, aril-carbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio,

ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma fração aromática ou heteroaromática. Os grupos arila podem também ser fundidos ou ligados por pontes com anéis alicíclicos ou heterocíclicos, que são não aromáticos de modo a formar um sistema multicíclico (tetralina, metileno-dioxifenila, por exemplo).

[0172]Conforme empregado no presente, “halo” ou “halogênio” se refere a flúor, cloro, bromo e iodo. O termo “per-halogenado”, se refere em geral a uma fração em que todos os hidrogênios são substituídos por átomos de halogênios.

[0173]“Contra-íons” é usado para representar uma espécie de cara negativa pequena tal como cloreto, brometo, hidróxido, acetato e sulfato.

[0174]O termo “substituinte não hidrogênio” se refere a substituintes distintos do hidrogênio. Exemplos não limitantes incluem grupos alquila, grupos alcóxi, grupos halogênio, grupos hidroxila, grupos arila etc.

[0175]Conforme empregado no presente, “carbociclo” ou “anel carbocíclico” se destina a significar qualquer anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico que tem o número especificado de carbonos, qualquer um dos quais pode ser saturado, insaturado ou aromático. um carbociclo C_{3-14}, por exemplo, se destina a significar um anel mono, bi ou tricíclico tendo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de carbono. Exemplos de carbociclos incluem, sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila, cicloheptenila, cicloheptila, cicloheptenila, adamantila, ciclooctila, cicloocteníla, ciclooctadienila, fluorenila, fenila, naftila, indanila, adamantila, e tetraidronaftila. Os anéis com pontes são também incluídos na definição de carbociclo, incluindo, por exemplo, [3.3.0]biciclooctano, [.3.0] biciclononano, [.4.0]biciclodecano e [2.2.2]biciclooctano. Um anel com ponte ocorre quando um ou mais átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. As pontes preferidas consistem em um ou dois átomos de carbono. Observe-se que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel é ligado

por ponte, os substituintes citados para o anel podem também estar presentes na ponte. Anéis fundidos (naftila e tetraidronaftila, por exemplo) e espiro são também incluídos.

[0176]Conforme empregado no presente, o termo “heterociclo” ou “heterocíclico” se destina a significar qualquer anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico que é saturado, insaturado, ou aromático e compreende átomos de carbono e um ou mais heteroátomos no anel, 1 ou 1-2, ou 1-3, ou 1-4 ou 1-5 ou 1-6 heteroátomos, selecionados independentemente do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Um heterociclo bicíclico ou tricíclico pode ter um ou mais heteroátomos localizados em um anel ou os heteroátomos podem estar localizados em mais de um anel. Os heteroátomos nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados (isto é, N $\rightarrow$ O e $S(O)_p$, em que p = 1 ou 2). Quando um átomo de nitrogênio está incluído no anel, ele é ou N ou NH, dependendo de estar ou não ligado a uma ligação dupla no anel (isto é, um hidrogênio está presente se for necessário para manter a trivalência do átomo de nitrogênio). O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não substituído (isto é, ser N ou NR, em que R é H ou um outro substituinte, conforme definido). O anel heterocíclico pode ser ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. os anéis heterocíclicos descritos no presente documento podem ser substituídos no carbono ou sobre um átomo de nitrogênio se o composto resultante for estável. Um nitrogênio no heterociclo pode opcionalmente ser quaternizado. É preferível que, quando o número total de átomos de S e O no heterociclo exceder 1, então estes heteroátomos não estarão adjacentes entre si. Os anéis com pontes são também incluídos na definição de heterociclo. Um anel com ponte ocorre quando um ou mais átomos (isto é, C, O, N ou S) ligam dois átomos de carbono ou nitrogênio não adjacentes. As pontes preferidas incluem, sem limitação, um átomo de carbono, dois átomos de carbono, um átomo de nitrogênio, dois átomos de nitrogênio e um grupo carbono-nitrogênio. Deve-se

observar que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel é dotado de pontes os substituintes citados para o anel podem também estar presentes na ponte. Anéis fundidos e espiro são também incluídos.

[0177]Conforme empregado no presente, o termo “heterociclo aromático” ou “heteroarila” se destina a significar um anel heterocíclico aromático monocíclico ou bicíclico de 5, 6 ou 7 membros ou um anel heterocíclico aromático bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 membros que consiste em átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, tal como 1 ou 1-2, ou 1-3 ou 1-4 ou 1-5 ou 1-6 heteroátomos, independentemente selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. No caso de anéis aromáticos heterocíclicos bicíclicos somente um dos dois anéis precisa ser aromático (2,3-diidroindol, por exemplo) embora ambos possam ser (quinolina, por exemplo). O segundo pode também ser fundido ou ligado por ponte conforme definido acima para heterociclos. O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não substituído (isto é, ser N ou NR, em que R é H ou outro substituinte, conforme definido). Os heteroátomos de nitrogênio, e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, N $\rightarrow$ O e S(O)p, em que p = 1 ou 2). Observe-se que o número total de átomos de S e O no heterociclo aromático é não superior a 1.

[0178]Exemplos de heterociclos incluem, sem limitação, acridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzoxazolinila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzoisoxazolila, benzoisotiazolila, benzimidazolinila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, cromanila, cromenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 2H,6H-l,5,2-ditiazinila, diidrofuro [2,3-b]tetraidrofuran, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolenila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isatinoila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isoxazolila, metilenodioxifenila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila,

oxazolila, oxindolila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, piperidonila, 4-piperidonila, piperonila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2H-pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetraidrofuranila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetrazolila, 6H-l,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, tiazolila, tienila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiofenila, triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila, e xantenila.

[0179]“Acila” inclui compostos e frações que contém o radical acila (CH_3 CO-) ou um grupo carbonila. “Acila substituído” inclui grupos acila em que um ou mais dos átomos de hidrogênio é substituído por grupos alquila, por exemplo, grupos alquinila, halogênios, hidroxila, alquil-carbonilóxi, aril-carbonilóxi, alcóxi-carbonilóxi, arilóxi-carbonilóxi, carboxilato, alquil-carbonila, aril-carbonila, alcóxi-carbonila, amino-carbonila, alquilamino-carbonila, dialquilamino-carbonila, alquiltio-carbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (inclusive alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (inclusive alquil-carbonilamino, aril-carbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma fração aromática ou heteroaromática.

[0180]“Acilamino” inclui frações em que uma fração acila é ligada a um grupo amino. O termo inclui grupos alquil-carbonilamino, aril-carbonilamino, carbamoíla e ureído, por exemplo.

[0181]“Aroíla” inclui compostos e frações com uma fração arila ou fração heteroaromática ligada a um grupo carbonila. Exemplos de grupos aroíla incluem fenil-carbóxi, naftil carbóxi etc.

[0182]“Alcoxialquila”, “alquilaminoalquila” e “tioalcóxi-alquila” incluem grupos alquila, conforme descrito acima, que incluem ainda átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre substituindo um ou mais átomos de carbono da espinha dorsal de hidrocarboneto, átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, por exemplo.

[0183]O termo “alcóxi” ou “alcoxila” inclui grupos alquila, alquenila ou alquinila substituídos e não substituídos ligados covalentemente a um átomo de oxigênio. Exemplos de grupos alcóxi (ou radicais alcoxila) incluem grupos metóxi, etóxi, isopropilóxi, propóxi, butóxi, e pentóxi. Exemplos de grupos alcóxi substituídos incluem grupos alcóxi halogenados. Os grupos alcóxi podem ser substituídos com grupos tais como alquenila, alquinila, halogênio, hidroxila, alquil-carbonilóxi, aril-carbonilóxi, alcóxi-carbonilóxi, arilóxi-carbonilóxi, carboxilato, alquil-carbonila, aril-carbonila, alcóxi-carbonila, amino-carbonila, alquilamino-carbonila, dialquilamino-carbonila, alquiltio-carbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (inclusive alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (inclusive alquil-carbonilamino, aril-carbonilamino, carbamoíla e ureido), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfates, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro, trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquilarila, ou uma fração aromática ou heteroaromática. Exemplo de grupos alcóxi substituídos com halogênios incluem, sem limitação, fluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetóxi, clorometóxi, diclorometóxi, e triclorometóxi.

[0184]O termo “tiocarbonila” ou “tiocarbóxi” inclui compostos e frações que contêm um carbono conectado com uma ligação dupla a um átomo de enxofre.

[0185]O termo “éter” inclui compostos ou frações que contêm um oxigênio ligado a dois átomos de carbono ou heteroátomos diferentes. O termo inclui, por exemplo, “alcóxi-alquila” que se refere a um grupo alquila, alquenila ou alquinila ligado covalentemente a um átomo de oxigênio que é covalentemente ligado a um outro grupo alquila.

[0186]O termo “éster” inclui compostos e frações que contém um carbono ou um heteroátomo ligado a um átomo de oxigênio que é ligado ao carbono de um grupo carbonila. O termo “éster” inclui grupos alcóxi-carbóxi tais como metóxi-carbonila, etóxi-carbonila, propóxi-carbonila, butóxi-carbonila, pentóxi-carbonila etc. Os grupos: alquila, alquenila ou alquinila são conforme definido acima.

[0187]O termo “tioéter” inclui compostos e frações que contêm um átomo de enxofre ligado a dois carbonos ou heteroátomos diferentes. Exemplos de tioéteres incluem, sem limitação, alquiltioalquilas, alquiltioalquenilas, e alquiltioalquinilas. O termo “alquiltioalquilas” inclue compostos com um grupo alquila, alquenila ou alquinila ligado a um átomo de enxofre que é ligado a um grupo alquila. De modo análogo, o termo “alquiltioalquenilas” e “alquiltioalquinilas” se refere a compostos ou frações em que um grupo alquila, alquenila ou alquinila é ligado a um átomo de enxofre que é ligado covalentemente a um grupo alquinila.

[0188]O termo “hidróxi” ou “hidroxila” inclui grupos com um –OH ou $–O^-$.

[0189]“Policiclila” ou “radical policíclico” se refere a dois ou mais anéis cíclicos (cicloalquila, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas e/ou heterociclilas) em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes. Os anéis que são ligados por meio de átomos não adjacentes são denominados anéis “ligados por pontes”. Cada um dos anéis do policiclo pode ser substituído com tais substituintes que foram descritos acima, como, por exemplo, halogênio, hidroxila, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alkoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilate, alquil-carbonila, alcóxi-carbonila, alquilamino-carbonila, aralquilamino-carbonila, alquenilamino-carbonila, alquil-carbonila, aril-carbonila, aralquil-carbonila, alquenil-carbonila, aminocarbonila, alquiltio-carbonila, alcoxila, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (inclusive alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, e alquilarilamino), acilamino (inclusive alquil-carbonilamino, aril-carbonilamino, carbamoíla e ureído), amidino, imino, sulfidrila, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfates, alquilsulfinila, sulfonato, sulfamoíla, sulfonamido, nitro,

trifluormetila, ciano, azido, heterociclila, alquila, alquilarila, ou uma fração aromática ou heteroaromática.

[0190]Um “grupo aniônico”, conforme empregado no presente, se refere a um grupo que tem carga negativa a um pH fisiológico. Os grupos aniônicos preferidos incluem carboxilato, sulfato, sulfonato, sulfinato, sulfamato, tetrazolila, fosfato, fosfonato, fosfinato ou fosforotioato ou equivalentes funcionais seus. “Equivalentes funcionais“ de grupos aniônicos destinam-se a incluir bioisósteros, tais como bioisósteros de um grupo carboxilato, por exemplo. Os bioisósteros abrangem tanto equivalentes bioisostéricos clássicos como equivalentes bioisostéricos não clássicos. Os bioisósteros clássicos e não clássicos são conhecidos na técnica (veja, por exemplo, Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, pp. 19-23). Um grupo aniônico especialmente preferido é um carboxilato.

[0191]No presente relatório, a fórmula estrutural do composto representa um isômero determinado para conveniência em alguns casos, mas a presente invenção inclui todos os isômeros, tal como isômero geométrico, isômero ótico baseado em um carbono assimétrico, estereoisômero, tautômero e semelhantes que ocorrem estruturalmente e uma mistura de isômeros que não é limitada à descrição da fórmula para fins de conveniência e pode consistir em qualquer um de isômeros ou uma mistura. Portanto, um átomo de carbono assimétrico pode estar presente na molécula e um composto oticamente ativo e um composto racêmico podem estar presentes no composto da rpv, mas a presente invenção não é limitada a eles e inclui qualquer um. Além disso, um polimorfismo cristalino pode estar presente, mas não é limitante, podendo qualquer forma cristalina ser simples ou uma mistura de formas cristalinas, ou um anidrido ou hidrato. Além disso, o assim chamado metabólito que é produzido pela degradação do composto da presente invenção *in vivo* é incluído no âmbito da presente invenção.

[0192]“Isomerismo” significa compostos que têm formulas moleculares idênticas, mas que diferem na natureza ou na sequência de ligação de seus átomos ou na disposição dos seus átomos no espaço. Os isômeros que diferem em disposição dos seus átomos no espaço são denominados “estereoisômeros”. Os estereoisômeros que não são imagens simétricas um do outro são denominados “diastereoisômeros” e os estereoisômeros que são imagens simétricas que não podem ser sobrepostas são denominados “enantiômeros” ou às vezes isômeros óticos. Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes não idênticos é denominado um “centro quiral”.

[0193]“Isômero quiral” significa um composto tendo pelo menos um centro quiral. Ele tem duas formas enantioméricas de quiralidade oposta e pode existir ou em forma de um enantiômero individual ou em forma de uma mistura de enantiômeros. Uma mistura que contém quantidades iguais de formas enantioméricas individuais de quiralidade oposta é denominada uma “mistura racêmica”. Um composto que tem mais de um centro quiral tem 2n-1 pares enantioméricos, em que n é o número de centros quirais. Os compostos que têm mais de um centro quiral podem existir ou em forma de um diastereoisômero individual ou em forma de uma mistura de diastereoisômeros, denominada uma “mistura diastereoisomérica”. Quando um centro quiral está presente, um estereoisômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta (R ou S) daquele centro quiral. A configuração absoluta se refere à disposição no espaço dos substituintes ligados ao centro quiral. Os substituintes ligados ao centro quiral em consideração são classificados de acordo com a *Sequence Rule* de Cahn, Ingold e Prelog. (Cahn *et al*., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966., 5, 385; errata 511; Cahn *et al*., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (Londres), 612; Cahn *et al*., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J., Cham. Educ. 1964, 41, 116).

[0194]“Isômeros Geométricos” significa os diastereoisômeros que devem sua existência a uma rotação impedida ao redor de ligações duplas. Estas configurações são diferenciadas em seus nomes pelos prefixos cis e trans, ou Z e E, o que indica

que os grupos se encontram do mesmo lado da ligação dupla ou de lados opostos da ligação dupla na molécula de acordo com as regras de Cahn-Ingold-Prelog.

[0195]Além disso, as estruturas e os outros compostos discutidos neste pedido incluem todos os isômeros atrópicos seus. “Isômeros atrópicos” são o tipo de estereoisômeros em que os átomos de dois isômeros são dispostos de modo diferente no espaço. Os isômeros atrópicos devem sua existência a uma rotação restrita causada pelo impedimento de rotação de grupos grandes ao redor de uma ligação central. Tais isômeros atrópicos tipicamente existem em forma de uma mistura, no entanto, como resultado de avanços recentes em técnicas de cromatografia, foi possível se separar misturas de dois isômeros atrópicos em casos seletos.

[0196]Os termos “polimorfas cristalinas” ou “polimorfas” ou “formas cristalinas” significam estruturas cristalinas em que um composto (ou sal ou solvato seu) pode se cristalizar em diferentes disposições de acondicionamento cristalino, tendo todas elas a mesma composição elementar. As formas cristalinas diferentes geralmente têm padrões de difração em raios X, espectros no infravermelho, pontos de fusão, dureza, densidade, formato do cristal, propriedades óticas e elétricas, estabilidade e solubilidade diferentes. O solvente de recristalização, a taxa de cristalização, a temperatura de armazenagem e outros fatores podem fazer predominar uma forma cristalina. As polimorfas cristalinas dos compostos podem ser preparadas por cristalização em condições diferentes.

[0197]Além disso, os compostos da presente invenção, os sais dos compostos, por exemplo, podem existir ou na forma hidratada ou na não hidratada (anidra) ou em forma de solvatos com outras moléculas de solventes. Exemplos não limitantes de hidratos incluem monoidratos, diidratos etc. Exemplos não limitantes de solvatos incluem solvatos em etanol, solvatos em acetona etc.

[0198]“Solvatos” significa formas de adição de solvente que contêm ou quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de solvente. Tais compostos têm a

tendência de aprisionar uma relação molar fixa de moléculas de solvente no estado sólido cristalino, formando assim um solvato. Se o solvente for água, o solvato formado é um hidrato, quando o solvente for álcool, o solvato formado é um alcoolato. Os hidratos são formados pela combinação de uma ou mais moléculas de água com uma das substâncias em que a água conserva o seu estado molecular como H_2O, sendo tal combinação capaz de formar um ou mais hidratos.

[0199]“Tautômeros” se refere a compostos cujas estruturas diferem nitidamente na disposição dos átomos, mas que existem em um equilíbrio fácil e rápido. Deve ficar subentendido que os compostos da Fórmula I podem ser ilustrados em forma de tautômeros diferentes. Deve ficar também subentendido que quando os compostos têm formas tautoméricas, então todas as formas tautoméricas se destinam a incidir no âmbito da invenção, e a denominação dos compostos não exclui qualquer forma tautomérica.

[0200]Alguns compostos da presente invenção podem existir em uma forma tautomérica e são também destinados a incidir no âmbito da presente invenção.

[0201]Os compostos, sais e promedicamentos da presente invenção podem existir em diversas formas tautoméricas inclusive na forma de enol e imina, e na forma ceto e enamino e isômeros geométricos e misturas suas. Todas tais formas tautoméricas são incluídas no âmbito da presente invenção. Os tautômeros existem em forma de misturas de um conjunto tautomérico em solução. Em forma sólida, geralmente um tautômero predomina. Mesmo que possa ter sido descrito um tautômero, a presente invenção inclui todos os tautômeros dos compostos da presente invenção.

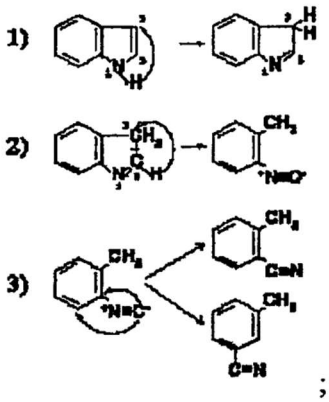
[0202]Um tautômero é um de dois ou mais isômeros estruturais que existe em equilíbrio e que são facilmente convertidos de uma forma isomérica em outra. Esta reação resulta na migração formal de um átomo de hidrogênio acompanhada por uma troca de ligações duplas conjugadas adjacentes. Em soluções em que é possível a tautomerização, um equilíbrio químico dos tautômeros será atingido. A relação exata

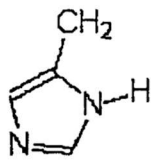
dos tautômeros dependerá de diversos fatores, incluindo a temperatura, solvente, e pH. O conceito de tautômeros que são interconversíveis por tautomerizações é denominado tautomerismo.

[0203]Dos diversos tipos de tautomerismo que são possíveis, dois são habitualmente observados. Em tautomerismo ceto-enol ocorre um deslocamento simultâneo de elétrons e um átomo de hidrogênio. O tautomerismo anel-cadeia é apresentado pela glicose. Ele resulta do grupo aldeído (-CHO) em uma molécula de cadeia de açúcar reagir com um dos grupos hidróxi (-OH) na mesma molécula para lhe conferir uma forma cíclica (formato de anel).

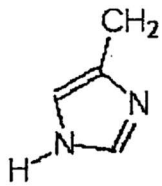
[0204]As tautomerizações são catalisadas por: Base: 1. desprotonação; 2. formação de um ânion deslocalizado (um enolato, por exemplo); 3. protonação em uma posição diferente do ânion; Ácido: 1. protonação; 2. formação de um cátion deslocalizado; 3. desprotonação em uma posição diferente adjacente ao cátion.

[0205]Os pares tautoméricos comuns são: tautomerismo cetona-enol, amida-nitrila, lactama-lactima, amida-ácido imínico em anéis heterocíclicos (nas bases nucléicas guanina, timina e citosina, por exemplo), amina-enamina e enamina-enamina. Os exemplos incluem:

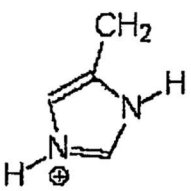




HSD



HSE



HSP

[0206]Deve se observar que a estrutura de alguns dos compostos da invenção inclui átomos de carbono assimétricos. Deve ficar subentendido, portanto, que os isômeros que se originam de tal assimetria (todos os enantiômeros e diastereoisômeros,

por exemplo) são incluídos no âmbito da invenção, a não ser que seja indicado em contrário. Tais isômeros podem ser obtidos em forma substancialmente pura por técnicas de separação clássicas e por síntese estereoquimicamente controlada. Além disso, as estruturas e outros compostos e frações discutidos neste pedido também incluem todos os seus tautômeros. Os alcenos podem incluir ou a geometria E ou a Z, quando for apropriado. Os compostos da presente invenção podem existir na forma estereoisomérica, podendo, portanto, ser produzidos em forma de estereoisômeros individuais ou em forma de misturas.

[0207]Conforme empregado no presente, o termo “análogo” se refere a um composto químico que é estruturalmente análogo a um outro, mas difere ligeiramente em composição (tal como na substituição de um átomo por um átomo de um elemento diferente ou na presença de um grupo funcional específico, ou na substituição de um grupo funcional por um outro grupo funcional). Assim, um análogo é um composto que é análogo ou comparável em função e aparência, mas não em estrutura ou origem ao composto de referência.

[0208]Conforme empregado no presente, o termo “derivado” se refere a compostos que têm uma estrutura de núcleo central comum, e são substituídos com diversos grupos conforme descrito no presente documento. Todos os compostos representados pela fórmula I, por exemplo, são derivados do indol e têm a Fórmula I como um núcleo central.

[0209]O termo “bioisóstero” se refere a um composto que resulta da troca de um átomo ou de um grupo de átomos com um outro átomo ou grupo de átomos de um modo geral semelhante. O objetivo de uma substituição bioisostérica é a criação de um novo composto com propriedades biológicas semelhantes às de um composto progenitor. A substituição bioisostérica pode ser baseada físico-quimicamente ou topologicamente. Exemplos de bioisósteros do ácido carboxílico incluem acil sulfonimidas, tetrazóis, sulfonatos e fosfonatos. Veja, por exemplo, Patani e La Voie, Chem.

Rev. 96, 3147-3176 (1996).

[0210]Uma “composição farmacêutica” é uma formulação contendo os compostos divulgados em uma forma adequada para a administração a um paciente. Em uma modalidade, a composição farmacêutica se encontra em forma de dosagem em volume ou unitária. A forma de dosagem unitária é qualquer uma de uma variedade de formas, incluindo, por exemplo, uma cápsula, uma bolsa IV, um comprimido, uma bomba individual ou um inalador de aerossol, ou um frasco. A quantidade do ingrediente ativo (uma formulação do composto divulgado ou sal, hidrato, solvato ou isômero seu, por exemplo) em uma dose unitária de composição é uma quantidade efetiva e se faz a mesma variar de acordo com o tratamento específico envolvido. Os versados na técnica observarão que às vezes é necessário se fazer variações rotineiras na dosagem dependendo da idade e da condição do paciente. A dosagem também dependerá da via de administração. Uma variedade de vias é contemplada, incluindo oral, pulmonar, retal, parenteral, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inalacional, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal, e semelhantes. As formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto da presente invenção incluem pós, pulverizações, unguentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções, adesivos e inalantes. Em uma modalidade preferida, o composto ativo é misturado em condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável, e com qualquer conservante, tampão ou propelente que seja necessário.

[0211]O termo “dose relâmpago” se refere a formulações de composto que são formas de dosagem de rápida dispersão.

[0212]O termo “liberação imediata” é definido como uma liberação de composto de uma forma de dosagem em um período de tempo relativamente breve, geralmente em até aproximadamente 60 minutos. O termo “liberação modificada” é definido como incluindo liberação retardada, liberação prolongada e liberação pulsada.

O termo “liberação pulsada” é definido como uma série de liberações de medicamento de uma forma de dosagem. O termo “liberação sustentada” ou “liberação prolongada” é definido como a liberação contínua de um composto de uma forma de dosagem durante um período prolongado.

[0213]Um “paciente” inclui mamíferos, seres humanos, por exemplo, animais de companhia (cães, gatos, pássaros, por exemplo, e semelhantes), animais de criação (bovinos, ovinos, porcinos, equinos, aves, por exemplo, e semelhantes) e animais de laboratório (ratos, camundongos, cobaias, aves, por exemplo, e semelhantes). O mais preferível que o paciente seja um ser humano.

[0214]Conforme empregado no presente, a expressão “farmaceuticamente aceitável” se refere àqueles compostos, materiais, composições, veículos e/ou formas de dosagem que são, dentro do âmbito de critério médico razoável, adequados para serem usados em contato com os tecidos de seres humanos e animais, sem apresentar uma toxicidade, irritação, resposta alérgica excessiva ou outro problema ou complicação, e compatíveis com uma relação razoável benefício/risco.

[0215]“Excipiente farmaceuticamente aceitável” significa um excipiente que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente seguro, não tóxico e nem biologicamente nem de outro modo qualquer indesejável e inclui excipiente que é aceitável para uso veterinário assim como para uso farmacêutico humano. Um “excipiente farmaceuticamente aceitável”, conforme usado no relatório e reivindicações inclui tanto um como muitos de um tal excipiente.

[0216]Os compostos da invenção são capazes de formar ainda sais. Todas estas formas são visadas pelo âmbito da invenção reivindicada.

[0217]“Sal farmaceuticamente aceitável” de um composto significa um sal que é farmaceuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto progenitor.

[0218]Conforme empregado no presente, “sais farmaceuticamente aceitáveis”

se referem a derivados dos compostos divulgados em que o composto progenitor é modificado formando-se sais de ácido e de base dos mesmos. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, sais ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas, sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos e semelhantes. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto progenitor formados, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos e inorgânicos não tóxicos. Tais sais não tóxicos convencionais incluem, por exemplo, sem limitação, aqueles derivados de ácidos inorgânico e orgânicos selecionados de 2-acetoxi-benzóico, 2-hidroxietano sulfônico, acético, ascórbico, benzeno sulfônico, benzóico, bicarbônico, carbônico, cítrico, edético, etano dissulfônico, 1,2-etano sulfônico, fumárico, glicoheptônico, glicônico, glutâmico, glicólico, glicoliarsanílico, hexil-resorcínico, hidrabâmico, bromídrico, clorídrico, iodídrico, hidroximaléico, hidroxinaftóico, isotiônico, láctico, lactobiônico, lauril sulfônico, maléico, málico, mandélico, metano sulfônico, napsílico, nítrico, oxálico, pamóico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, poligalacturônico, propiônico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfâmico, sulfanílico, sulfúrico, tânico, tartárico, tolueno sulfônico, e dos aminoácidos que ocorrem habitualmente, tais como glicina, alanina, fenilalanina, arginina etc.

[0219]Outros exemplos incluem ácido hexanóico, ácido ciclopentano propiônico, ácido pirúvico, ácido malônico, ácido 3-(4-hidróxi-benzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido 4-cloro-benzeno-sulfônico, ácido 2-naftaleno-sulfônico, ácido 4-tolueno-sulfônico, ácido canfor-sulfônico, ácido 4-metilbiciclo-[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenil propiônico, ácido trimetil acético, ácido *terc*-butilacético, ácido mucônico e semelhantes. A invenção também abrange sais formados quando um próton ácido presente no composto progenitor ou é substituído por um íon metálico um íon de metal alcalino, por exemplo, um íon alcalino terroso ou um íon de alumínio; ou se coordena com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina,

trometamina, N-metil glucamina e semelhantes. Deve ficar subentendido que todas as referências a sais farmaceuticamente aceitáveis incluem formas de adição de solvente (solvatos) ou formas cristalinas (polimorfas), conforme definido no presente documento, do mesmo sal.

[0220]Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir de um composto progenitor que contém uma fração básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Em geral, tais sais podem ser preparados fazendo-se reagir as formas de ácido ou base livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; em geral, são preferidos meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila. Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a. ed. (Mack Publishing Company, 1990). Sais podem incluir, por exemplo, sem limitação, os sais cloridrato e acetato dos compostos alifáticos contendo amina, contendo hidroxil amina e contendo imina da presente invenção.

[0221]Os compostos da presente invenção podem também ser preparados em forma de ésteres, ésteres farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo. Um grupo funcional ácido carboxílico em um composto, por exemplo, pode ser convertido no seu éster correspondente, um éster metílico, etílico, por exemplo, ou outro. Além disso, um grupo álcool em um composto pode ser convertido no seu éster correspondente, um éster acetato, propionato, por exemplo, ou outro.

[0222]Os compostos da presente invenção podem também ser preparados em forma de promedicamentos, promedicamentos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo. Os termos "pro-medicamento" e "promedicamento" são usados indiferentemente e se referem a qualquer composto que libera um medicamento progenitor ativo *in vivo*. Como os promedicamentos são conhecidos como intensificando numerosas qualidades desejáveis de produtos farmacêuticos (solubilidade, biodisponibilidade,

fabricação, por exemplo, etc.), os compostos da presente invenção podem ser fornecidos na forma de promedicamento. Assim, a presente invenção se destina a abranger promedicamentos dos compostos reivindicados na presente invenção, métodos de fornecimento dos mesmos e composições contendo os mesmos. “Promedicamentos” se destinas a incluir qualquer veículo ligado por covalência que liberar um medicamento progenitor ativo da presente invenção *in vivo* quando tal promedicamento é administrado a um paciente. Os promedicamentos da presente invenção são preparados modificando-se grupos funcionais presentes no composto de tal modo que as modificações sejam clivadas, ou em manipulação rotineira ou *in vivo*, no composto progenitor. Os promedicamentos incluem compostos da presente invenção em que um grupo hidróxi, amino, sulfidrila, carboxila, ou carbonila está ligado a qualquer grupo que pode ser clivado *in vivo* para formar uma hidroxila livre.

[0223]Exemplos de promedicamentos incluem, sem limitação, ésteres (acetato, dialquilamino acetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos e derivados de benzoato, por exemplo) e carbamatos (N,N-dimetilamino-carbonila, por exemplo) de grupos funcionais hidróxi, grupos ésteres (ésteres etílicos, ésteres morfolino-etanol, por exemplo) de grupos funcionais carboxílicos, derivados N-acílicos (an-acetílicos, por exemplo) bases N-Mannich, bases de Schiff e enaminonas dos grupos funcionais amino, oximas, acetais, cetais e ésteres enólicos de grupos funcionais cetona e aldeído em compostos da Fórmula I e semelhantes. Veja Bundegaard, N. “Design of Prodrugs” p1-92, Elesevier, Nova York-Oxford (1985).

[0224]“Grupo protetor” se refere a um agrupamento de átomos que, quando ligado a um grupo reativo em uma molécula mascara, reduz ou previne aquela reatividade. Exemplos de grupos protetores podem ser encontrados em Green e Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2a. ed. 1991); Harrison and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); e Kocienski, Protecting Groups, (Verlag, 3a. ed. 2003).

[0225]O termo “grupo protetor de amina” é destinado a significar um grupo funcional que converte uma amina, amida ou outra reação contendo nitrogênio em um grupo químico diferente que é substancialmente inerte às condições de uma reação química específica. Os grupos protetores de amina são de preferência removidos fácil e seletivamente com um bom rendimento nas condições que não afetam outros grupos funcionais da molécula. Exemplos de grupos protetores de amina incluem, sem limitação, formila, acetila, benzila, t-butil-dimetilsilila, t-butil-difenilsilila, t-butilóxi-carbonila (Boc), p-metóxi-benzila, metóxi-metila, tosila, triflúor-acetila, trimetil-silila (TMS), fluorenil-metilóxi-carbonila, 2-trimetil-silil-etilóxi-carbonila, 1-metil-1-(4-bifenilil)etóxi-carbonila, alilóxi-carbonila, benzilóxi-carbonila (CB\), 2-trimetilsilil-etano-sulfonila (SES), grupos tritila e tritila substituídos, 9-fluorenil-metilóxi-carbonila (FMOC), nitro-veratrilóxi-carbonila (NVOC), e semelhantes. Outros grupos protetores de amina adequados são diretamente identificados pelos versados na técnica.

[0226]Grupos protetores de hidróxi representativos incluem aqueles em que o grupo hidróxi ou é acilado ou alquilado tal como benzila, e éteres tritílicos assim como éteres alquílicos, éteres tetraidropiranílicos, éteres trialquilsilílicos e éteres alílicos.

[0227]“Composto estável” e “estrutura estável” indicam um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento até um grau útil de pureza a partir de uma mistura de reação e a formulação em um agente terapêutico eficaz.

[0228]No relatório, as formas no singular também incluem as no plural, a não ser que o contexto claramente determine o contrário. A não ser que seja definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado que é habitualmente compreendido pelos versados na técnica à qual a invenção pertence. Em caso de conflito, prevalecerá o presente relatório. Todas as porcentagens e relações usadas no presente documento, a não ser que seja indicado em contrário, são em peso.

[0229]“Terapia de combinação” (ou “terapia combinada”) inclui a

administração de um composto da invenção e pelo menos um segundo agente como parte de um regime de tratamento específico destinado a proporcionar o efeito benéfico da ação combinada destes agentes terapêuticos. O efeito benéfico da combinação inclui, sem limitação, a ação combinada farmacocinética ou farmacodinâmica resultando da combinação de agentes terapêuticos. A administração destes agentes terapêuticos em combinação tipicamente é conduzida durante um período de tempo definido (geralmente minutos, horas, dias ou semanas dependendo da combinação selecionada). “Terapia de combinação” pode ser, mas geralmente não é, destinada a abranger a administração de dois ou mais destes agentes terapêuticos como parte de regimes de monoterapia separados que incidental e arbitrariamente resultam nas combinações da presente invenção.

[0230]“Terapia de combinação” se destina a abranger a administração destes agentes terapêuticos em uma maneira em sequência, isto é, em que cada agente terapêutico é administrado em uma ocasião diferente, assim como à administração destes agentes terapêuticos ou de pelo menos dois destes agentes terapêuticos, de um modo substancialmente simultâneo. A administração substancialmente simultânea pode ser efetuada, por exemplo, por administração ao paciente de uma única cápsula tendo uma relação fixa de cada agente terapêutico ou em uma multiplicidade de cápsulas individuais para cada um dos agentes terapêuticos. A administração em sequência ou substancialmente simultânea de cada agente terapêutico pode ser efetuada por qualquer via adequada incluindo, sem limitação, vias orais, vias intravenosas, vias intramusculares e a absorção direta através de tecidos da membrana mucosa. Os agentes terapêuticos podem ser administrados pela mesma via ou por vias diferentes. Um primeiro agente terapêutico da combinação selecionado, por exemplo, pode ser administrado por injeção intravenosa, ao passo que os demais agentes terapêuticos da combinação podem ser administrados oralmente. Alternativamente, todos os agentes terapêuticos, podem ser administrados, por exemplo, oralmente ou então todos os

agentes terapêuticos podem ser administrados por injeção intravenosa. A sequência em que os agentes terapêuticos são administrados não é estritamente crítica.

[0231]“Terapia de combinação” também abrange a administração dos agentes terapêuticos conforme descrito acima em uma outra combinação com outros ingredientes biologicamente ativos e terapia não medicamentosa (cirurgia ou tratamento com radiação, por exemplo). Nos casos em que a terapia de combinação compreende ainda um tratamento não medicamentoso, o tratamento não medicamentoso pode ser conduzido em qualquer ocasião adequada, desde que seja atingido um efeito benéfico da ação combinada da combinação dos agentes terapêuticos e do tratamento não medicamentoso. Em casos apropriados, o efeito benéfico é ainda atingido, por exemplo, quando o tratamento não medicamentoso é temporariamente removido da administração dos agentes terapêuticos, talvez durante dias ou mesmo semanas.

[0232]Em toda a descrição, sempre que as composições são descritas como tendo, incluindo ou compreendendo componentes específicos, pretende-se que as composições também consistam essencialmente, ou consistam, nos componentes citados. De modo análogo, nos casos em que os processos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo etapas de processo específicas, os processos também consistem essencialmente, ou consistem nas etapas de processamento citadas. Além disso, deve ficar subentendido que a ordem das etapas ou a ordem da condução de determinadas ações não têm importância desde que a invenção permaneça operável. Além disso, duas ou mais etapas ou ações podem ser conduzidas simultaneamente.

[0233]Os compostos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis seus, são administrados por via oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inalação, por via bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular, intravenosa, retal, intrapleural, intratecal e parenteral. Em uma modalidade preferida, o composto é administrado por via oral. os versados na técnica reconhecerão as vantagens de determinadas vias de administração.

[0234]O regime de dosagem que utiliza os compostos é selecionado de acordo com uma variedade de fatores que incluem, o tipo, espécie, idade, peso, sexo e condição médica do paciente; a gravidade da condição a ser tratada; a via de administração; a função renal e hepática do paciente; e o composto específico ou seu sal empregado. Um clínico ou veterinário com habilidade ordinária poderá facilmente determinar e prescrever a quantidade efetiva do medicamento necessária para prevenir, se opor ou interromper o progresso da condição.

[0235]As técnicas para a formulação e administração dos compostos divulgados da invenção podem ser encontradas em Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19a edição, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). Em uma modalidade, os compostos descritos no processo e os sais farmaceuticamente aceitáveis seus são usados em preparados farmacêuticos em combinação com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem cargas ou diluentes sólidos inertes e soluções aquosas ou orgânicas estéreis. Os compostos estarão presentes em tais composições farmacêuticas em quantidades suficientes para fornecer a quantidade de dosagem desejada dentro dos limites descritos no presente documento.

[0236]Em uma modalidade, o composto é preparado para a administração oral, em que os compostos descritos ou seus sais são combinados com um veículo ou diluente sólido ou líquido adequado para formar cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, xaropes, soluções, suspensões e semelhantes.

[0237]Os comprimidos, pílulas, cápsulas e semelhantes contêm de aproximadamente 1 a aproximadamente 99 por cento em peso do ingrediente ativo e um aglutinante tal como goma tragacanto, acácia, amido de milho, ou gelatina; excipientes tais como fosfato dicálcico; um agente desintegrante tal como amido de milho, amido de batata ou ácido algínico; um lubrificante tal como estearato de magnésio; e/ou um agente adoçante tal como sacarose, lactose, sacarina, xilitol e semelhantes. Quando

uma forma de dosagem unitária é uma cápsula, ela frequentemente contém, além dos materiais do tipo acima, um veículo líquido tal como um óleo graxo.

[0238]Em algumas modalidades, diversos outros materiais estão presentes em forma de revestimento ou para modificar a forma física da unidade de dosagem. Em algumas modalidades, por exemplo, os comprimidos são revestidos com goma laca, açúcar ou ambos. Em algumas modalidades, um xarope ou elixir contém, além do ingrediente ativo, sacarose como um agente adoçante, metila e propil parabenos como conservantes, um corante e um aromatizante tal como um aroma de cereja ou laranja e semelhante.

[0239]Para algumas modalidades referentes a administração parenteral, os compostos descritos, ou seus sais, solvatos, tautômeros ou polimorfas podem ser combinados com meios aquosos ou orgânicos estéreis para formar soluções ou suspensões injetáveis. As composições injetáveis são, de preferência, soluções, suspensões aquosas ou isotônicas. As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para a regulagem da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas podem ainda conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As composições são preparadas de acordo com métodos de mistura, granulação ou revestimento convencionais, respectivamente, e contêm de aproximadamente 0,1 a 75%, de preferência de aproximadamente 1 a 50%, do ingrediente ativo.

[0240]As soluções injetáveis, por exemplo, são produzidas usando-se solventes tais como óleo de gergelim ou de amendoim, ou propileno glicol em solução aquosa, assim como soluções aquosas de sais farmaceuticamente aceitáveis hidrossolúveis dos compostos. Em algumas modalidades, as dispersões são preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos, e suas misturas em óleos. Em condições habituais de armazenagem e uso, estes preparados contêm um conservante para impedir o crescimento de microrganismos. Os termos “administração parenteral” e

“administrado por via parenteral”, conforme empregados no presente, significam modos de administração diferentes da administração enteral e tópica, geralmente por injeção e incluem, sem limitação, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intra-orbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnóide, intraespinhal e intraesternal.

[0241]Para a administração retal, as composições farmacêuticas adequadas são, por exemplo, preparados tópicos os supositórios ou enemas. É vantajoso que os supositórios sejam preparados a partir de emulsões ou suspensões graxas. As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para a regulagem da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas podem também conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As composições são preparadas de acordo com métodos de mistura, granulação ou revestimento convencionais, respectivamente, e contêm de aproximadamente 0,1 a 75%, de preferência de aproximadamente 1 a 50% do ingrediente ativo.

[0242]Em algumas modalidades, os compostos são formulados para fornecer o agente ativo por administração pulmonar, por administração de uma formulação em aerossol, por exemplo, contendo o agente ativo de um pulverizador de bomba manual, nebulizador ou de um inalador pressurizado com doses medidas, por exemplo. Em algumas modalidades, formulações adequadas deste tipo também incluem outros agentes, tais como agentes antiestáticos, para manter os compostos divulgados em forma de aerossóis efetivos.

[0243]Um dispositivo de fornecimento de medicamento para o fornecimento de aerossóis compreende um recipiente de aerossol adequado com uma válvula medidora contendo uma formulação farmacêutica em aerossol, conforme descrito, e um alojamento de atuador adaptado para segurar o recipiente e para permitir o

fornecimento do medicamento. O recipiente no dispositivo de fornecimento de medicamento tem um espaço na cabeceira que consiste em mais de aproximadamente 15% do volume total do recipiente. Frequentemente, o polímero destinado para a administração pulmonar é dissolvido, suspenso ou emulsificado em uma mistura de um solvente, tensoativo e propelente. A mistura é mantida sob pressão em um recipiente que foi lacrado com uma válvula medidora.

[0244]Para a administração nasal, pode ser usado um veículo sólido ou um líquido. O veículo sólido inclui um pó grosseiro com tamanho de partículas entre os limites de aproximadamente 20 e aproximadamente 500 micra, por exemplo, e tal formulação é administrada por uma rápida inalação através das passagens nasais. Em algumas modalidades em que se empregado o veículo líquido, a formulação é administrada em forma de um pulverizador ou gotas nasais e inclui soluções oleosas ou aquosas dos ingredientes ativos.

[0245]Também visadas são formulações que consistem em formas de dosagem de rápida dispersão, também conhecidas como formas de “dose relâmpago”. Mais especificamente, algumas modalidades da presente invenção são formuladas em forma de composições que liberam os seus ingredientes ativos dentro de um período curto de tempo, tipicamente, por exemplo, em menos de aproximadamente cinco minutos, de preferência em menos de aproximadamente noventa segundos, sendo mais preferível em menos de aproximadamente trinta segundo, sendo o mais preferível que sejam liberados em menos de aproximadamente dez a quinze segundos. Tais formulações são adequadas para a administração a um paciente por meio de uma variedade de vias, por inserção em uma cavidade do corpo, por exemplo, ou por aplicação a uma superfície corporal úmida ou a um ferimento aberto.

[0246]Tipicamente uma “dosagem relâmpago” é uma forma de dosagem sólida que é administrada por via oral e que se dispersa rapidamente na boca, e não exige grande esforço para ser engolida e permite que o composto seja rapidamente

ingerido ou absorvido através das membranas mucosais orais. Em algumas modalidades, formas de dosagem de dispersão rápida adequadas são também usadas em outras aplicações, inclusive no tratamento de ferimento e outros insultos corporais e estados mórbidos em que a liberação do medicamento por umidade externamente fornecida não é possível.

[0247]Formas de “dose relâmpago” são conhecidas na técnica; veja, por exemplo, formas de dosagem efervescentes e revestimentos de liberação rápida de micropartículas insolúveis nas patentes U.S. Nos. 5.578.322 e 5.607.697; espumas e líquidos liofilizados nas patentes U.S. Nos. 4.642.903 e 5.631.023; formas de dosagem de fiação no estado fundido nas patentes U.S. Nos. 4.855.326, 5.380.473 e 5.518.730; fabricação de formas livres sólidas na patente U.S. No. 6.471.992; matriz de veículo à base de sacarídeo e um aglutinante líquido nas patentes U.S. Nos. 5.587.172, 5.616.344, 6.277.406. e 5.622.719; e outras formas conhecidas na técnica.

[0248]Os compostos da invenção são também formulados em forma de formulações de “liberação pulsada”, em que o composto é liberado das composições farmacêuticas em uma série de liberações (isto é, pulsos). Os compostos são também formulados em forma de formulações de “liberação sustentada”, em que o composto é continuamente liberado da composição farmacêutica durante um período prolongado.

[0249]Também visadas são formulações, formulações líquidas, por exemplo, incluindo agentes encapsulantes ou solvatantes cíclicos ou acíclicos, tais como ciclodextrinas, por exemplo, poliéteres ou polissacarídeos (metilcelulose, por exemplo), ou o que é mais preferível, derivados polianiônicos de ß-ciclodextrina com um grupo de sal sulfonato de sódio separado da cavidade lipófila por um grupo espaçador éter alquílico ou polissacarídeos. Em uma modalidade preferida, o agente é metilcelulose. Em uma outra modalidade preferida, o agente é um derivado polianiônico de ß-ciclodextrina com um sal sulfonato de sódio separado da cavidade lipófila por um grupo

espaçador éter butílico, CAPTISOL® (CyDex, Overland, KL). Os versados na técnica poderão avaliar as relações da formulação de agente adequado/composto divulgado por preparação de uma solução do agente em água, uma solução a 40% em peso, por exemplo; por preparação de diluições em série, para produzir soluções a 20%, 10%, 5%, 2,5%, 0% (controle), por exemplo, e semelhantes; por acréscimo de um excesso (em comparação com a quantidade que pode ser solubilizada pelo agente) do composto divulgado; por mistura em condições apropriada, com aquecimento, agitação sonicação, por exemplo, e semelhantes; por centrifugação ou filtração das misturas resultante para obter soluções transparentes; e por análise das soluções para a concentração do composto descrito.

[0250]Todas as publicações e documentos de patentes citados no presente documento são incorporados ao presente documento a título de referência como se cada publicação ou documento tenha sido específica e individualmente indicada para ser incorporada ao presente invenção a título de referência. A citação de publicações e de documentos de patentes não se destina a ser uma admissão de que qualquer uma consiste em técnica anterior, nem constitui qualquer admissão no tocante ao seu conteúdo ou data dos mesmos. A invenção tendo agora sido descrita a título de descrição por escrito, os versados na técnica observarão que a invenção pode ser colocada em prática em uma variedade de modalidades e que a descrição acima e os exemplos abaixo são dados a título de ilustração e não representam uma limitação às reivindicações que seguem.

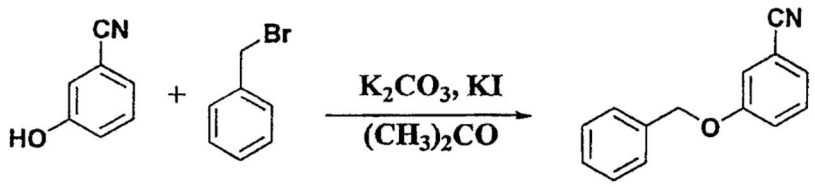
[0251]EXEMPLOS

[0252]Exemplo 1: Sínteses

[0253]Sínteses representativas de compostos da invenção são aqui descritas.

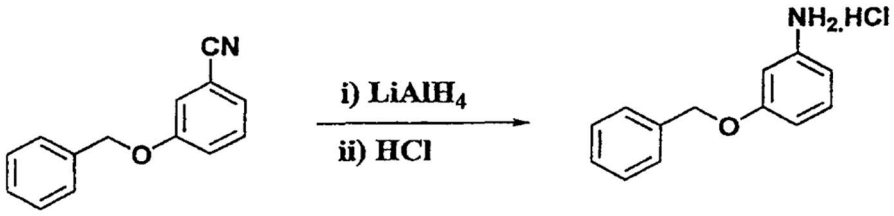
[0254]Síntese de Compostos 1 e 2 (KX1-136 e KX1-305)

3-benzilóxi-benzonitrila



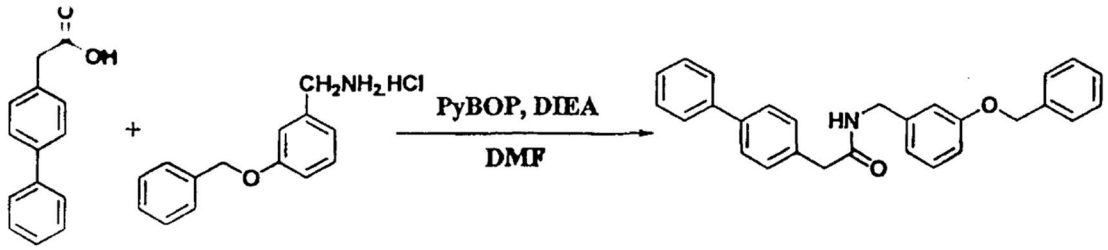
[0255]A uma solução de 3-cianofenol (5,00 g, 42,00 mmol) em acetona (100 mL), acrescentaram-se carbonato de potássio (5,79 g, 42,0 mmol), iodeto de potássio (335 mg, 21,0 mmol) e brometo de benzila (4,20 mL, 42,00 mmol) e fez-se refluir a mistura de reação durante 12 horas (TLC, acetato de etila:hexano a 1:1, R_f =0,6), removeu-se então o solvente a vácuo e repartiu-se o resíduo entre água (50 mL) e acetato de etila (50 mL), lavou-se a fase orgânica com água duas vezes e secou-se sobre sulfato de sódio anidro e fez-se evaporar a pressão reduzida, obtendo-se o éter alvo em forma de um óleo amarelo (7,46g) rendimento de 96%; ^{1}H RMN (DMSO(dimetilsulfoxido), 400 MHz): 7,51-7,33 (m, 9H), 5,16 (s, 2H).

Cloridrato de 3-benzilóxi-benzilamina



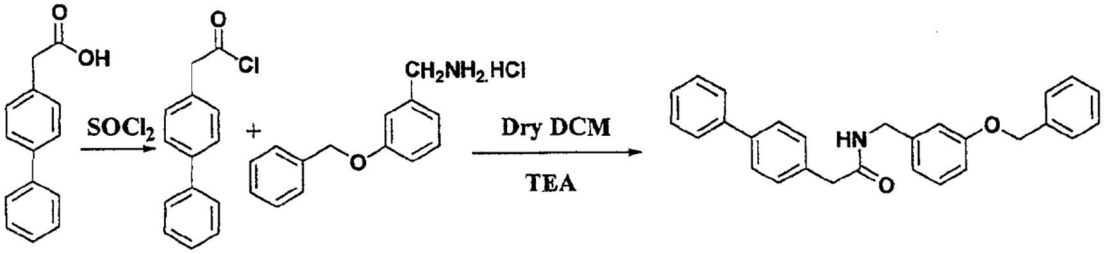
[0256]A uma suspensão de hidreto de alumínio lítio, LAH (4,314 g, 113,684 mmol) em éter anidro (200 mL) acrescentou-se gota a gota durante 10 minutos, à temperatura ambiente, uma solução da 3-benzilóxi-benzonitrila em éter (7,92 g, 37,894 mmol), e deixou-se agitar durante 4 horas (TLC, acetato de etila: hexano 1:3, R_f = 0,5), extinguiu–se a reação com 10 mL de acetato de etila e 10 mL de água e filtrou-se. A fase orgânica foi lavada com água, secada sobre Na_2SO_4 e tratada com 10 mL de HCl conc. para formar um precipitado branco instantâneo (6 g), rendimento de 68%. ^{1}H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 8,33(s, 3H), 7,45-7,37(m, 4H), 7,34-7,30(m, 2H), 7,19(s, 1H), 7,02(t, J = l0 Hz, 2H), 5,l0 (s, 2H), 3,97 (s, 2H).

N-(3-benzilóxi-benzil)-4-bifenil-acetamida



[0257]A uma solução de ácido 4-bifenil acético (2,29 g, 10,45 mmol) em dimetilformamida, DMF, (30 mL) acrescentou-se diisopropil-etilamina, DIEA, (5,47 mL, 31,35 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 15 minutos, acrescentando-se então hexafluorfosfato de benzotriazolilóxi-tris [pirrolidino]-fosfônio, PyBOP™, (5,43 g, 10,45 mmol) e continuou-se com a agitação durante outros 30 minutos, acrescentando-se então cloridrato de 3-benzilóxi-benzilamina (2,6 g, 10,45 mmol) e continuando-se com a agitação durante 24 horas. A mistura de reação foi então vertida sobre água resfriada com gelo acidificada com (10 mL) HCl a 1N e extraída com acetato de etila (100 mL) e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de $NaHCO_3$, água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido a vácuo, obtendo-se um pó branco amarelado do composto desejado (2,65 g), rendimento de 62%.

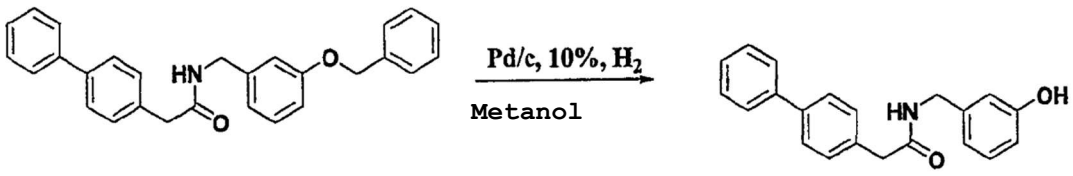
[0258]Um outro procedimento envolve o uso de formação de amida empregando-se cloreto ácido conforme mostrado na reação abaixo.



[0259]Ao ácido 4-bifenil acético (2,5 g) em um frasco, acrescentou-se cloreto de tionila (20 mL) e aqueceu-se até refluxo durante 1 h, resfriou-se, e o excesso de

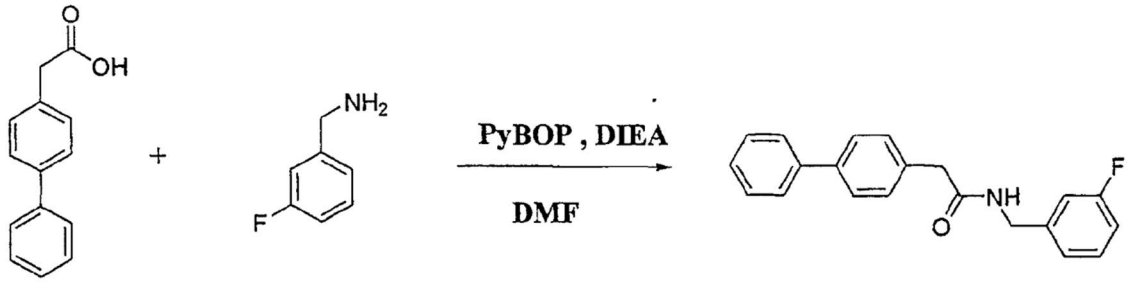
cloreto de tionila foi removido a vácuo até secar, sendo então o cloreto ácido produzido bruto 2,8 g, dissolvido em DCM (diclorometano) seco (30 mL), e acrescentado gota a gota a 0ºC a uma quantidade equimolar da solução de 3-benzilóxi-benzilamina em DCM (10 mL) com (1,5 mol) de trietilamina (TEA) e agitou-se durante 5 horas, verteu-se então sobre água fria acidificada, lavou-se a fase orgânica com água, salmoura, e removeu-se o solvente a pressão reduzida para se obter a amida alvo com um rendimento de 80%. ^{1}H RMN (DMSO, 500 MHz): δ 8,58 (t, J = 12Hz 1H), 7,60-7,57 (m, 4H), 7,44-7,29(m, 10H), δ 7,21(t, J = 16,5 Hz, 2H), 6,85(d, J = 6,5 Hz, 2H), 6,81(d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,00(s, 2H), 4,24(d, J = 6Hz, 2H), 3,51(s, 2H).

Composto 1: N-(3-hidróxi-benzil)-4-bifenil-acetamida

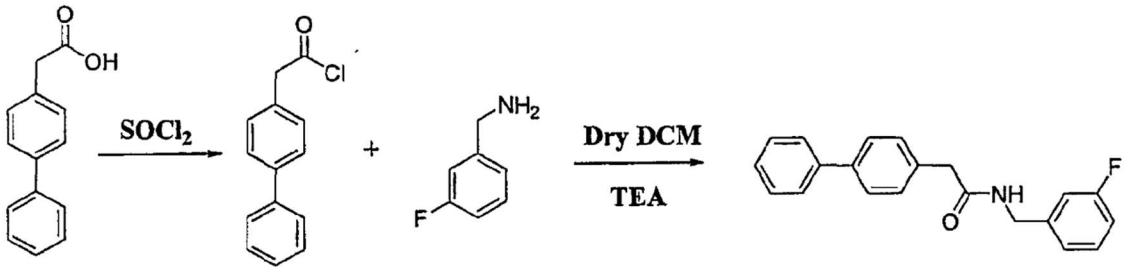


[0260]Para se remover o grupo benzila deste éter, (5,00 g, 13,35 mmol) ele foi dissolvido em metanol (20 mL), a esta solução acrescentou-se uma quantidade catalítica de Pd a 10% /C (355 mg, 2,21 mmol) em um hidrogenador Parr (55 psi (kPa)) durante 5 horas, filtrou-se através de celite e removeu-se o solvente, obtendo-se o fenol alvo em forma de um pó amarelado (3,20 g) rendimento de 84%, que foi cristalizado a partir de metanol, obtendo-se (1,5 g) de material cristalino branco, pf = 169-170ºC. ^{1}H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 9,34(s, 1H), 8,53(s, 1H), 7,63(d, J = 8 Hz, 2H), 7,58(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44(t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35(d, J = 8 Hz, 3H), 7,07(t, J = 8 Hz, 1H), 6,65-6,60(m, 3H), 4,17(d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,5(s, 2H). FAB (bombardeio rápido com átomo) HRMS m/e calcd. Para (M+H) $C_{21}H_{20}NO_2$: 317,1449; encontrado: 317,1484.

Composto 2: N-(3-fluorbenzil)-4-bifenilacetamida



[0261]A uma solução de ácido 4-bifenil acético (2,00 g, 9,42 mmol) em DMF (20 mL) acrescentou-se DIEA (3,29 mL, 17,84 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 15 minutos, acrescentou-se então PyBOP (4,90 g, 9,42 mmol) e continuou-se com a agitação durante outros 30 minutos, acrescentou-se então 3-fluorbenzilamina (1,18 g, 9,42 mmol) e continuou-se com a agitação durante 24 horas, sendo então a mistura de reação vertida sobre água resfriada com gelo acidificada com (10 mL) de HCl a 1N e extraiu-se com acetato de etila (100 mL) e lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de $NaHCO_3$, água e salmoura, secou-se sobre Na_2SO_4 e removeu-se o solvente a vácuo, obtendo-se um pó branco do composto desejado (1,00 g), rendimento de 33%. Um outro método envolve o método de acoplamento de cloreto ácido descrito abaixo.



[0262]Ácido 4-bifenil acético (2,5 g, 11,78 mmol) foi carregado em um frasco, sendo então acrescentado cloreto de tionila (15 mL) e aquecido com refluxo durante 1 hora, resfriado, e o excesso de cloreto de tionila removido a vácuo até secar, sendo então o cloreto ácido bruto produzido (2,8 g, 12,13 mmol) dissolvido em DCM anidro (30 mL), e adicionado gota a gota a 0ºC a (1,38 mL, 12,13 mmol) da solução de 3-fluorbenzilamina em DCM (10 mL) juntamente com (1,69 mL, 12,13 mmol) de TEA e agitou-se durante 5 horas, verteu-se então sobre água fria acidificada, lavou-se a fase orgânica com água, salmoura e removeu-se o solvente a pressão reduzida, obtendo-

se a amida alvo (3,1 g), rendimento de 80%. Recristalizou-se a partir de metanol, pf = 170-172ºC. ^{1}H RMN (DMSO, 500 MHz): δ 8,62(t, J = 11 Hz, 1H), 7,63(d, J = 8 Hz, 2H), 7,59(d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44(t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37-7,31(m, 4H), 7,08-7,01(m, 3H), 4,28(d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,52(s, 2H). FAB HRMS m/e calcd. Para (M+H) $C_{21}H_{18}FNO$: 320,1406; encontrado: 320,2, e o pico de base encontrado: 342,1262 para (M+Na); calcd. 342,1372.

[0263]Síntese do Composto 3, KX1-306

[0264]A síntese, esboçada no Esquema 1, se iniciou com a formação do cloreto ácido do ácido bifenil acético seguida pro acoplamento de amida com 3,5-dibenzilóxi-benzilamina. Um grande número de impurezas foi introduzido pela formação do cloreto ácido. No entanto, outros procedimentos de acoplamento de amida tais como, por exemplo, PyBOP ou carbodiimidas, podem também ser usado nesta reação.

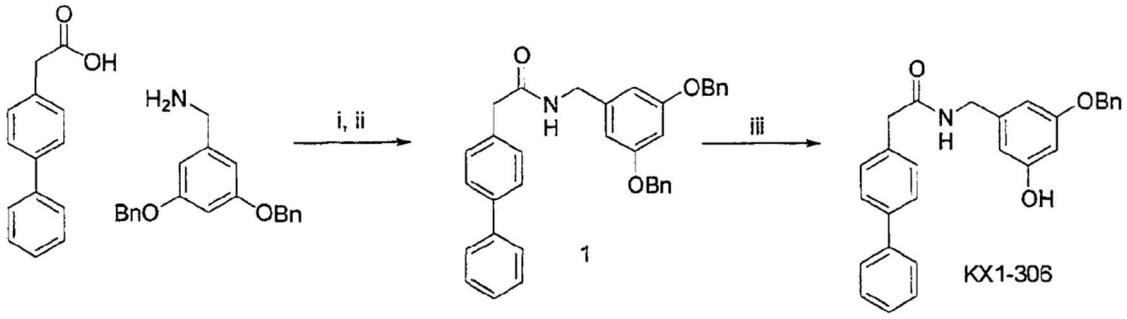
[0265]A clivagem de um dos grupos benzila foi efetuada sob hidrogênio a alta pressão (50-60 psi (kPa)) durante 15 horas. A reação foi monitorada por TLC. Foi usada cromatografia sobre gel de sílica para se separar o produto do material de partida assim como o produto secundário diidroxilado.

[0266]Dissolveu-se ácido bifenil acético (220 mg, 1,00 mmol) em DCM, acrescentaram-se 5 eq (0,38 mL) de cloreto de tionila e fez-se refluir a reação durante 4 horas. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi dissolvido em DCM. Acrescentou-se 3,5-dibenzilóxi-benzilamina (1,1 eq) e em seguida TEA (1 eq). Agitou-se a reação então à temperatura ambiente de um dia para outro. Diluiu-se a reação até 45 mL (com DCM) e lavou-se com HCl a 1N (3 X 20 L), bicarbonato de sódio saturado (3 X 20 mL), e salmoura (3 X 20 mL). Secou-se a reação então com sulfato de sódio e removeu-se a vácuo, obtendo-se 330 mg do produto bruto. A cromatografia sobre gel de sílica (DCM/EtOAc (acetato de etila) a 1:1) resultou em 220 mg do produto puro. TLC R_f = 0,2 (um só ponto, hexanos:EtOAc a 7:3). LCMS 514,2 (m+H) 536,2(m+Na). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,65(s, 2H), 4,50(d, 5,7 Hz, 2H),

4,96(s, 4H), 5,71(s, 1H), 6,43(s, 2H), 6,49(s, 1H), 7,58-7,26(m, 19H).

[0267]Dissolveu-se a dibenziloxiamida (1) em 15 mL de EtOAc (acetato de etila) com suave aquecimento em um frasco Parr. Este foi colocado no hidrogenador a 50 psi (kPa) de hidrogênio durante 15 horas. Filtrou-se a reação através de celite e removeu-se o solvente a vácuo, obtendo-se uma mistura bruta de material de partida e produto. A cromatografia sobre gel de sílica resultou em 50 mg 1 e 41 mg do produto desejado KX1-306; LCMS 424,1 (m+H), 446,2 (m+Na), 847,0 (2m+H), 867,9 (2m+Na). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,66(s, 2H), 4,38(d, 5,6 Hz, 2H), 4,98(s, 2H), 5,71(s, 1H), 6,43(s, 2H), 6,49(s, 1H), 7,30-7,45(m, 10H), 7,54-7,57(m, 4H).

[0268]ESQUEMA 1



[0269]Reagentes: i) $SOCl_2$, DCM. ii) 3,5-dibenzilóxi-benzilamina (1,0 eq), TEA (2,0 eq) rendimento de 20% (duas etapas, com cromatografia), iii) 10% Pd/C (10% molar), H_2, 55 psi (kPa), EtOAc 24 horas (53%, depois da cromatografia, BORMS.

[0270]<u>Síntese do Composto 4, KX1-307</u>

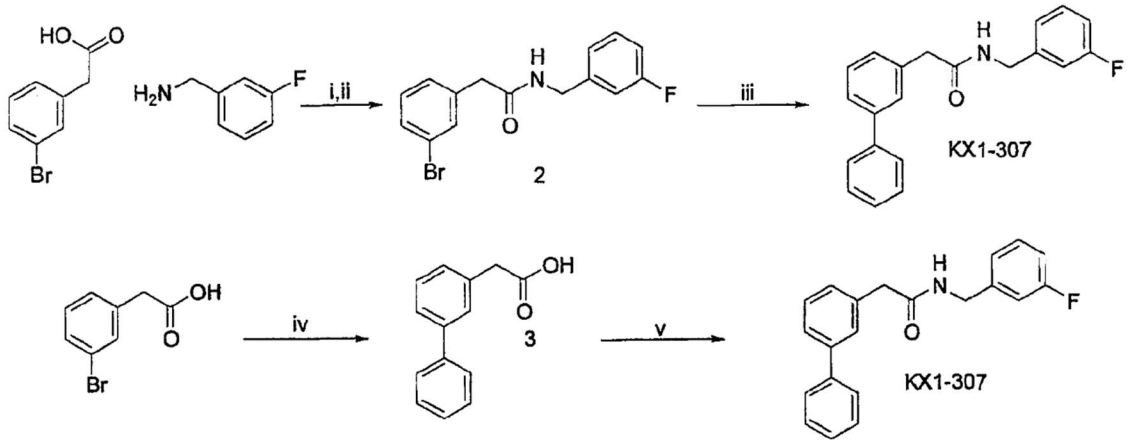
[0271]A síntese é esboçada no Esquema 2, Em uma síntese, começa-se a reação com formação de ligação amida, obtendo-se 2, seguindo-se de um acoplamento Suzuki com ácido fenilborônico, obtendo-se o produto meta-bifenílico Composto 4, KX1-307. Na reação Suzuki o produto bifenílico foi formado, mas a reação não foi completada (por RMN e LCMS), apesar de tempo adicional, calor e catalisador extra. Usando-se a cromatografia sobre gel de sílica, não se conseguiu separar o produto do produto de bromo de partida 2, Revertendo-se a reação de Suzuki e o acoplamento de amida resolveu-se o problema de separação e produziu-se com sucesso

a metabifenil amida KX1-307 assim como 2'-fluorbifenil-4-acetamida KX1-309 (composto 6, Esquema 3).

[0272]Ácido 3-bromofenil acético (250 mg, 1,163 mmol) e 156 mg (1,1 eq) de ácido fenilborônico foram dissolvidos em 6 mL de água:isopropanol (6:1). Dissolveu-se carbonato de sódio (160 mg, 1,3 eq.) em 0,5 mL de água destilada e acrescentou-se à reação seguindo-se de $Pd(OH)_2/C$ (74 mg, 3% molar). Esta reação foi girada em um banho de água a 65ºC durante 5 horas. Filtrou-se a reação através de papel de filtro. O papel de filtro foi lavado com 25 mL de isopropanol: água: NaOH a 1N (35:5:1). Combinaram-se as lavagens e acidificou-se até pH 2 com ácido sulfúrico a 1N. Removeu-se o isopropanol a vácuo e acrescentou-se água (10 mL). Esta fase aquosa foi lavada com diclorometano (3 X 20 mL). As lavagens orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de sódio e removidas a vácuo, obtendo-se 215 mg (rendimento de 87%) do produto bifenílico 3, TLC R_f = 0,7 (faixa longa, EtOAc:DCM a 1:1). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,72 (s, 2H), 7,26-7,60 (m, 9H).

[0273]Dissolveram-se ácido 3-bifenil acético (3) (100 mg, 0,472 mmol), 3-fluorbenzilamina (1,1 eq), cloridrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etil-carbodiimida, EDCI, (1,1 eq), e HOBT (1-hidróxi-benzotriazol, 1,0 eq) em 10 mL de DCM anidro. Depois de 10 minutos acrescentou-se DIEA (1,1 eq) e deixou-se a reação agir de um dia para outro. Diluiu-se a reação até 25 mL e lavou-se com HCl a 1N (3 X 10 L), bicarbonato de sódio saturado (3 X 10 mL), e salmoura (2 X 20 mL). Secou-se a reação com sulfato de sódio e removeu-se a vácuo, obtendo-se 124 mg de KX1-307 puro (rendimento de 83%). TLC R_f = 0,7(um único ponto, EtOAc:DCM a 1:1). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,69(s, 2H) 4,40(d, 6,0 Hz) 5,77(s, 1H) 6,86-6,96(m, 3H) 7,10-7,26(m, 2H) 7,32(m, 8H).

[0274]ESQUEMA 2



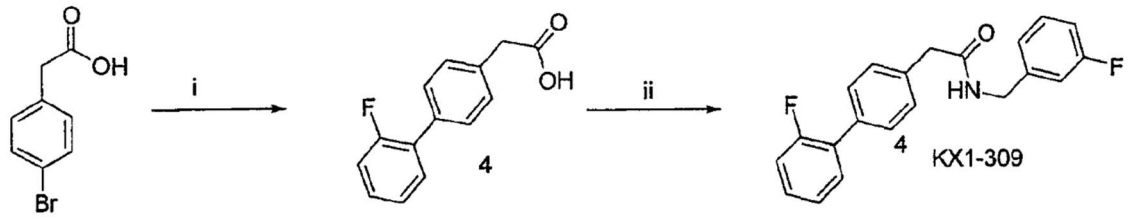
[0275]Reagentes: i) $SOCl_2$, DCM. ii) 3-Fluorbenzilamina (1,1 eq), DIEA (2,2 eq) (20% depois da cromatografia). iii) Ácido fenilborônico (1,2 eq), carbonato de sódio a 2M, $Pd(PPh_3)_4$ (3% molar), Tolueno (mistura inseparável). iv) Ácido fenilborônico (1,1 eq), Na_2CO_3 (1,3 eq), $Pd(OH)_2/C$ (3% molar), isopropanol:água a 1:6 (rendimento de 87%), v) 3-Fluorbenzilamina (1,1 eq), EDCI (1,1 eq), HOBT(1,0 eq), DIEA (1,1 eq) (rendimento de 83%).

[0276]Síntese do Composto 6, KX-309

[0277]A síntese é esboçada no Esquema 3. Dissolveram-se ácido 4-bromofenil acético (500 mg, 2,33 mmol) e 358 mg de ácido 2-fluorfenil-borônico (1,1 eq) em 12 mL de água:isopropanol a 6:1. Dissolveu-se carbonato de sódio (320 mg, 1,3 eq.) em 1 mL de água destilada e acrescentou-se à reação, seguido por $Pd(OH)_2/C$ (148 mg, 3% molar). Esta solução foi girada em um banho de água a 65ºC durante 5 horas. A reação foi filtrada através de papel de filtro. O papel de filtro foi lavado com 50 mL de isopropanol:água: NaOH a 1N (35:5:1). Combinaram-se as lavagens e acidificaram-se até pH 2 com ácido sulfúrico a 1N. Removeu-se o isopropanol a vácuo, acrescentou-se água (20 mL) e lavou-se com diclorometano (3 X 30 mL). As lavagens orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de sódio e removidas a vácuo, obtendo-se 177 mg (rendimento de 35%) do produto bifenílico 4, TLC R_f=0,7(faixa longa, EtOAc:DCM a 1:1). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,69(s, 2H) 4,40(d, 6,0 Hz) 5,77(s, 1H) 6,86-6,96(m, 3H) 7,10-7,26(m, 2H) 7,32(m, 8H).

[0278]Dissolveram-se ácido 2'-fluorbifenil acético (4) (103 mg, 0,448 mmol), 3-fluorbenzilamina (1,1 eq), EDCI (1,1 eq), e HOBT (1,0 eq) em 6 mL de DCM anidro. Depois de 10 minutos acrescentou-se DIEA (1,1 eq) e deixou-se a reação correr de um dia para outro. Diluiu-se a reação até 25 mL e lavou-se com HCl a 1N (3 X 10 L), bicarbonato de sódio saturado (3 X 10 mL), e salmoura (2 X 20 mL). A reação foi secada com sulfato de sódio e removida a vácuo, obtendo-se 126 mg de Composto 6, KX1-309 puro (rendimento de 83%). LCMS 360,1 (m+Na) 696,8 (2m+Na). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,67(s, 2H) 4,21(d, 6,0 Hz, 2H) 5,79(s, 1H) 6,87-6,98 (m, 3H) 7,10-7,44(m, 7H) 7,53(dd, 1,5 Hz, 7,5Hz, 2H).

[0279]ESQUEMA 3



[0280]Reagentes: i) Ácido fenilborônico (1,1 eq.), Na_2CO_3 (1,3 eq), $Pd(OH)_2/C$ (3% molar), isopropanol:água a 1:6 (rendimento de 35%), ii) 3-Fluorbenzilamina (1,1 eq.), EDCI (1,1 eq), HOBt (1,0 eq), DIEA (1,1 eq), rendimento de 83%.

[0281]

[0282]Síntese do Composto 5: N-(3-fluorfenil)-4-bifenil-acetamida, KX1-307

[0283]Acrescentou-se cloreto de tionila (0,38 mL, 5,0 mmol) a uma solução resfriada com água gelada de ácido 4-bifenil acético (0,2 g, 0,9 mmol) em 5 mL de diclorometano, deixou-se a solução se aquecer até a temperatura ambiente, aquecendo-se então com refluxo durante 1 hora, fez-se evaporar o solvente e o excesso de cloreto de tionila a vácuo, e redissolveu-se o óleo formado em 5 mL de diclorometano seguido pela adição de 4-dimetilamino-piridina (0,12 g, 1,0 mmol) e 3-fluoranilina (0,11 g, 1,0 mmol), agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro, diluiu-

se a mistura de reação com 10 mL de diclorometano e 20 mL de água, lavou-se a fase orgânica com HCl a 1N, solução saturada de $NaHCO_3$, e solução saturada de NaCl, secou-se, usando-se Na_2SO_4 e fez-se evaporar até secar (0,2 g, 72%), H_1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,805 (s, 2H), 6,815 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,068 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,218-7,284 (m, 2H), 7,380-7,499 (m, 6H) 7,620-7,664 (m, 4H). MS (m/z) 306,2 $(M+H)^+$.

[0284]Síntese do Composto 7: N-(3-fluorbenzil)-4-(3-fluorfenil)-fenilacetamida, KX1-310

[0285]Síntese de ácido (4'-fluorbifenil-4-il)-acético: Acrescentaram-se ácido 4-bromofenil acético (0,5 g, 2,3 mmol), ácido 3-fluorfenil-borônico (0,36 g, 2,4 mmol) e Paládio a 10% sobre carbono úmido em água a 50 % (0,16 g, 0,075 mmol Pd) a 10 mL de mistura de água:isopropanol a 5:1, acrescentou-se então Na_2CO_3 (0,32 g, 3 mmol) dissolvido em 3 mL de água à mistura acima, aqueceu-se a reação a 65-70ºC de um dia para outro, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com 20 mL de i-PrOH/H_2O/NaOH a 10%, a 70:15:1, filtrou-se, lavou-se o catalisador com 20 mL X 3 usando-se a mistura acima, acidificou-se o filtrado usando-se H_2SO_4 a 20 %, filtrou-se e secou-se o ácido (3'-fluorbifenil-4-il)-acético: (0,4 g, 75%) H_1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,623 (s, 2H), 7,192 (m, 1H), 7,358 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,474-7,515 (m, 3H), 7,652 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 12,316 (s, 1H).

[0286]Dissolveu-se 3-fluorbenzilamina (0,14 mL, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 g, 1,1 mmol), e DIEA (0,36 mL, 2,2 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, verteu-se então a mistura de reação em água, coletou-se o sólido por filtração, recristalizando-se, usando-se água-metanol. (0,22 g, 76%); H_1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,550 (s, 2H), 4,303 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,027-7,097 (m, 3H), 7,197 (m, 1H), 7,350 (m, 1H), 7,389 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,477-7,518 (m, 3H), 7,657 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,652 (t, J = 5,5 Hz, 1H). MS (m/z) 338,1 $(M+H)^+$.

[0287]Síntese do Composto 8, N-(3-fluorbenzil)-4-(4-fluorfenil) fenilacetamida,

KX1-311

[0288]Síntese de ácido (4'-fluorbifenil-4-il)-acético: Acrescentou-se ácido 4-bromo-fenilacético (0,5 g, 2,3 mmol), ácido 4-fluorfenil borônico (0,36 g, 2,4 mmol) e paládio a 10 % sobre carbono úmido por água a 50 % (0,16 g, 0,075 mmol Pd) a 10 mL de uma mistura de água isopropanol a 5:1, acrescentou-se então Na_2CO_3 (0,32 g, 3 mmol) dissolvido em 3 mL de água à mistura acima, aqueceu-se a reação a 65-70ºC de um dia para outro, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com 20 mL de i-PrOH/H_2O/NaOH a 10% a 70:15:1, filtrou-se, lavou-se o catalisador com 20 mL X 3, usando-se a mistura acima, acidificou-se o filtrado, usando-se H_2SO_4 a 20 %, filtrou-se e secou-se (0,4 g, 75%) H_1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,621 (s, 2H), 7,290 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,351 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,593 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,695 (t, J = 7 Hz, 2H), 12,386 (s, 1H).

[0289]Dissolveu-se ácido (4'-fluor-bifenil-4-il)-acético (0,2 g, 0,9 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,14 mL, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 g, 1,1 mmol), e DIEA (0,36 mL, 2,2 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, verteu-se então a mistura de reação em água, coletou-se o sólido por filtração, recristalizou-se, usando-se água-metanol. (0,26 g, 90%); H_1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,541 (s, 2H), 4,304 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,027-7,098 (m, 3H), 7,273-7,382 (m, 5H), 7,582 (d, J = 8,0, 2H), 7,694 (m, 2H), 8,641 (t, J = 5,5 Hz, 2H). MS (m/z) 338,1 $(M+H)^+$.

[0290]Síntese do Composto 9, N-(3-fluorbenzil)-N-metil-4-bifenilacetamida, KX1-312

[0291]Dissolveu-se ácido 4-bifenil acético (0,25 g, 1,2 mmol), N-metil-3-fluorbenzilamina (0,16 g, 1,2 mmol), EDCI (0,23 g, 1,2 mmol), e DIEA (0,42 mL, 2,4 mmol) em 10 mL de DCM e agitou-se de um dia para outro. Diluiu-se a mistura de reação com 10 mL de DCM, lavou-se com HCl a 10%, solução saturada de $NaHCO_3$, e solução saturada de NaCl, secou-se, usando-se Na_2SO_4 e fez-se evaporar para produzir um óleo transparente viscoso (160 mg, 43%), RMN ^1H INOVA-500 (DMSO d_6) indicou

a presença de uma mistura de isômeros cis e trans em uma relação de 1:2, o experimento de RMN foi conduzido a 50ºC o que alterou ligeiramente o valor durante o deslocamento químico, mas que não teve praticamente nenhum efeito sobre a relação. Prótons são rotulados H_a ou H_b para indicar que pertencem a um isômero ou ao outro. H_1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 2,813 (s, $3H_a$), 3,000 (s, 3 H_b), 3,784 (s, $2H_a$), 3,841 (s, $2H_b$), 4,543 (s, $2H_b$), 4,681 (s, $2H_a$), 6,931-7,649 (m, 13 H_a+ 13 H_b). MS (m/z) 334,2 $(M+H)^+$.

[0292]Síntese do Composto 10, N-(3-fluorbenzil)-4-fenil-2-fluorfenil-acetamida, KX 1-313

[0293]Síntese de 4-bromo-2-fluor-fenilacetamida: Dissolveu-se brometo de 4-bromo-2-fluorbenzila (5 g, 17,7 mmol) em 30 mL etanol, acrescentando-se uma solução em água (10 mL) de KCN (2,43 g, 37,4 mmol), fez-se refluir de um dia para outro, resfriou-se então até a temperatura ambiente, verteu-se em 200 mL de gelo triturado, filtrou-se, cromatografou-se, usando-se acetato de etila a 1:1 seguido por acetato de etila (o composto ciano foi hidrolisado sobre gel de sílica para produzir a carboxamida), que se fez evaporar para produzir um sólido branco (1,3 g, 32%) H_1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,436 (s, 2H), 7,005 (s, 1H), 7,289 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,361 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,478 (m, 1H), 7,517 (s, 1H).

[0294]Síntese de ácido 4-bromo-2-fluor-fenilacético: Suspendeu-se 4-bromo-2-fluor-fenilacetamida (1,3 g) em 100 mL de NaOH a 30 %, aquecendo-se à temperatura de refluxo durante 24 horas, resfriou-se até a temperatura ambiente, lavou-se com DCM e acetato de etila. Acidificou-se a fase aquosa com HCl conc., extraiu-se com acetato de etila, fez-se evaporar; o resíduo foi cristalizado a partir de isopropanol-água, obtendo-se agulhas de cristais (0,5 g, 38%) H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,619 (s, 2H), 7,316 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,379 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,516 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 12,555(s, 1H).

[0295]Síntese de ácido 4-fenil-2-flúor-fenilacético: Acrescentou-se ácido 4-

bromo-2-flúor-fenilacético (0,25 g, 1,1 mmol), ácido fenilborônico (0,15 g, 1,2 mmol) e paládio a 10% sobre carbono úmido com água a 50 % (0,07 g, 0,033 mmol Pd) a 10 mL de uma mistura de água isopropanol a 5:1, acrescentou-se então Na_2CO_3 (0,14 g, 1,3 mmol) dissolvido em 3 mL de água à mistura acima, aqueceu-se a reação a 65-70ºC de um dia para outro, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com 20 mL de i-PrOH/H_2O/NaOH a 10% a 70:15:1, filtrou-se, lavou-se o catalisador com 20 mL X 3, usando-se a mistura acima, acidificou-se o filtrado, usando-se H_2SO_4 a 20 %, filtrou-se e secou-se (0,2 g, 83%) H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,675 (s, 2H), 7,382-7,518 (m, 6H), 7,707 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 12,498 (s, 1H).

[0296]Síntese de N-(3-fluorbenzil)-4-fenil-2-fluorfenilacetamida: Dissolveu-se ácido 4-fenil-2-fluorfenil acético (0,2 g, 0,9 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,14 mL, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 g, 1,1 mmol), e DIEA (0,36 mL, 2,2 mmol) em DMF agitou-se de um dia para outro, a mistura de reação foi então vertida em água, o sólido foi coletado por filtração, recristalizado usando-se água-metanol. (0,20 g, 70%); H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,612 (s, 2H), 4,318 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,064-7,117 (m, 3H), 7,345-7,503 (m, 7H), 7,695 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,660 (t, J = 6 Hz, 1H). MS (m/z) 338,1 $(M+H)^+$.

[0297]Síntese do Composto 11, N-(3-fluorbenzil)-2-fenilpiridino-5-acetamida, KX1-314

[0298]Síntese do ácido 2-fenilpiridino-5-acético: Acrescentou-se ácido 2-cloropiridino-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), ácido fenilborônico (0,16 g, 1,3 mmol) e paládio a 10% sobre carbono úmido com água a 50 % (0,08 g, 0,036 mmol Pd) a 10 mL de uma mistura de água-isopropanol a 5:1, acrescentou-se então Na_2CO_3 (0,15 g, 1,4 mmol) dissolvido em 3 mL de água à mistura acima, aqueceu-se a reação a 65-70ºC de um dia para outro, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com 20 mL de i-PrOH/H_2O/NaOH a 10% a 70:15:1, filtrou-se, lavou-se o catalisador com 20 mL X 3, usando-se a mistura acima, secou-se o filtrado a vácuo e usou-se a mistura

bruta sem qualquer purificação na etapa seguinte.

[0299]Síntese de N-(3-fluorbenzil)-2-fenilpiridino-5-acetamida: Ao produto bruto proveniente da reação acima, acrescentou-se 3-fluorbenzilamina (0,15 g, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol), e DIEA (0,32 g, 2,6 mmol) e agitou-se em DMF de um dia para outro. A mistura de reação foi então vertida em água; o sólido foi coletado por filtração, recristalizado, usando-se água-metanol (0,06 g, 18% em duas etapas). H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,645 (s, 2H), 4,438 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,867 (s, 1H), 6,925-7,009 (m, 3H), 7,268 (m, 1H), 7,408-7,493 (m, 3H), 7,735 (m, 2H), 7,965-7,982 (m, 2H), 8,582 (s, 1H). MS (m/z) 321,2 $(M+H)^+$.

[0300]Síntese do Composto 12, N-(3-fluorbenzil)-2-(4-piridin-2-il-fenil)-acetamida, KX1-315

[0301]Síntese de álcool 4-(2-piridinil)benzílico: Agitou-se aldeído 4-(2-piridinil)benzílico (2 g, 11 mmol), e $NaBH_4$ (0,42 g, 11 mmol) à temperatura ambiente durante 2 horas, fez-se evaporar o etanol, dissolveu-se o resíduo em acetato de etila, lavou-se com solução saturada de $NaHCO_3$, e com solução saturada de NaCl, secou-se usando-se Na_2SO_4 e fez-se evaporar para se produzir um sólido branco (1,5 g, 75%).

[0302]Síntese de ácido (4-piridin-2-il-fenil)-acético: Dissolveu-se o produto bruto de álcool 4-(2-piridinil)benzílico em 20 mL de DCM, resfriou-se, usando-se gelo/metanol, acrescentou-se trietilamina (1,25 mL, 7,9 mmol) e em seguida cloreto de metano-sulfonila (0,7 mL, 7,9 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Deixou-se a reação se agitar à temperatura ambiente até a TLC indicar o consumo total do material de partida (3 horas). Depois de completada a reação, a mistura de reação foi lavada com água, com solução saturada de $NaHCO_3$, e com solução saturada de NaCl, secou-se, usando-se Na_2SO_4 e fez-se evaporar para produzir um óleo amarelo, o óleo produzido foi dissolvido em 25 mL de etanol a 90%, acrescentou-se KCN (1,05 g, 16,2 mmol) e aqueceu-se com refluxo de um dia para outro. Fez-se o etanol evaporar;

lavou-se o sólido com 50 mL água e filtrou-se. Dissolveu-se o sólido em 30 mL de HCl conc., fez-se refluir durante 48 horas; acrescentou-se carvão, fez-se refluir durante 1 hora, filtrou-se. Fez-se evaporar o HCl, dissolveu-se o sólido formado em 5 mL de água, acrescentou-se NaOH a 1N gota a gota, extraindo-se simultaneamente com acetato de etila, secou-se o extrato de acetato de etila com Na_2SO_4 e fez-se evaporar para se produzir um sólido branco (0,6 g, 35% em 3 etapas) H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,641 (s, 2H), 7,345 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,381 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,879 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,951 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,034 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,662 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 12,390 (s, 1H).

[0303]Síntese de N-(3-fluorbenzil)-2-(4-piridin-2-il-fenil)-acetamida: Dissolveu-se ácido (4-piridin-2-il-fenil)-acético (0,2 g, 0,9 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,14 mL, 1,1 mmol), PyBOP (0,57 g, 1,1 mmol), e DIEA (0,36 mL, 2,2 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, verteu-se então a mistura de reação em água, coletou-se o sólido por filtração, recristalizou-se usando-se água-metanol. (0,13 g, 45%); H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,563 (s, 2H), 4,305 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,032-7,095 (m, 3H), 7,332-7,360 (m, 2H), 7,404 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,874 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,948 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,034 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,659 (d, J = 4 Hz, 2H). MS (m/z) 321,2 $(M+H)^+$.

[0304]Síntese do Compostos 13 e 24

[0305]As sínteses dos derivados piridílicos, Composto 13, KX1-316, e Composto 24, KX1-327, são mostradas no Esquema 4. A amida foi preparada primeiro com um acoplamento de EDCI, obtendo-se amida 5. Conduziu-se então a reação de Suzuki com ácido 3- ou 4-piridilborônico. A natureza básica do anel piridínico foi explorada para purificar o produto do material de partida restante. O produto foi puxado para a fase aquosa e afastando-se do material de partida usando-se HCl a 1N. Depois de diversas lavagens orgânicas, a fase aquosa foi basificada e o produto foi extraído com acetato de etila. O procedimento de purificação funcionou bem e eliminou a necessidade de cromatografia.

[0306]KX1-316 (Composto 13)

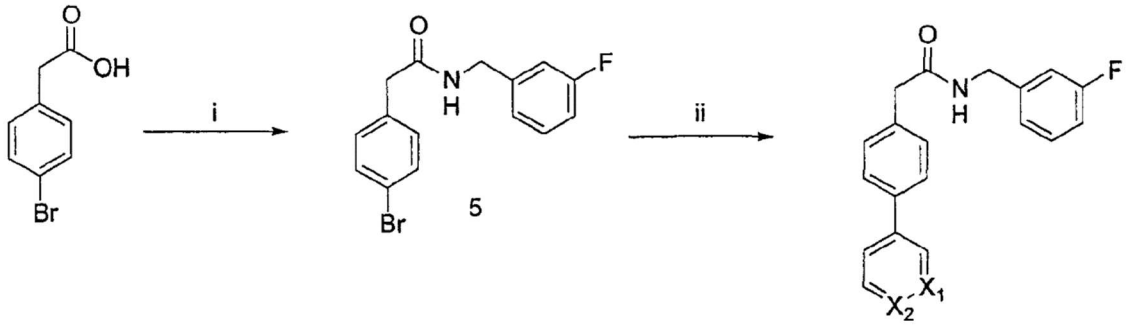
[0307]Um frasco de fundo redondo de 50 mL secado na chama com dois condensadores foi carregado com argônio. Aqueceu-se dimetoxietano, 15 mL e 1 mL de carbonato de potássio a 2M até 45ºC, borbulhando-se simultaneamente argônio através da solução. Depois de 1 hora, acrescentaram-se a bromo amida (240 mg, 0,7475 mmol) e o ácido 3-piridilborônico (92 mg, 1,1 eq). Depois de uma hora, acrescentou-se $Pd(PPh_3)_4$ (43 mg, 5% molar) puro. Aqueceu-se a reação a 65-75ºC durante 48 horas. O solvente foi vertido em um frasco de fundo redondo, lavou-se o resíduo restante com acetato de etila. Combinaram-se os solventes e removeram-se a vácuo. O resíduo foi absorvido em 20 mL de HCl a 1N e lavado com acetato de etila (3 X 10 mL). A fase ácida foi então basificada com uma combinação de NaOH a 2N e bicarbonato de sódio saturado até um pH 8-9, A fase aquosa foi então lavada com acetato de etila (3 X 20 mL). Combinaram-se os extratos de solvente, secou-se com sulfato de sódio e removeu-se a vácuo. O resíduo foi purificado sobre coluna de gel de sílica (DCM:EtOAc a 1:1), obtendo-se 90 mg do produto desejado (rendimento de 38%). TLC, R_f 0,2 (DCM:EtOAc a 1:1). LCMS 321,3 (m+H) 640,8 (2m+Na) 662,9 (2M+Na). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) 3,54 (s, 2H) 4,29 (d, 6,0 Hz, 2H) 7,00-7,08 (m, 3H) 7,34 (q, 8,0 Hz, 1H) 7,40 (d, 10,0 Hz, 2H) 7,47 (dd, 6,0 Hz, 10,0 Hz, 1H) 7,66 (d, 10,0 Hz, 2H) 8,05 (dt, 2,5 Hz, 10,0 Hz, 1H) 8,55 (dd, 2,0 Hz, 6,0 Hz, 1H) 6,40 (t, 7,0 Hz, 1H) 8,78 (d, 2,5 Hz, 1H).

[0308]KX1-327 (Composto 24)

[0309]Um frasco de fundo redondo de 50 mL secado na chama e dotado de dois condensadores foi carregado com argônio. Aqueceu-se dimetóxi-etano, 15 mL e 1 mL de carbonato de potássio a 2M até 45ºC, enquanto se borbulhava o argônio através da solução. Depois de 1 hora acrescentaram-se a bromo amida (150 mg, 0,4672 mmol) e o ácido 4-piridilborônico (57 mg, 1 eq). Depois de uma hora acrescentou-se $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 5% molar) puro. Aqueceu-se a reação a 65-75ºC durante 72

horas. Verteu-se o solvente em um frasco de fundo redondo, lavou-se o resíduo restante com acetato de etila. Combinaram-se os solventes e removeram-se a vácuo. O resíduo foi absorvido em 20 mL de HCl a 1N e lavado com acetato de etila (3 X 10 mL). A fase ácida foi então basificada com uma combinação de NaOH a 2N e bicarbonato de sódio saturado até um pH 8-9. A fase aquosa foi então lavada com acetato de etila (3 X 20 mL). Os extratos de solvente foram combinados, secados com sulfato de sódio e removidos a vácuo, obtendo-se 71 mg do produto desejado (rendimento de 48%). TLC, R_f 0,2 (DCM:EtOAc a 1:1). LCMS 321,3 (m+H). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) 3,56 (s, 2H) 4,29 (d, 6,0 Hz, 2H) 7,04 (m, 3H) 7,34 (q, 6,5 Hz, 1H) 7,42 (d, 8,0 Hz, 2H) 7,69 (d, 6,0 Hz, 2H) 7,75 (d, 8,5 Hz, 2H) 8,61 (d, 6,0 Hz, 2H) 8,64 (t, 5,5 Hz, 1H).

[0310]ESQUEMA 4



[0311]Reagentes: i) 3-fluorbenzilamina (1,1 eq), EDCI (1,1 eq), HOBT(1,0 eq), DIEA (1,1 eq), rendimento de 88%. ii) ácido 3 (ou 4)-piridilborônico (1,1 eq), Na_2CO_3(1,3 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (5% molar), Dimetoxietano, Na_2CO_3 a 2M (2 eq). KX1-316 (X_1=N, X_2=C) 38%, KX1-327 (X_1=C, X_2=N) 47%.

[0312]

[0313]Síntese do Composto 14, 2-[6-(3-cloro-fenil) piridin-3-il]-N-(3-fluor-benzil)-acetamida, KX1-317

[0314]Síntese do ácido 2-(3-cloro-fenil)-piridino-5-acético: Acrescentou-se ácido 2-cloropiridino-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), ácido 3-clorofenil borônico (0,2 g,

1,3 mmol) e paládio a 10% sobre carbono úmido com água a 50 % (0,08 g, 0,036 mmol de Pd) a 10 mL de uma mistura de água-isopropanol a 5:1, acrescentou-se então Na_2CO_3 (0,15 g, 1,4 mmol) dissolvido em 3 mL de água à mistura acima, aqueceu-se a reação a 65-70ºC de um dia para outro, resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com 20 mL de i-PrOH/H_2O/NaOH a 10% a 70:15:1, filtrou-se, lavou-se o catalisador com 20 mL X 3,usando-se a mistura acima, secou-se o filtrado a vácuo e a mistura bruta foi usada sem qualquer purificação na etapa seguinte.

[0315]Síntese de 2-[6-(3-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Ao produto bruto da reação acima acrescentou-se 3-fluorbenzilamina (0,15 g, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol), e DIEA (0,32 g, 2,6 mmol) e agitou-se em DMF de um dia para outro. A mistura de reação foi então vertida em água; o sólido foi coletado por filtração, recristalizado usando-se água-metanol (0,02 g, 6% em duas etapas). H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,611 (s, 2H), 4,314 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,048-7,106 (m, 3H), 7,364 (m, 1H), 7,500-7,545 (m, 2H), 7,808 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,997 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,046 (d, J = 8,0Hz, 1H), 8,126 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,578 (s, 1H), 8,699 (bs, 1H). MS (m/z) 355,2 $(M+H)^+$.

[0316]<u>Síntese do Composto 14, 2-[6-(4-etil-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida, KX1-318</u>

[0317]Síntese de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Dissolveu-se ácido 2-cloropiridino-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,15 mL, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol), e DIEA (0,43 mL, 2,6 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, verteu-se então a mistura de reação em água, coletou-se o sólido por filtração, recristalizou-se, usando-se água-metanol. (0,3 g, 85%); H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[0318]Síntese de 2-[6-(4-etil-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida:

Dissolveu-se 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida e (0,125 g, 0,5 mmol), ácido 4-etilbenzeno borônico (0,083 g, 0,55 mmol) em dimetoximetano (DME), acrescentou-se Na_2CO_3 (0,11 g, 1 mmol) em 5 mL de água à solução de DME, a solução teve então os gases extraídos durante 30 minutos (Ar através da solução e vácuo aplicado durante os primeiros 5 minutos), acrescentou-se paládio-tetraquis-trifenilfosfina (0,029 g, 0,025 mmol), extraíram-se os gases durante outros 15 minutos, fez-se refluir durante 24 horas. Deixou-se que a reação se resfriasse até temperatura ambiente, filtrou-se, lavou-se o sólido com acetato de etila; secou-se a fase orgânica, fez-se evaporar. O resíduo foi cromatografado usando-se acetato de etila/hexano a 3:2. O produto é um sólido branco (0,08 g, 47%). H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,228 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,669 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,590 (s, 2H), 4,321 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,053-7,113 (m, 3H), 7,324-7,375 (m, 3H), 7,766 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,887 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,994 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,548 (s, 1H), 8,696 (t, J = 5,5 Hz, 1H). MS (m/z) 349,3 $(M+H)^+$.

[0319]Síntese do Composto 16, N-(3-fluorbenzil)-2-(2-fluor-bifenil-4-il)-acetamida, KX1-319

[0320]Síntese de aldeído 2-fluor-bifenil-4-carbônico: Dissolveu-se 4-bromo-2-flúor-bifenila (2 g, 8 mmol) em 20 mL de tetraidrofurano, THF, anidro, resfriou-se to -78ºC sob argônio (Ar), acrescentou-se gota a gota n-Butil lítio a 2,5M (3,5 mL, 7,8 mmol) durante 10 minutos, e agitou-se durante outra hora, acrescentou-se então DMF anidro (0,68 mL, 7,8 mmol), agitou-se durante outra hora, aqueceu-se então até a temperatura ambiente durante 4 horas. Extinguiu-se então a reação com água extraiu-se com éter, secou-se o éter, fez-se evaporar, purificou-se o composto produzido usando-se hexano/acetato de etila a 9:1, para produzir um sólido branco (1 g, 62,5%); H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 7,416-7,495 (m, 3H), 7,581-7,661 (m, 4H), 7,723 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,991 (s, 1H).

[0321]Síntese de (2-fluor-bifenil-4-il)-metanol: Dissolve-se aldeído 2-fluor-

bifenil-4-carbônico (1 g, 5 mmol), $NaBH_4$ em etanol agitado durante 2 horas, acrescentou-se NaOH a 10%, fez-se evaporar o etanol, extraiu-se a mistura de reação com acetato de etila, secou-se o extrato de acetato de etila com Na_2SO_4 e fez-se evaporar para produzir um sólido branco (0,8 g, 80%). H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 2,266 (s, 1H), 4,683 (s, 2H), 7,142-7,168 (m, 2H), 7,339-7,442 (m, 4H), 7,519-7,535 (m, 2H).

[0322]Síntese do ácido (2-Fluor-bifenil-4-il)-acético: Dissolveu-se (2-fluor-bifenil-4-il)-metanol (0,75 g, 3,7 mmol) em 20 mL de DCM, resfriou-se, usando-se gelo/metanol, acrescentou-se trietilamina (0,55 mL, 4,0 mmol) e em seguida cloreto de metano-sulfonila (0,3 mL, 4,0 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Deixou-se a reação se agitar à temperatura ambiente até que a TLC indicasse o consumo completo do material de partida (2 horas), depois de completada a reação, a mistura de reação foi lavada com água, com solução saturada de $NaHCO_3$, e com solução saturada de NaCl, secou-se, usando-se Na_2SO_4 e fez-se evaporar para produzir um óleo amarelo, dissolveu-se o óleo produzido em 25 mL de etanol a 70%, acrescentou-se então KCN (0,4 g, 6 mmol) e aqueceu-se com refluxo de um dia para outro. Fez-se evaporar o etanol; lavou-se o sólido com 50 mL água e filtrou-se. Dissolveu-se o sólido em 20 mL de etanol, acrescentaram-se em seguida 20 mL de H_2SO_4 concentrado, e fez-se refluir de um dia para outro; deixou-se a solução se resfriar até a temperatura ambiente, verteu-se em 200 mL de gelo triturado, coletou-se o sólido por filtração a vácuo, suspendeu-se em 25 mL de NaOH a 30%, aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 24 horas, resfriou-se até a temperatura ambiente, lavou-se com DCM e acetato de etila. Acidificou-se a fase aquosa com HCl conc., extraiu-se com acetato de etila, e fez-se evaporar; o resíduo foi cristalizado a partir de isopropanol-água, obtendo-se um sólido branco (0,15 g, 18% em 3 etapas) H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,672 (s, 2H), 7,191-7,254 (m, 2H), 7,389-7,560 (m, 6H), 12,494 (s, 1H).

[0323]Síntese de N-(3-fluorbenzil)-2-(2-flúor-bifenil-4-il)-acetamida: Dissolveu-se ácido (2-flúor-bifenil-4-il)-acético (0,12 g, 0,5 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,08

mL, 0,6 mmol), PyBOP (0,34 g, 0,6 mmol), e DIEA (0,22 mL, 1,3 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, verteu-se então a mistura de reação em água, coletou-se o sólido por filtração, recristalizou-se, usando-se água-metanol. (0,140 g, 83%); H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,580 (s, 2H), 4,316 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,037-7,110 (m, 3H), 7,210-7,247 (m, 2H), 7,343-7,372 (m, 2H), 7,457-7,501 (m, 3H), 7,544 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,660 (t, J = 6,0 Hz, 1H). MS (m/z) 338,1 $(M+H)^+$.

[0324]Síntese do Composto 17, N-(3-fluorbenzil)2-[6-(4-fluorfenil)piridin-3-il]-acetamida, KX1-320

[0325]Síntese de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Dissolveu-se o ácido 2-cloropiridino -5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,15 mL, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol), e DIEA (0,43 mL, 2,6 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, verteu-se então a mistura de reação em água, coletou-se o sólido por filtração, recristalizou-se, usando-se água-metanol. (0,3 g, 85%); H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[0326]Síntese de N-(3-fluorbenzil)-2-[6-(4-fluorfenil)-piridin-3-il]-acetamida: Dissolveu-se 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida e (0,093 g, 0,33 mmol), ácido 4-fluorbenzeno-borônico (0,052 g, 0,37 mmol) em DME, acrescentou-se Na_2CO_3 (0,07 g, 0,66 mmol) em 5 mL de água à solução de DME, extraíram-se os gases da solução durante 30 minutos (Ar através da solução e aplicou-se vácuo durante os primeiros 5 minutos), acrescentou-se paládio-tetraquis-trifenilfosfina (0,016 g, 0,015 mmol), extraíram-se os gases durante outros 15 minutos, fez-se refluir durante 24 horas. Deixou-se que a reação se resfriasse até temperatura ambiente, filtrou-se, lavou-se o sólido com acetato de etila; secou-se a fase orgânica, fez-se evaporar. O resíduo foi cromatografado, usando-se acetato de etila/hexano a 3:2, cristalizando-se então de metanol-água para produzir um sólido branco (0,013 g, 12%). H^1-RMN

INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,587 (s, 2H), 4,306 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,041-7,099 (m, 3H), 7,295-7,363 (m, 3H), 7,777 (d, J = 7,5, 1H), 7,913 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,119 (s, 2H), 8,546 (s, 1H), 8,702 (s, 1H). MS (m/z) 339,2 $(M+H)^+$.

[0327]Síntese do Composto 18, N-(3-fluorbenzil)-2-[6-(3-flúor-fenil)-piridin-3-il]-acetamida, KX1-321

[0328]Síntese de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Dissolveu-se ácido 2-cloropiridino-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,15 mL, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol), e DIEA (0,43 mL, 2,6 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, a mistura de reação foi então vertida em água, o sólido foi coletado por filtração, recristalizado usando-se água-metanol. (0,3 g, 85%); H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[0329]Síntese de N-(3-fluor-benzil)-2-[6-(3-flúor-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: Dissolveu-se 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida e (0,125 g, 0,5 mmol), ácido 3-flúor-benzeno-borônico (0,08 g, 0,55 mmol) em DME, acrescentou-se Na_2CO_3 (0,11 g, 1,0 mmol) em 5 mL de água à solução de DME, extraíram-se então os gases da solução durante 30 minutos (Ar através da solução e aplicou-se vácuo durante os primeiros 5 minutos), Acrescentou-se paládio-tetraquis-trifenilfosfina (0,029 g, 0,025 mmol), extraíram-se os gases durante outros 15 minutos, fez-se refluir durante 24 horas. Deixou-se que a reação se resfriasse até a temperatura ambiente, filtrou-se, lavou-se o sólido com acetato de etila; secou-se a fase orgânica e fez-se evaporar. O resíduo foi cromatografado usando-se acetato de etila/hexano a 3:2, sendo então cristalizado a partir de metanol-água para produzir um sólido branco (0,075 g, 45%). H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,614 (s, 2H), 4,318 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,053-7,099 (m, 3H), 7,273 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,367 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,542 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,812 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,891 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,942 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,992

(d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,583 (s, 1H), 8,717 (s, 1H). MS 339,2 $(M+H)^+$.

[0330]Síntese do Composto 19, 2-[6-(3-etóxi-fenil) piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida. KX1-322

[0331]Síntese de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Dissolveu-se ácido 2-cloro-piridino-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,15 mL, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol), e DIEA (0,43 mL, 2,6 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, a mistura de reação foi então vertida em água, o sólido foi coletado por filtração, recristalizado, usando-se água-metanol. (0,3 g, 85%); H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[0332]Síntese de N-(3-fluorbenzil)-2-[6-(3-fluorfenil)-piridin-3-il]-acetamida: Dissolveu-se 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida e (0,15 g, 0,54 mmol), ácido 3-etóxi-benzeno-borônico (0,096 g, 0,6 mmol) em DME, Na_2CO_3 (0,11 g, 1,08 mmol) em 5 mL de água acrescentou-se à solução de DM, tendo então a solução os gases extraídos durante 30 minutos (Ar através da solução e vácuo aplicado durante os primeiros 5 minutos), acrescentou-se paládio-tetraquis-trifenilfosfina (0,031 g, 0,027 mmol), extraíram-se os gases durante outros 15 minutos, fez-se refluir durante 24 horas. Deixou-se que a reação se resfriasse até temperatura ambiente, filtrou-se, lavou-se o sólido com acetato de etila; secou-se a fase orgânica, fez-se evaporar. O resíduo foi cromatografado usando-se acetato de etila/hexano a 3:2, então ele se cristalizou de metanol-água para produzir um sólido branco (0,03 g, 17%). H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,366 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,591 (s, 2H), 4,110 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,312 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,985 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,048-7,105 (m, 3H), 7,342-7,402 (m, 2H), 7,621 (m, 2H), 7,770 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,826 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,942 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,550 (s, 1H), 8,701(s, 1H). MS (m/) 365,2 $(M+H)^+$.

[0333]Síntese do Composto 20, ácido 4-{5-[(3-flúor-benzil-carbamoil)-metil]-

piridin-2-il}-benzóico. KX1-323

[0334]Síntese de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Dissolveu-se ácido 2-cloropiridino-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,15 mL, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol), e DIEA (0,43 mL, 2,6 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, a mistura de reação foi então vertida em água, o sólido foi coletado por filtração, recristalizado usando-se água-metanol. (0,3 g, 85%); H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[0335]Síntese de N-(3-fluorbenzil)-2-[6-(3-flúor-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: Dissolveu-se 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida e (0,15 g, 0,54 mmol), ácido 4-carbóxi-benzeno-borônico (0,096 g, 0,6 mmol) em DME, acrescentou-se Na_2CO_3 (0,11 g, 1,08 mmol) em 5 mL de água à solução de DME, a solução teve então os gases extraídos durante 30 minutos (Ar através da solução e aplicou-se vácuo durante os primeiros 5 minutos), acrescentou-se paládio-tetraquis-trifenilfosfina (0,031 g, 0,027 mmol), extraíram-se os gases durante outros 15 minutos, fez-se refluir durante 24 horas. Deixou-se a reação se resfriar até a temperatura ambiente, filtrou-se, o sólido foi lavado com acetato de etila, NaOH a 10%, a fase aquosa foi lavada diversas vezes com acetato de etila, neutralizada por acréscimo gota a gota de HCl a 1%, tendo acetato de etila no meio, com agitação depois de cada adição do HCl, fez-se evaporar acetato de etila e o sólido formado foi cristalizado a partir de metanol-água para produzir um sólido branco (0,07 g, 40%). H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,625 (s, 2H), 4,318 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,053-7,111 (m, 3H), 7,376 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,8341 (d, J = 8,0, 1H), 8,015-8,063 (m, 3H), 8,206 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,613 (s, 1H), 8,724 (t, J = 5,5, 1H). MS (m/z) 365,3 $(M+H)^+$.

[0336]Síntese do Composto 21, 2-[6-(2-Etóxi-fenil) piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida, KX1-324

[0337]Síntese de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Dissolveu-se ácido 2-cloropiridino-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,15 mL, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol), e DIEA (0,43 mL, 2,6 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, verteu-se a mistura de reação em água, coletou-se o sólido por filtração, recristalizou-se, usando-se água-metanol. (0,3 g, 85%); H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[0338]Síntese de 2-[6-(2-etóxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Dissolveu-se 2-(6-Cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida e (0,15 g, 0,54 mmol), 2-etóxi-benzeno-borônico ácido (0,096 g, 0,6 mmol) em DME, acrescentou-se Na_2CO_3 (0,11 g, 1,08 mmol) em 5 mL de água à solução de DME, a solução teve então os gases extraídos durante 30 minutos (Ar através da solução e aplicou-se vácuo durante os primeiros 5 minutos), acrescentou-se paládio-tetraquis-trifenilfosfina (0,031 g, 0,027 mmol), extraíram-se os gases durante outros 15 minutos, fez-se refluir durante 24 horas. Deixou-se que a reação se resfriasse até a temperatura ambiente, filtrou-se, lavou-se o sólido com acetato de etila; secou-se a fase orgânica, fez-se evaporar. O resíduo foi cromatografado usando-se acetato de etila/hexano a 2:1, sendo ele então cristalizado a partir de metanol-água para produzir a um sólido branco (0,075 g, 40%). H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,339 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,581 (s, 2H), 4,112 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,322 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,032-7,135 (m, 5H), 7,358-7,387 (m, 2H), 7,703 (d, J = 7,0, 1H), 7,748 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,871 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,548 (s, 1H), 8,725 (s, 1H). MS (m/z) 365,2 $(M+H)^+$.

[0339]<u>Síntese do Composto 22, 2-[6-(4-etóxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida. KX1-325</u>

[0340]Síntese de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluor-benzil)-acetamida: Dissolveu-se ácido 2-cloropiridino-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,15 mL, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol), e DIEA (0,43 mL, 2,6 mmol) em DMF, agitou-

se de um dia para outro, verteu-se a mistura de reação então em água, coletou-se o sólido por filtração, recristalizou-se, usando-se água-metanol. (0,3 g, 85%); H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[0341]Síntese de 2-[6-(4-etóxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Dissolveu-se 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida e (0,15 g, 0,54 mmol), ácido 4-etóxi-benzeno-borônico (0,096 g, 0,6 mmol) em DME, acrescentou-se Na_2CO_3 (0,11 g, 1,08 mmol) em 5 mL de água à solução de DME, a solução teve então os gases extraídos durante 30 minutos (Ar através da solução e aplicou-se vácuo durante os primeiros 5 minutos), acrescentou-se paládio-tetraquis-trifenilfosfina (0,031 g, 0,027 mmol), extraíram-se os gases durante outros 15 minutos, fez-se refluir durante 24 horas. Deixou-se que a reação se resfriasse até temperatura ambiente, filtrou-se, lavou-se o sólido com acetato de etila; secou-se a fase orgânica, fez-se evaporar. O resíduo foi cromatografado, usando-se acetato de etila/hexano 2:1, sendo ele então cristalizado a partir de metanol-água para produzir a um sólido branco (0,08 g, 42%). H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,357 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,564 (s, 2H), 4,090 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,309 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,012-7,103 (m, 5H), 7,361 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,726 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,842 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,012 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,503 (s, 1H), 8,686 (s, 1H). MS (m/z) 365,2 $(M+H)^+$.

[0342]<u>Síntese em maior escala do composto 22 HCl, 2-[6-(4-etóxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida HCl, KX1-325 HCl</u>

[0343]Síntese de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida HCl: Dissolveu-se ácido 2-cloropiridino-5-acético (6,0 g, 34 mmol), 3-fluorbenzilamina (4,5 mL, 34 mmol), PyBOP (18 g, 36 mmol), e DIEA (12,5 mL, 75 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, a mistura de reação foi então vertida em água, o sólido foi coletado por filtração, recristalizado, usando-se água-metanol (6,3 g, 70%); H^1-RMN INOVA-

500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[0344]Síntese de 2-[6-(4-etóxi-fenil)-piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Suspendeu-se 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida e (4,8 g, 17,2 mmol), ácido 4-etóxi-benzeno borônico (3,14 g, 17,9 mmol) em DME (100 mL), acrescentou-se Na_2CO_3 (3,6 g, 34,4 mmol) em 15 mL de água à solução de DME, a solução teve então os gases extraídos durante 30 minutos (Ar através da solução e aplicou-se vácuo durante os primeiros 5 minutos), acrescentou-se paládio-tetraquis-trifenilfosfina (0,99 g, 0,86 mmol), extraíram-se os gases durante outros 15 minutos, fez-se refluir de um dia para outro. Deixou-se que a reação se resfriasse até a temperatura ambiente, filtrou-se, lavou-se o sólido com acetato de etila frio e com solução saturada de $NaHCO_3$, recristalizando-se então o sólido a partir de metanol para produzir um sólido branco (4,8 g).

[0345]4,6 g da amina livre foram dissolvidos em 50 mL de etanol com um suave aquecimento, sendo então acrescentados 25 mL de HCl a 4N em acetato de etila, concentrou-se a solução a 20 mL, diluindo-se então com 100 mL de acetato de etila frio, o sólido formado foi filtrado, lavado com mais acetato de etila (50 x 2) e secado (4,3 g, 65%); H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 1,386 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,822 (s, 2H), 4,179 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,339 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,074-7,182 (m, 5H), 7,374 (m, 1H), 8,106 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,263 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,312 (s, 2H), 8,718 (s, 1H), 8,981 (s, 1H), MS (m/z) 365,2 $(M+H)^+$.

[0346]Ponto de Fusão da base livre: agitou-se 0,1 g do sal HCl em 10 mL de NaOH a 20% durante 10 minutos, filtrou-se; cristalizou-se o sólido a partir de etanol/água, secou-se na estufa a 100ºC durante 2 horas. Constatou-se que o ponto de fusão era 173-176ºC.

[0347]Síntese do Composto 23, N-(3-fluorbenzil)2-[6-(4-metano-sulfonil-fenil)-piridin-3-il]-acetamida, KX1-326

[0348]Síntese de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida: Dissolveu-se o ácido 2-cloropiridino-5-acético (0,2 g, 1,21 mmol), 3-fluorbenzilamina (0,15 mL, 1,2 mmol), PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol), e DIEA (0,43 mL, 2,6 mmol) em DMF, agitou-se de um dia para outro, verteu-se então a mistura de reação em água, coletou-se o sólido por filtração, recristalizou-se, usando-se água-metanol (0,3 g, 85%); H^1-RMN INOVA-500 ($CDCl_3$) δ 3,562 (s, 2H), 4,429 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,868 (s, 1H), 6,929-7,015 (m, 3H), 7,300-7,333 (m, 2H), 7,668 (dd, J = 8, 2,5 Hz, 1H), 8,280 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[0349]Síntese de N-(3-fluorbenzil)-2-[6-(4-metano-sulfonil-fenil)-piridin-3-il]-acetamida: Dissolveu-se 2-(6-cloro-piridin-3-il)-N-(3-fluorbenzil)-acetamida e (0,15 g, 0,54 mmol), ácido 4-metano-sulfonil benzeno borônico (0,12 g, 0,6 mmol) em DME, acrescentou-se Na_2CO_3 (0,11 g, 1,08 mmol) em 5 mL de água à solução de DME, extraíram-se os gases da solução durante 30 minutos (Argônio através da solução e vácuo aplicado durante os primeiros 5 minutos), acrescentou-se paládio-tetraquis-trifenilfosfina (0,031 g, 0,027 mmol), extraíram-se os gases durante outros 15 minutos, fez-se refluir durante 24 horas. Deixou-se a reação se resfriar até a temperatura ambiente, filtrou-se, lavou-se o sólido com acetato de etila; secou-se a fase orgânica e fez-se evaporar. O resíduo foi cromatografado usando-se acetato de etila/hexano a 2:1, em seguida ele foi cristalizado a partir de metanol-água para produzir um sólido branco (0,02 g, 10%); H^1-RMN INOVA-500 (DMSO d_6) δ 3,341 (s, 3H), 3,635 (s, 2H), 4,315 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,047-7,110 (m, 3H), 7,366 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 7,857 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,027-8,081 (m, 3H), 8,343 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 8,631 (s, 1H), 8,731 (s, 1H), MS (m/z) 399,2 $(M+H)^+$.

[0350]<u>Síntese do Composto 24, KX1-327, e Composto 26, KX1-357</u>

[0351]As sínteses são mostradas no Esquema 5.

[0352]<u>Composto 24, KX1-327 HCl</u>

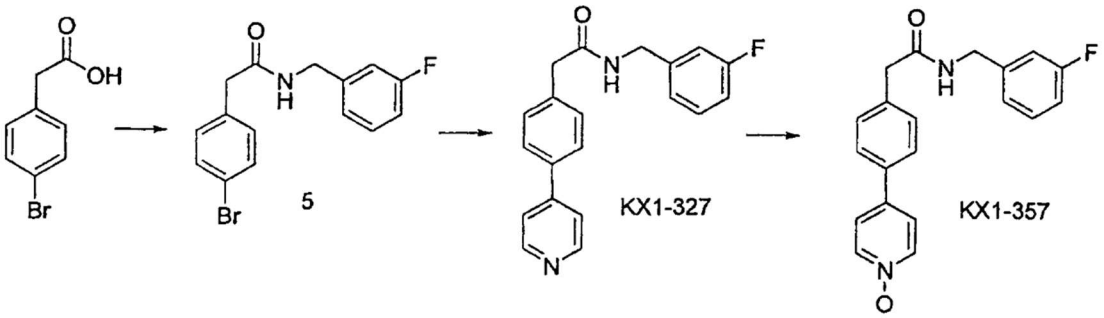
[0353]Uma solução de 75 mL de 1,2-dimetóxi-etano e 16 mL de carbonato de

sódio a 2 M teve exaustivamente extraídos os gases por aquecimento a 50ºC com uma corrente de argônio através do solvente. Acrescentaram-se 5,00 g da 4-bromo-fenil acetamida (5, 15,6 mmol) e 1,95 grama de ácido 4-piridilborônico (1,00 eq) e continuou-se a extrair os gases durante 1 hora. Acrescentou-se tetraquis(trifenilfos-fina) paládio (5% molar) puro e fez-se a reação refluir durante 24 horas. A reação foi resfriada e vertida em 300 mL de água destilada e filtrada resultando em 5,014 g de produto bruto. Este produto bruto foi absorvido em 1 L de uma mistura a 1 para 1 de HCl a 1N e acetato de etila. A fase orgânica foi descartada e a fase aquosa foi lavada duas vezes mais com EtOAc. A fase aquosa foi basificada com bicarbonato de sódio sólido até pH 7,5, esta foi então extraída com 3 X 300 mL de EtOAc obtendo-se apro-ximadamente 3,25 g de produto semi-puro. Cristais puros da base livre foram prepa-rados dissolvendo-se 200 mg em uma quantidade mínima de acetato de etila com suave aquecimento e sonicação. Acrescentaram-se hexanos a esta solução até ela se turvar. Aqueceu-se esta solução até ficar transparente Repetiu-se a adição de mais hexanos e o aquecimento subsequente mais duas vezes. Deixou-se esta solução transparente repousar de um dia para o outro em um recipiente lacrado. Formaram-se cristais brancos que foram lavados com hexanos e secou-se, obtendo-se aproxi-madamente 50 mg (pf 145-146ºC). Dissolveu-se o resto do produto em etanol e acres-centaram-se dois equivalentes de ácido clorídrico (a 1,1 M em EtOAc). Depois de 1 hora, removeu-se o etanol e redissolveu-se na menor quantidade de etanol a 40ºC. Acrescentou-se EtOAc até a solução se turvar. Deixou-se a solução repousar e o pro-duto desejado se cristalizou em forma de cristais branco puro. Filtraram-se os cristais, lavou-se com EtOAc e secou-se, obtendo-se 2,4 gramas (rendimento total de 48%); LCMS 321,3 (m+H). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) 3,61 (s, 2H) 4,29 (d, 7,5 Hz, 2H) 7,04 (m, 3H) 7,34 (q, 9,5 Hz, 1H) 7,50 (d, 10,5 Hz, 2H) 7,95 (d, 10,5 Hz, 2H) 8,24 (d, 8,0 Hz, 2H) 8,70 (s, 1H) 8,87(d, 8,0Hz, 2H).

[0354]Composto 26, KX1-357

[0355]Dissolveu-se 47,0 mg de KX1-327 em 5 mL de DCM. Acrescentou-se ácido meta-cloroperóxi-benzóico (35,0 mg, 1,4 eq) e deixou-se a reação se agitar durante 13 horas. Lavou-se a reação 3 x 5 mL com solução saturada de bicarbonato, secou-se com sulfato de sódio e concentrou-se, obtendo-se 45 mg de um sólido amarelo. RMN revelou que o produto continha aproximadamente 15% de impurezas, que podem ter sido do ácido m-clorobenzóico (ou do peróxido). Redissolveu-se o sólido em 5 mL de DCM e lavou-se 3 X 5 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, secou-se com sulfato de sódio e concentrou-se, obtendo-se 26 mg do produto desejado em forma de um sólido amarelo; LCMS 337,2 (M+H), 672,9 (2M+H), 694,8 (2M+Na). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 3,54 (s, 2H), 4,28 (d, 6,0 Hz, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 7,34 (q, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, 7,2 Hz, 2H), 8,24 (d, 8,4 Hz, 2H), 8,63 (t, 5,6 Hz, 1H).

[0356]ESQUEMA 5



[0357]Dissolveu-se ácido 4-bromofenil acético (6,00 g, 47,9 mmol) em 40 mL de diclorometano anidro sob uma atmosfera de argônio e resfriou-se em um banho de gelo. Acrescentou-se 3-fluorbenzilamina (1,00 eq) e produziu-se uma precipitação não intencional do de ácido acético/sal de benzilamina. Acrescentou-se mais diclorometano (20 mL) seguido por DIEA (2,2 eq), HOBT (1,0 eq), e EDCI (1,1 eq). Depois de aproximadamente 2 horas o sólido se decompôs, 4 horas depois a reação estava terminada por TLC. Diluiu-se a reação com 200 mL de diclorometano e 200 mL de ácido clorídrico a 1N. Depois de se agitar em um funil separador, formou-se uma emulsão. Esta emulsão foi dividida em duas e o diclorometano foi removido. Acrescentaram-se

500 mL acetato de etila e outros 300 mL HCl a 1N a cada metade. Lavou-se a fase orgânica 2 vezes mais com HCl a 1N, 3 X 300 mL de bicarbonato de sódio saturado, e 3 X 200 mL de cloreto de sódio saturado. Combinaram-se as fases orgânicas provenientes de cada extração e secaram-se com sulfato de sódio, removeu-se o solvente, obtendo-se 13,12 g (rendimento de 85%) do produto desejado; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3,58 (s, 2H), 4,45 (d, 6,0 Hz, 2H), 5,70 (bs, 1H) 6,93 (m, 3H), 7,16 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H) 7,48 (d, 8,1 Hz, 2H).

[0358]Síntese do Composto 25, KX1-329

[0359]Conforme apresentado no Esquema 6, converteu-se 5-hidróxi-2-metilpiridina no triflato, 6, seguido pela reação de Suzuki, obtendo-se a 5-fenil-2-metilpiridina. A metil piridina, 7, foi desprotonada com n-butil lítio e acrescentada a uma solução de carbonato de etila. A saponificação seguida por acoplamento de amida com PyBOP resultou no produto desejado.

[0360]Dissolveu-se 5-hidróxi-2-metilpiridina (3,00 g, 27,5 mmol) em 15 mL de piridina anidra e resfriou-se a 0ºC. Acrescentou-se gota a gota anidrido tríflico (7,76 g, 1,1 eq.) durante 3 minutos. Depois da adição a reação foi removida do banho de gelo e deixou-se que se agitasse durante 6 horas. O volume foi então reduzido a 8 mL a vácuo, diluiu-se com 50 mL água destilada, e então extraiu-se com 75 mL de EtOAc. Secou-se então a fase orgânica com HCl a 1N (3 X 50 mL), secou-se com sulfato de sódio, e removeu-se a vácuo, obtendo-se 2,78 g (42%) de um óleo cor de âmbar (6); LCMS 242,1 (m+H). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 2,58 (s, 3H) 7,26 (d, 8,4 Hz, 1H) 7,52 (dd, 2,8 Hz, 8,4Hz, 1H) 8,47 (d, 2,8 Hz, 1H).

[0361]Um frasco de fundo redondo de 50 mL secado na chama dotado com dois condensadores foi carregado com argônio. Aqueceu-se dimetoxietano, 25 mL e 6 mL de carbonato de sódio a 2M até 45ºC, fazendo-se borbulhar simultaneamente com argônio a solução. Depois de 1 hora, acrescentaram-se o triflato de piridila (6) (1,538 g, 6,382 mmol) e o ácido fenilborônico (856 mg, 1,1 eq). Depois de uma hora

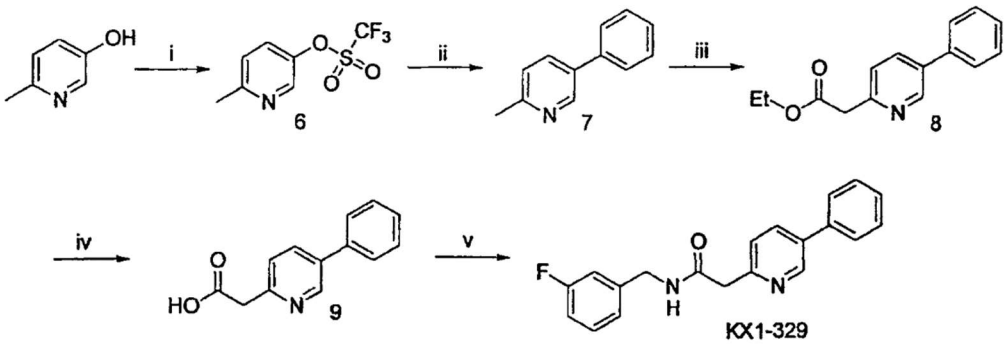
acrescentou-se $Pd(PPh_3)_4$ (370 mg, 5% molar), aqueceu-se a reação a 65-75ºC durante 48 horas. Verteu-se o solvente em um frasco de fundo redondo, lavou-se o resíduo restante com acetato de etila. Combinaram-se os solventes e removeram-se a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (hexanos:EtOAc), obtendo-se 702 mg do produto desejado 7 (rendimento de 65%); LCMS 170,2(m+H). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 3,60 (s, 3H) 7,22 (d, 8,0 Hz, 1H) 7,38 (t, 7,2 Hz, 1H) 7,46 (t, 7,2 Hz, 2H) 7,56 (d, 8,0 Hz, 2H) 7,77 (dd, 2,4Hz, 8,0Hz, 1H) 8,73 (d, 2,4Hz, 1H).

[0362]5-Fenil-2-metilpiridina (7,205 mg, 1,223 mmol) foi dissolvida em THF recém destilado em recipiente de vidro secado na chama sob argônio. Resfriou-se até -78ºC em um banho de gelo seco/acetona durante 20 minutos. Acrescentou-se gota a gota N-butil lítio (0,485 mL, 1,0 eq) durante 5 minutos. Acrescentou-se esta solução a uma solução de carbonato de etila (1,5 eq.) em THF por meio de uma cânula. Agitou-se a solução durante 2 horas antes de se extinguir com metanol acrescentado gota a gota. Acrescentou-se hidróxido de sódio a 1N (1 mL) antes de se remover os solventes orgânicos a vácuo. A solução aquosa restante foi extraída com éter (3 X 15 mL). Combinaram-se as fases orgânicas e secou-se com sulfato de sódio e removeu-se a vácuo, obtendo-se 208 mg 8 (rendimento de 71%) ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 1,30 (m, 3H) 2,61 (s, 2H) 4,20 (m, 3H) 7,22 (d, 8,0 Hz, 1H) 7,38 (t, 7,5 Hz, 1H) 7,48 (t, 7,5 Hz, 2H) 7,58(m, 2H) 7,78 (dd, 2,5 Hz, 8,0Hz, 1H) 8,73 (d, 2,5 Hz, 1H).

[0363]Dissolveu-se éster etílico 8 (208 mg, 0,86 mmol) em 5 mL de THF. Acrescentou-se NaOH a 1N (aproximadamente 1 mL) e colocou-se a reação em um banho-maria a 35ºC de um dia para outro. O volume da reação foi reduzido a aproximadamente 1 mL e então acidificado com HCl a 1N para precipitar o produto desejado. O precipitado foi isolado por decantação e secado a vácuo, obtendo-se 54 mg (rendimento de 30%) de 9; LCMS 214,1 (m+H) 236,0 (m+Na). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) 3,64 (s, 2H) 7,24-7,28 (m, 4H) 7,25 (t, 8,4 Hz, 2H) 7,52 (d, 8,4 Hz, 2H) 7,87 (dd, 2,0 Hz, 8,0Hz, 1H) 8,53 (d, 2,0 Hz, 1H).

[0364]Dissolveram-se ácido carboxílico 9 (54 mg, 0,232 mmol), 3-fluorbenzilamina (1,1 eq), e PyBOP (1,1 eq) em 3 mL de DMF anidro. Depois de 10 minutos acrescentou-se DIEA (1,1 eq) e deixou-se a reação se agitar de um dia para outro. O DMF foi removido a vácuo e o resíduo foi absorvido com metanol e cristalizado a partir de metanol/água, obtendo-se 44 mg do Composto 25, KX1-329 (55%) em forma de cristais transparentes em forma de agulhas; TLC, R_f 0,2 (DCM:EtOAc a 1:1). LCMS 321,2 (m+H), 343,1 (m+Na), 662,9 (2m+Na). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 3,82 (s, 2H), 4,46 (d, 8,8 Hz, 2H), 6,91 (t, 9,2 Hz, 2H) 6,99 (d, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (t, 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, 8,0 Hz, 2H) 7,40 (tt, 1,2 Hz, 7,2 Hz, 2H) 7,55 (d, 7,6 Hz, 2H) 7,80 (b, 1H) 7,86 (dd, 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H) 8,73 (d, 2,0 Hz, 1H).

[0365]ESQUEMA 6



[0366]Reagentes: i) Tf_2O, piridina (43%). ii) ácido fenilborônico (1,1 eq), Na_2CO_3 (1,3 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (5% molar), dimetoxietano, Na_2CO_3 a 2M (2 eq) (65% depois de cromatografia), iii) n-Butil lítio (1,0 eq), carbonato de dietila (1,5 eq), THF anidro. iv) LiOH, THF 3OC (18% depois da cristalização), v) 3-fluorbenzilamina (1,1 eq), PyBOP (1,1 eq), DIEA (1,1 eq), DMF (rendimento de 55%).

[0367]Síntese do Composto 27, 2-[6-(4-etóxi-fenil)-1-oxo-piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida, KX1-358

[0368]A uma solução resfriada com gelo de 0,2 g de 2-[6-(4-etóxi-fenil)piridin-3-il]-N-(3-fluorbenzil)-acetamida em 80 mL de DCM, acrescentou-se 0,13 g de ácido

m-cloroperbenzóico em forma de sólido. Depois de se agitar de um dia para outro, lavou-se a reação com solução saturada de bicarbonato de sódio, secou-se com sulfato de sódio, fez-se evaporar a vácuo até secar, cromatografou-se então (gel de sílica), usando-se acetato de etila, seguido de metanol a 10% em acetato de etila para produzir 0,16 g (78%); H^1-RMN INOVA-400 (DMSO d_6) δ 1,357 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,564 (s, 2H), 4,090 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,309 (d, J = 5,60 Hz, 2H), 7,012-7,103 (m, 5H), 7,245 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,729 (m, 1H), 7,529 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,800 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,225 (s, 1H), 8,663 (t, J = 5,6 Hz, 1H). MS (m/z) 380 $(M+H)^+$.

[0369]Para as sínteses seguintes, a não ser que seja observado em contrário, os reagentes e solventes foram usados no estado em que foram recebidos dos fornecedores comerciais. Os espectros de ressonância magnética nuclear de prótons e de carbono foram obtidos em um espectrômetro Bruker AC 300 ou um Bruker AV 300 a 300 MHz para o próton e a 75 MHz para o carbono. Os espectros são dados em ppm (δ) e as constantes de acoplamento, J, são dadas em Hertz. Usou-se tetrametil-silano como um padrão interno para os espectros de próton e o pico de solvente foi usado como pico de referência para os espectros de carbono. Os dados de espectros de massa e de massa LC-MS foram obtidos em um espectrômetro de massa de ionização a pressão atmosférica (APCI) Perkin Elmer Sciex 100. As análises por LC-MS foram obtidas, usando-se uma Coluna Luna C8(2) (100 x 4,6 mm, Fenomenex) com detecção de UV a 254 nm usando-se um programa padrão de gradiente de solventes (Método B). A cromatografia de camada delgada (TLC) foi conduzida usando-se placas de gel de sílica Analtech e foi visualizada por luz ultravioleta (UV), iodo ou por ácido fosfomolíbdico a 20% em peso em etanol. As análises de HPLC foram obtidas usando-se uma coluna Prevail Cl 8 (53 x 7 mm, Alltech) com detecção de UV a 254 nm, usando-se um programa padrão de gradiente de solventes (Método A).

Método A:

Tempo	Fluxo	% A	% B

(min)	(mL/min)		
0,0	3,0	95,0	5,0
10,0	3,0	0,0	100,0
11,0	3,0	0,0	100,0

A = Água com ácido trifluoracético a 0,1 v/v

B = Acetonitrila com ácido trifluoracético a 0,1 v/v

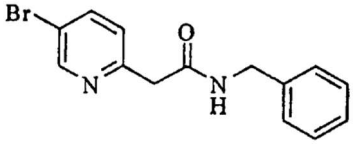
Método B:

Tempo (min)	Fluxo (mL/min)	% A	% B
0,0	2,0	95,0	5,0
4,0	2,0	5,0	95,0

A = Água com ácido trifluoracético a 0,02 v/v

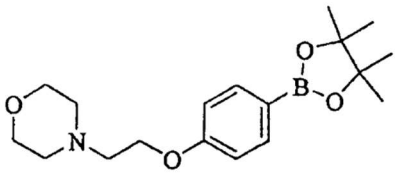
B = Acetonitrila com ácido trifluoracético a 0,02 v/v

[0370]Síntese de N-benzil-2-(5-bromopiridin-2-il) acetamida:



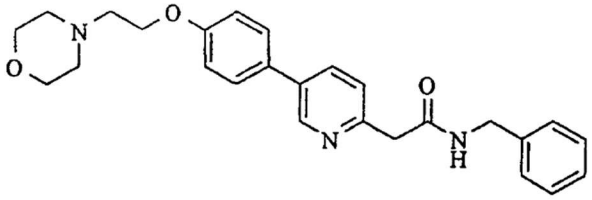
[0371]Carregou-se um frasco com 5-(5-bromopiridin-2(1H)-ilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,039 g, 3,46 mmol), benzilamina (0,50 mL, 4,58 mmol), e tolueno (20 mL). Levou-se a reação a refluxo sob nitrogênio durante 18 horas, resfriou-se então e colocou-se em um congelador até esfriar. O produto foi coletado por filtração e lavado com hexanos para resultar em uma massa de cristais de um branco brilhante (1,018 g, 96%).

[0372]Síntese de 4-(2-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametil[l, 3, 2]dioxaborolan-2-il)-fenóxi)etil)morfolina:



[0373]A uma solução agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (2,55 g, 11,58 mmol), 2-morfolin-4-iletanol (1,60 mL, 1,73 g, 13,2 mmol) e trifenil fosfina (3,64 g, 13,9 mmol) em cloreto de metileno (60 mL) a 0ºC acrescentou-se gota a gota DIAD (2,82 g, 13,9 mmol). Deixou-se que a reação se aquecesse até a temperatura ambiente e agitou-se de um dia para outro. Depois de 18 horas, acrescentaram-se porções adicionais de trifenil fosfina (1,51 g, 5,8 mmol), 2-morfolin-4-iletanol (0,70 mL, 5,8 mmol), e DIAD (1,17 g, 5,8 mmol). Depois de se agitar durante outras 2 horas à temperatura ambiente, concentrou-se a reação e purificou-se o resíduo por cromatografia flash (EtOAc a 5% a 25% em $CHCl_3$), obtendo-se o produto em forma de um sólido branco (2,855 g, 74%).

[0374]Síntese do Composto 134, KX2-391:

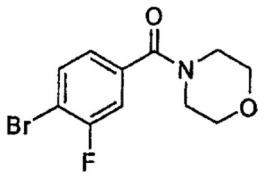


[0375]Um tubo de reação de 10 mL dotado com um fecho de septo e uma barra de agitação foi carregado com N-benzil-2-(5-bromopiridin-2-il)acetamida (123 mg, 0,403 mmol), 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil[l,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenóxi)etil) morfolina (171 mg, 0,513 mmol), e FibreCat 1007[1] (30 mg, 0,015 mmol). Acrescentou-se etanol (3 mL) seguido por solução aquosa de carbonato de (0,60 mL, 1,0M, 0,60 mmol). O tubo foi vedado e aquecido em condições de microondas a 150ºC durante 10 minutos. Resfriou-se a reação e concentrou-se para se remover a maior parte do etanol, absorvendo-se então em 10 mL de acetato de etila e lavando-se sucessivamente com água e solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica

com $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se em um sólido branco. Este sólido branco foi triturado com éter etílico, obtendo-se ALB 30349 em forma de um sólido branco (137 mg, 79%): pf 135-137ºC; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 8,0 Hz), 7,65 (br s, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,37-7,20 (m, 6H), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,78-3,72 (m, 4H), 2,84 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,62—2,58 (m, 4H); HPLC (Método B) 98,0% (AUC), t_R = 1,834 mm,; APCI MS m/z 432 $[M+H]^+$.

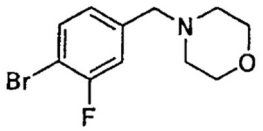
[1]Di(acetato)diciclo-hexil-fenil-fosfino-paládio (II) ligado a polímero, fabricado por Johnson Matthey, Inc. e disponível de Aldrich (catálogo # 590231)

[0376](4-bromo-3-fluorfenil) (morfolino)metanona:



[0377]Um frasco de 500 mL foi carregado com ácido 4-bromo-3-fluorbenzóico (5,00 g, 22,83 mmol), 100 mL DMF, morfolina (2,4 mL, 27,5 mmol), e 4-etilmorfolina (7,6 mL, 67,9 mmol). Acrescentou-se HOBt (4,32 g, 32,0 mmol) seguido por EDC (5,25 g, 27,4 mmol) e deixou-se a reação se agitar à temperatura ambiente durante 18 horas. Concentrou-se a reação e o xarope cor de laranja resultante foi absorvido em 100 mL de EtOAc e 100 mL de água. Lavou-se a fase orgânica com 100 mL de HCl a 2N, 100 mL de bicarbonato de sódio saturado, e 100 mL de cloreto de sódio saturado. Secou-se então a fase orgânica com $MgSO_4$, filtrou-se, e concentrou-se, obtendo-se 6,476 g (98%) de um óleo amarelo viscoso. Este material foi usado sem outra purificação.

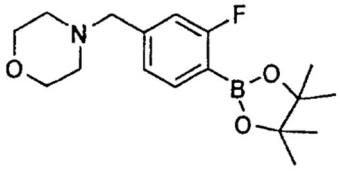
[0378]4-(4-bromo-3-fluorbenzil)morfolina:



[0379]Carregou-se um frasco de 250 mL com (4-bromo-3-fluorfenil)(morfolino)metanona (4,569 g, 15,86 mmol) e dissolveu-se em 16 mL de THF. Acrescentou-se difenilsilano (6,2 mL, 33,4 mmol) e em seguida hidreto de carboniltris(trifenilfosfino)ródio(I) (100 mg, 0,109 mmol) e agitou-se a reação à temperatura ambiente durante 20 horas.

[0380]Diluiu-se a reação com 200 mL de éter e extraiu-se em HCl (2 x 150 mL). Isto resultou na formação de um precipitado branco no funil separador. A fase ácida e o precipitado branco resultante foram lavados com éter (2 x 100 mL), e então basificados com grânulos secos de NaOH (23 g). Extraiu-se então a fase aquosa com éter (3 x 125 mL), secada sobre $MgSO_4$, filtrou-se, e concentrou-se, obtendo-se 1,35 g (31%) de um óleo incolor. Este material foi usado sem outra purificação.

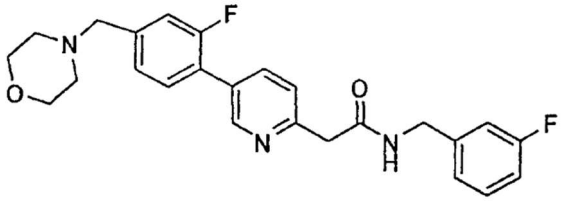
[0381]4 - (3 - flúor - 4 - (4,4,5,5 – tetrametil -1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)morfolina:



[0382]Um tubo de reação de 10 mL para microondas dotado de um fecho de septo foi carregado com 4-(4-bromo-3-fluorbenzil)morfolina (405 mg, 1,48 mmol), Bis(pinacolato) diboro (516 mg, 2,03 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (62 mg, 0,076 mmol), acetato de potássio (659 mg, 6,72 mmol), e DMF (3,6 mL). Colocou-se o frasco sob nitrogênio por evacuação/reenchimento (5 ciclos) e agitou-se a 80ºC durante 8 horas. Resfriou-se a reação, diluiu-se com acetato de etila (25 mL) e filtrou-se. As fases orgânicas foram lavadas com água (25 mL) e com cloreto de sódio saturado (25 mL). A fase orgânica foi então secada sobre $MgSO_4$ e concentrada em um óleo escuro. O produto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com MeOH a

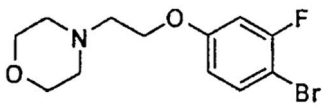
2% em $CHCl_3$, obtendo-se 310 mg (65%) de um sólido esbranquiçado.

[0383]Síntese do Composto 136, KX2-393:



[0384]Um tubo de reação 10 mL para microondas dotado de fecho por septo foi carregado com 4-(3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)morfolina (307 mg, 0,96 mmol), 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-(3-fluorbenzil) acetamida (247 mg, 0,77 mmol), e FibreCat 1007 (60 mg, 0,03 mmol). Acrescentou-se etanol (3 mL) seguido por solução aquosa de carbonato de potássio (1,2 mL, 1,0M, 1,2 mmol). O tubo foi lacrado e aquecido em condições de microondas a 150 ºC durante 10 minutos. Resfriou-se a reação e concentrou-se para se remover a maior parte do etanol, e em seguida foi absorvida em 10 mL de acetato de etila e lavada sucessivamente com água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O material foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, $CHCl_3$/MeOH a 100:0 a $CHCl_3$/MeOH a 95:5) para resultar em ALB 30351 em forma de um sólido branco (240 mg, 74%): pf 91-92ºC; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (br s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,37 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,02 (dd, 1H, J = 0,6 Hz, J = 7,7 Hz), 6,98-6,90 (m, 2H), 4,49 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,84 (s, 2H), 372—3,75 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,47—2,50 (m, 4H); HPLC (Método A) 98,7% (AUC), t_R = 3,866 min.; APCI EM m/z 438 $[M+H]^+$.

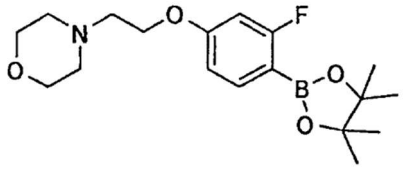
[0385]4-(2-(4-bromo-3-fluorfenóxi)etil)morfolina:



[0386]Carregou-se um frasco com 4-bromo-3-fluorfenol (4,999 g, 26,2 mmol) e trifenilfosfina (10,298 g, 39,3 mmol). Acrescentou-se cloreto de metileno (120 mL) seguido por 2-morfolino-etanol (4 mL, 33,0 mmol) e agitou-se a solução sobre banho

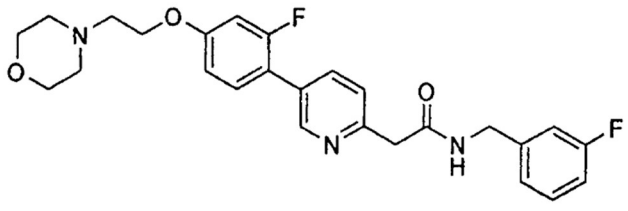
de água gelada para se resfriar. Depois de 5 minutos, acrescentou-se azodicarboxilato de diisopropila (7,6 mL, 39,1 mmol) durante 6 a 8 minutos. Deixou-se a reação se agitando no banho de resfriamento para se aquecer lentamente até a temperatura ambiente de um dia para outro. A reação foi concentrada e o resíduo purificado por cromatografia flash (EtOAc a 25% a 100% em hexanos) para resultar no produto em forma de um óleo incolor (2,621 g, 33%).

[0387]4 - (2 - (3 – flúor - 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi)etil)morfolina:



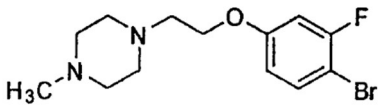
[0388]Um tubo de reação de 40 mL para microondas dotado com um fecho de septo e barra de agitação foi carregado com 4-(2-(4-bromo-3-fluorfenóxi)etil)morfolina (307 mg, 1,0 mmol), Bis(pinacolato)diboro (318 mg, 1,25 mmol), Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (68 mg, 83 µmol), e acetato de potαssio (316 mg, 3,22 mmol). Acrescentou-se DME (20 mL) e o tubo foi selado. O tubo foi evacuado/reenchido com N_2 (5 ciclos) e submetido a microondas a 125ºC durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, concentrou-se e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (gel de sílica, MeOH a 2% em $CHCl_3$) resultando no produto em forma de um óleo incolor (356 mg, >99%). O espectro de RMN ^1H mostra que o produto contém uma pequena quantidade de impureza semelhante a pinacol. O material foi usado no estado em que estava.

[0389]Síntese do Composto 133, KX2-392



[0390]Um tubo de reação de 10 mL para microondas dotado de fecho de septo foi carregado com 4-(2-(3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2 - il) fenóxi) etil) morfolina (175 mg, 0,50 mmol), 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-(3-fluorbenzil)acetamida (121 mg, 0,37 mmol), e FibreCat 1007 (30 mg, 0,03 mmol). Acrescentou-se etanol (3 mL) seguido por solução aquosa de carbonato de potássio (0,600 mL, 1,0 M, 0,60 mmol). O tubo foi vedado e aquecido em condições de microondas a 150ºC durante 10 minutos. Resfriou-se a reação, filtrou-se, e concentrou-se para remover a maior parte do etanol. O resíduo foi absorvido em 10 mL de acetato de etila e lavado sucessivamente com água e solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica com $MgSO_4$, filtrou-se, e concentrou-se. O material foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, de $CHCL_3$/MEOH a 100:0 a $CHCl_3$/MeOH a 95:5) resultando em ALB 30350 em forma de um sólido branco (70 mg, 40%): pf 126-127ºC; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (br s, 1H), 7,77-7,85 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,90-6,97 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H, J = 2,5 Hz, J = 8,6 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 12,4 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,71—3,78 (m, 4H), 2,83 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,56—2,63 (m, 4H); HPLC (Método A) >99% (AUC)5 t_R = 4,026 minutos; APCI EM m/z 46S $[M+H]^+$.

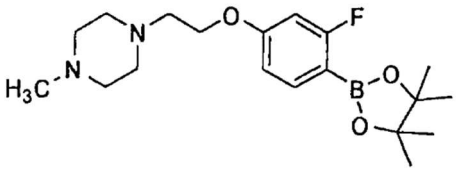
[0391]1 - (2 - (4 – bromo – 3 -fluorfenóxi)etil)-4-metil piperazina:



[0392]Um frasco foi carregado com 4-bromo-3-fluorfenol (5,00 g, 26 mmol) e trifenilfosfina (10,30 g, 39 mmol). Acrescentou-se cloreto de metileno (120 mL) seguido por 2-(4-metil-piperazin-1-il)etanol (4,61 g, 32 mmol) e agitou-se a solução em um banho de água gelada para se resfriar. Depois de 5 minutos, acrescentou-se azodicarboxilato de diisopropila (7,6 mL, 39,1 mmol) durante 6 to 8 minutos. Deixou-se a reação se agitar no banho frio para se aquecer lentamente até a temperatura ambiente de um dia para outro. A reação foi concentrada e o resíduo purificado por

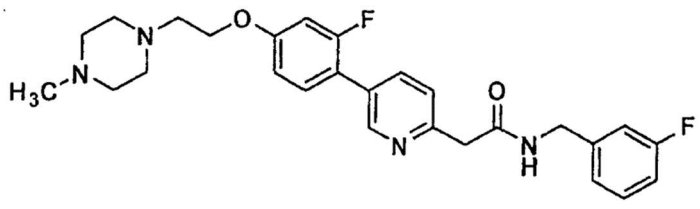
cromatografia flash (EtOAc a 25% a 100% em hexanos) para produzir o produto em forma de um óleo incolor (2,62 g, 33%)

[0393]1 - (2 - (3 - flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenóxi)etil)-4-metil-piperazina:



[0394]Um tubo de reação de 40 mL para microondas dotado com um fecho de septo e uma barra de agitação foi carregado com 1-(2-(4-bromo-3-fluorfenóxi)etil)-4-metil-piperazina (428 mg, 1,35 mmol), Bis(pinacolato)diboro (375 mg, 1,48 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (63 mg, 77 µmol), e acetato de potαssio (410 mg, 4,18 mmol). Acrescentou-se DME (10 mL) e o tubo foi vedado. O tubo foi evacuado/reenchido com N_2 (5 ciclos) e submetido a microondas a 100ºC durante 30 minutos. Acrescentou-se mais $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (63 mg, 77 µmol) e a reaηão foi submetida a microondas a 100ºC durante 60 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, concentrou-se e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (gel de sílica, MeOH a 1% to 2% em $CHCl_3$) resultando no produto em forma de um óleo escuro (354 mg, 72%).

[0395]Síntese do Composto 137, KX2-394



[0396]Um tubo de reação de microondas de 10 mL com um fecho de septo foi carregado com 1-(2-(3-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil - 1,3,2 - dioxaborolan-2-il)fenóxi)etil)-4-metil-piperazina (340 mg, 0,93 mmol), 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-(3-

fluorbenzil)acetamida (201 mg, 0,62 mmol), e FibreCat 1007 (125 mg, 0,06 mmol). Acrescentou-se etanol (3 mL) e em seguida solução aquosa de carbonato de potássio (1,00 mL, 1,0M, 1,00 mmol). O tubo foi vedado e aquecido em condições de microondas a 150ºC durante 10 minutos. Resfriou-se a reação, filtrou-se e concentrou-se para se remover a maior parte do etanol. O resíduo foi então absorvido em 10 mL de acetato de etila e lavado sucessivamente com água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com $MgSO_4$, filtrada, e concentrada. O material foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, $CHCl_3$/MeOH a 98:2 até $CHCl_3$/MeOH a 90:10) obtendo-se ALB 30352-2 em forma de uma goma de cor bege (28 mg, 9%): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (br s, 1H), 7,78—7,94 (m, 2H), 7,20-7,40 (m, 3H), 6,88-7,06 (m, 3H), 6,70-6,85 (m, 2H), 4,47 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,83 (s, 2h), 2,85 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,41-2,77 (m, 8H), 2,34 (s, 3H); HPLC (Método A) > 99 % (AUC), t_R =3,778 minutos.; APCI EM m/z 481 $[M + H]^+$.

[0397]Exemplo 2: Inibição de Crescimento Celular

[0398]A concentração de medicamento necessária para bloquear o crescimento celular líquido de 50% em relação à amostra de controle é medida como GI_{50}. Os valores de GI_{50} para diversos dos compostos da invenção foram testados conforme descrito no presente documento.

[0399]A linhagem de células HT29 é uma linhagem de células de carcinoma humano do cólon humano NCI. As células HT-29 foram obtidas de ATCC na passagem 125 e foram usadas para estudos de inibição entre as passagens 126-151. As células HT29 foram rotineiramente cultivadas em um meio 5A de McCoy suplementado com Soro Fetal Bovino (a 1,5% v/v) e L-glutamina (2 mM).

[0400]A c-Src 3T3 é uma linhagem de células normais NIH 3T3 de fibroblastos murinos que foi transfectada com um mutante de onto de c-Src humana em que a tirosina 527 foi convertida em uma fenilalanina. Esta mutação resulta em c-Src “constitutivamente ativa” pois a fosforilação na tirosina 527 resulta em auto-inibição de Src

por fazer com que ela se dobre de volta no seu próprio domínio SH2. Com uma Phe ali, esta fosforilação não pode ocorrer e, portanto a auto-inibição não pode ocorrer. Portanto, o mutante Src sempre totalmente ativo converte então os fibroblastos murinos normais em células tumorais em rápido crescimento. Como a Src hiperativa é o principal fator que aciona o crescimento nestas células (especialmente quando cultivadas em condições séricas de baixo crescimento), pensa-se que os compostos ativos no bloqueio deste crescimento funcionem por bloqueio da sinalização de Src (como um inibidor direto de Src quinase ou como um inibidor que age em algum outro lugar na cascata de sinalização de Src). As células foram rotineiramente cultivadas em DMEM suplementado com Soro Fetal Bovino (2,0 % v/v), L-glutamina (2 mM) e Piruvato de Sódio (1 mM).

[0401]No Ensaio BrdU para a inibição de crescimento celular, a quantificação de proliferação celular foi baseada na medição da incorporação de BrdU durante a síntese de DNA. O kit do ensaio BrdU ELISA de Proliferação Celular (colorimétrico) foi obtido de Roche Applied Science e conduzido conforme as instruções do vendedor.

[0402]A inibição do crescimento foi expressa como um GI_{50} em que GI_{50} é a dose de amostra que inibe 50% do crescimento celular. A inibição de crescimento (GI) é determinada a partir da fórmula $GI = (T_0\text{-}T_n \times 100/T_0\text{-}CON_n)$, em que T_0 é o crescimento BrdU de células sem tratamento no momento “0”, T_n é o crescimento BrdU de células tratadas no dia “n” e CON_n é o crescimento BrdU de controle das células de controle no dia “n”. O valor GI_{50} foi extrapolado e os dados foram lançados em gráfico usando-se o software XL-Fit 4.0.

[0403]As culturas em crescimento ativo foram tripsinizadas e as células foram ressuspensas em 190 µL de meio de cultura apropriado suplementado com 1,05% de FBS em cada poço de uma placa de cultura de 96 poços (1000 células HT-29; 2500 células cSrc 3T3). Para experimentos de placa de cultura de 96 poços, o meio de c-Src 3T3 foi suplementado com tampão HEPES a 10 mM. As células HT-29 foram

semeadas em placas de 96 poços para cultura tecidual padrão e as células c-Src 3T3 foram semeadas em placas de 96 poços revestidas com Poly-D-lisina (BIOCOAT^{TM}). Para se aumentar a difusão de CO_2, placas de 96 poços para c-Src 3T3 foram incubadas com as suas tampas levantadas de ~2 mm usando-se tampas de borracha estéreis.

[0404]Deixou-se que placas de 96 poços semeadas se fixassem de um dia para outro durante 18-24 horas, ou a 37ºC e 5% de CO_2 para HT-29 ou a 37ºC e 10% de CO_2 para c-Src 3T3. Aproximadamente 18-24 horas depois da semeadura, o crescimento inicial de células (T_0) foi determinado para células sem tratamento, usando-se o ensaio de BrdU. As amostras foram reconstituídas em DMSO a 20 mM e foram preparadas diluições intermediárias usando-se DMEM contendo FBS a 10%. As concentrações de ensaio finais foram de 1,5% para FBS e 0,05% para DMSO. As amostras foram acrescentadas como alíquotas de 10 µL em triplicatas e as placas foram incubadas conforme foi descrito acima durante ~72 horas. Foram incluídos controles negativos (veículo) e controles positivos (AZ (KX-328), por exemplo). As placas foram testadas para BrdU e os dados analisados conforme acima para GI_{50}.

[0405]Os resultados são mostrados na Tabela 3. Nesta tabela, os dados são relacionados como % de Crescimento do Controle, de modo tal que um número inferior a uma concentração indicada indica uma potência maior do composto de bloqueio do crescimento da linhagem de células tumorais. Todos os compostos forma inicialmente preparados em forma de soluções de estoque de DMSO a 20 mM e em seguida diluídos em tampão para os ensaios de crescimento tumoral *in vitro*. NG significa que nenhum crescimento além do controle e T significa o número de células nos poços tratados com medicamento foi inferior do que no controle (isto é, a perda celular líquida). NT indica que o teste não foi conduzido. O Composto AZ (KX-328) é um inibidor de tirosina quinase que compete por ATP, conforme descrito em Plé et al, J. Med. Chem, 47:871-887 (2004).

[0406]Conforme se pode ver na Tabela 3, foram obtidos valores de GI_{50} para uma série dos compostos em outras linhagens de células. Estes valores de GI_{50} foram determinados usando-se ensaios de inibição de crescimento tumoral padrão, similares ao descrito em detalhes para a linhagem de células HT29 acima, e para as seguintes linhagens de células: linhagens KM12 de células tumorais do cólon, linhagem H460 de células de câncer do pulmão a linhagem A549 de células de câncer do pulmão (todas são linhagens de células tumorais padrão NCI).

TABELA 3

		HT-29 Crescimento, % de Contrôle Média, n = 3				c-Src 3T3 Crescimento, % de Contrôle Média, n = 3		
KX #	CM PD	5 μM	500 nM	50 nM	GI_{50}	10 μM	1,0 μM	100 nM
KX-328	AZ	T	10,0	73,0	99nM(C-Src 3T3), 794 nM(HT29)	T	T	13,0
KX1-136	1	T	T	83,1	53 nM (c-Src 3T3), 484 nM(HT29) 105 nM(KM12) 280 nM(H460) 330 nM(A549)	T	T	46,3
KX1-305	2	T	T	107,7	349 nM(C-Src 3T3), 877 nM(HT29), 410 nM(KM12) 890 nM(H460) 1,03 nM(A549)	T	T	35,0

KX1-307	4	39,4	93,8	85,9		4,2	45,3	65,7
KX1-308	5	32,3	76,1	87,9		67,1	77,7	94,5
KX1-312	9	33,7	67,6	93,7		12,1	94,5	98,5
KX1-306	3	T	T	124,4		T	T	47,0
KX1-313	10	T	T	80,2		T	T	91,6
KX1-319	16	T	T	101,2		T	T	88,2
KX1-309	6	T	T	29,5		T	T	T
KX1-310	7	T	T	93,3		T	T	101,8
KX1-311	8	T	T	60,4		T	T	81,3
KX1-327	24	T	T	31,6	>200 nM(c-Src 3T3), 680 nM(HT29)	T	T	81,3
KX1-316	13	T	45,1	77,8	>200 nM (c-Src 3T3)	T	T	88,2
KX1-315	12	T	50,3	66,0		T	88,1	89,3
KX1-314	11	14,4	83,7	53,21		39,3	88,4	93,6
KX1-317	14	T	64,0	83,5		T	85,6	94,2
KX1-318	15	T	93,2	164,7		T	71,0	91,4
KX1-320	17	86,2	132,0	111,2		73,1	86,5	90,4
KX1-321	18	23,7	118,1	127,2		55,8	96,2	95,5
KX1-322	19	T	87,2	114,1	3.730 nM (Src 3T3)	T	T	94,6
KX1-323	20	60,8	106,9	105,6		93,2	97,3	96,6
KX1-324	21	NG	95,7	91,0		T	90,0	96,0
KX1-325	22	T	T	85,0	207 nM(c-Src 3T3), 216 nM(HT29)	T	54,2	97,6
KX1-326	23	43,7	73,2	65,4		55,7	87,3	92,2
KX1-329	25	T	T	101	269 nM(c-Src 3T3), 336 nM(HT29)	T	T	96,0
KX1-357	26	NT	NT	NT		9,0	95,4	101,3

KX1-358	27	NT	NT	NT		82,7	91,4	92,2
KX2-359	28	T	T	T	34 nM(c-Src 3T3), 45 nM(HT29)	T	T	T
KX2-360	54	T	T	91		T	T	106,0
KX2-361	76	T	T	T	11 nM(c-Src 3T3), 10 nM(HT29)	T	T	T
KX2-362	78	T	T	86	56 nM(c-Src 3T3), 56 nM(HT29)	T	T	101
KX2-363	79	T	67	92		100	70	92
KX2-364	82	T	80	105		T	81	92
KX2-365	40	T	T	88	133 nM(c-Src 3T3), 93 nM(HT29)	T	T	88
KX2-366	75	T	54	89		T	83	103
KX2-367	41	T	6	64		T	T	102
KX2-368, ligei-ramente insolúvel	29	T	70	107		27	101	99
KX2-369	55	T	72	87		T	101	100
KX2-370	77	81	93	112		106	105	104
KX2-371	81	16	33	98		16	72	75
KX2-372	80	T	T	T	58 nM(c-Src 3T3), 67 nM(HT-29)	T	T	T
KX2-373	72	T	T	64	96 nM(c-Src 3T3), 639 nM(HT-29)	T	T	97
KX2-374	115	T	57	74		T	84	110
KX2-375	36	T	T	99	206 nM(c-Src 3T3),	T	T	T

					354 nM(HT-29)			
K2-376	74	T	93	96	>1.600 nM(c-Src 3T3), >400 nM (HT-29)	T	T	T
KX2-377	38	T	T	T	118 nM(c-Src 3T3), 111 nM(HT-29)	T	T	T
KX2-378	31	T	61	88		48	107	122
KX2-379	70	T	88	89		T	104	106
KX2-380	30	T	50	100		T	119	124
KX2-381	33	T	T	58	914 nM(c-Src 3T3), 375 nM(HT-29)	T	T	116
KX2-382	68	50	97	80		103	114	117
KX2-383	116				327 nM(c-Src 3T3), 248 nM(HT-29)			
KX2-384	64				1.430 nM(C-Src 3T3), inativo (HT-29)			
KX2-385	83				232 nM(c-Src 3T3)			
KX2-386	37				897 nM(c-Src 3T3), inativo (HT-29)			
KX2-387	38				Inativo (c-Src 3T3), 1.860 nM(HT-29)			
Kx2-388	66				>1.600 nM(c-Src 3T3), 960 nM(HT-29)			
KX2-389	60				Inativo (c-Src 3T3), Inativo (HT-29)			

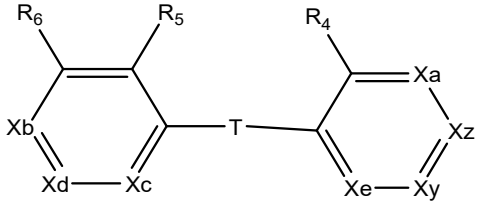
KX1-329 N-óxido	135				Inativo (c-Src 3T3), Inativo (HT-29)			
KX2-390	114				797 nM(c-Src 3T3), 868 nM(HT-29)			
KX2-391	133				13 nM(c-Src 3T3), 23 nM(HT-29)			
KX2-392	134				13 nM(c-Src 3T3), 21 nM(HT-29)			
KX2-393	136				24 nM(c-Src 3T3), 52 nM(HT-29)			
KX2-394	137				13 nM(c-Src 3T3), 26 nM(HT-29)			
NG = Nenhum crescimento, inibição total do crescimento; T = Efeito Citotóxico sobre as células, crescimento negativo; NT = Não testado								

[0407]Outras Modalidades

[0408]Embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com a descrição detalhada da mesma a descrição acima se destina a ilustrar e não a limitar o âmbito da invenção, que é definida pelo âmbito das reivindicações apensas. Outros aspectos, vantagens e modificações incidem no âmbito das reivindicações que seguem. Deve ficar subentendido pelos versados na técnica que diversas alterações na forma e nos detalhes podem ser introduzidas sem que haja desvio do âmbito da invenção abrangida pelas reivindicações apensas.

REIVINDICAÇÕES

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



(Fórmula I),

ou um sal do mesmo, em que:

T é ausente;

X_y é CZ, CY, N, ou N-O;

X_z é CZ;

Y é selecionado de hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6) inferior, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6, O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6) inferior-arila e O-benzila;

X_a é CR_a, N ou N-O;

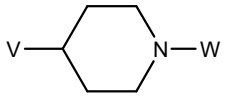
X_b é CR_b, N ou N-O;

X_c é CR_c, N ou N-O;

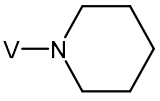
X_d é CR_d, N ou N-O;

X_e é CR_e;

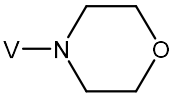
R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_4, R_5 e R_6 são, independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6, O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6) inferior-arila, O-benzila, OH-alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, aluila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6-O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6) inferior, COOH, COO-alquila (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6) inferior, SO_2H, SO_2-alquila (C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6) inferior,



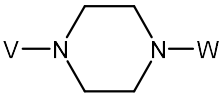
,



,



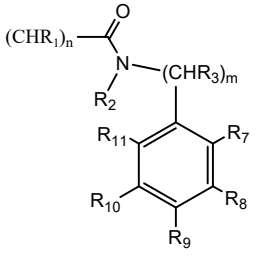
ou

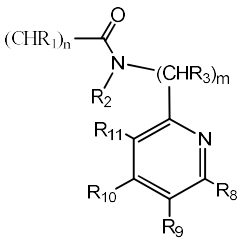


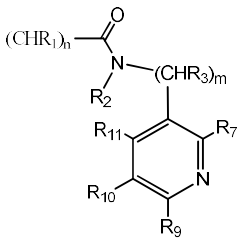
, em que W é H, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6 ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6-arila; e

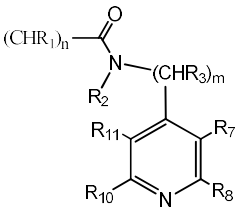
V é uma ligação, -CH_2-, - CH_2CH_2-, - $CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou -$OCH_2CH_2CH_2$-; e

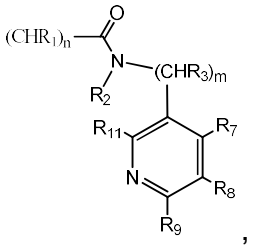
Z é:

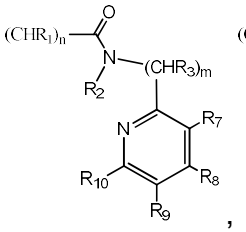


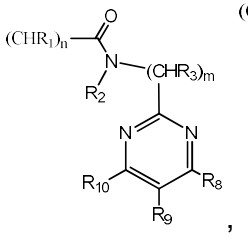
,


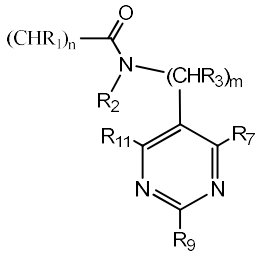
,


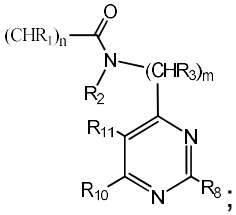
,


,


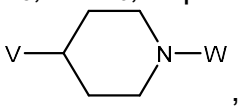
,


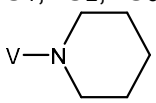
,


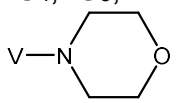
,


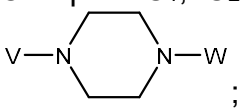
, ou


;

R_7, R_8, R_9, R_{10} e R_{11} são, independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, O-alquila(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6) inferior-arila, O-benzila, OH-alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6-O-alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, 

,


,


, ou


;

R_1, R_2 e R_3 são, independentemente, H ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6;

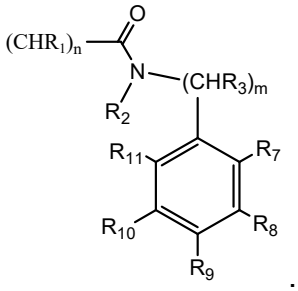
n é 1 ou 2; e

m é 1 ou 2;

em que pelo menos um de X_a, X_b, X_c e X_d é N.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X_y é CY.

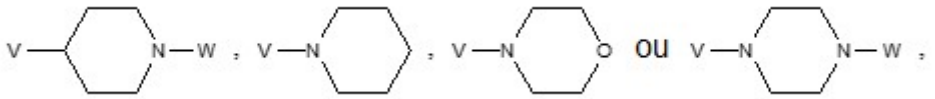
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y é hidrogênio.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z é 

.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é hidrogênio.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é 

, em que W é H, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ou C_6-arila; e V é uma ligação, -CH_2-, - CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2- ou -$OCH_2CH_2CH_2$-.

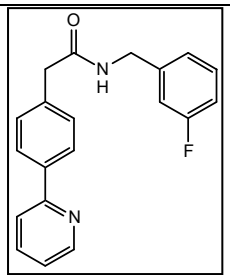
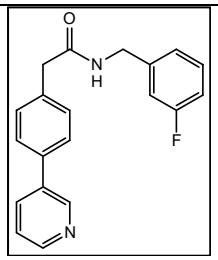
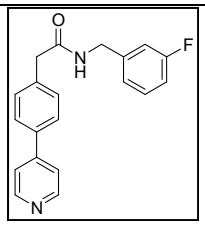
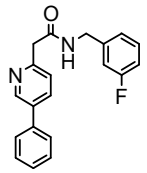
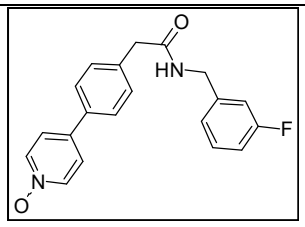
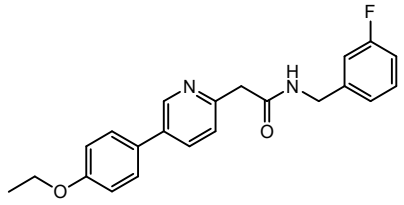
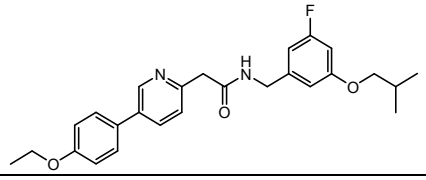
8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que V é uma ligação.

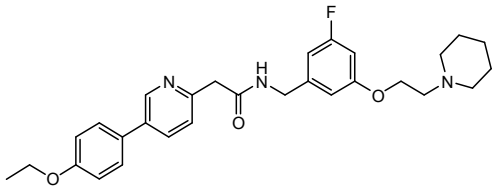
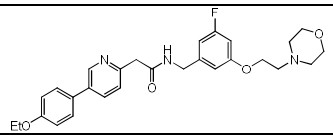
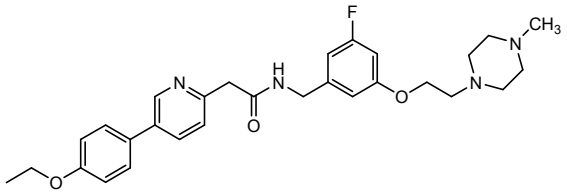
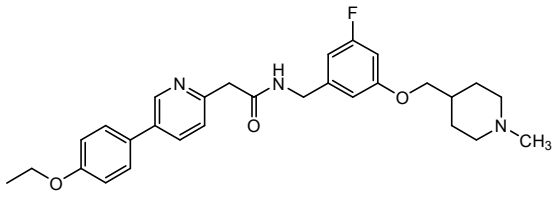
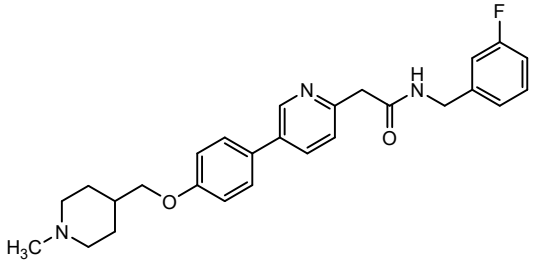
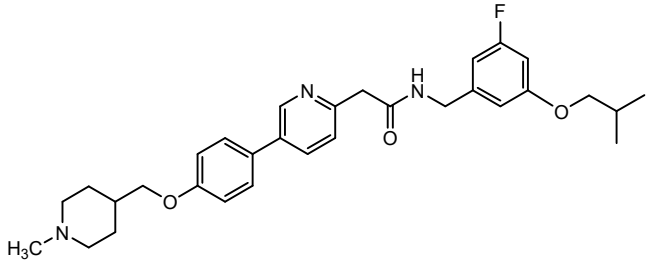
9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X_a é N e cada um de X_b, X_c e X_d é CR.

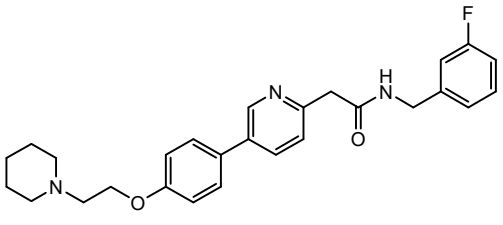
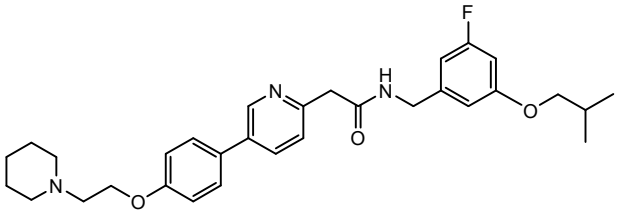
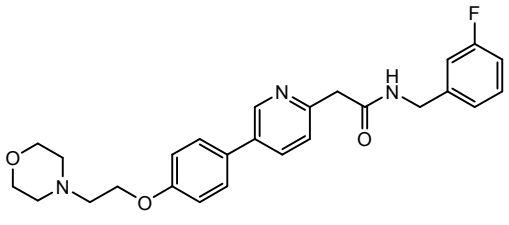
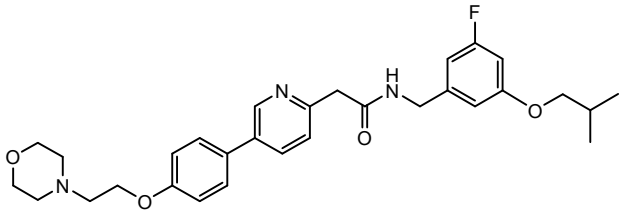
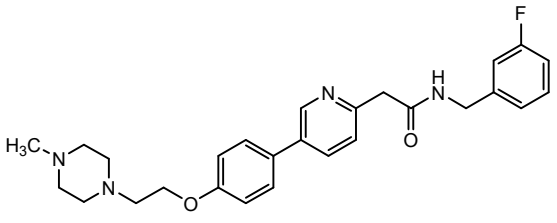
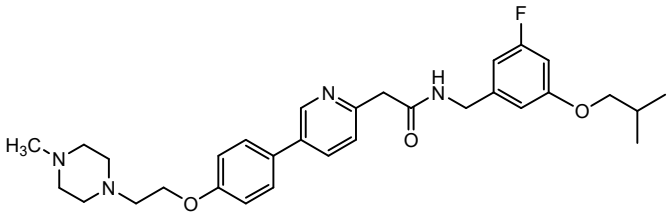
10. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto, conforme definido na reivindicação 1, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

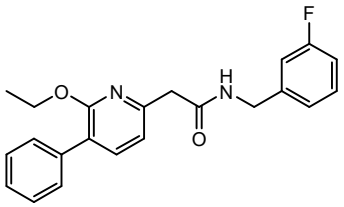
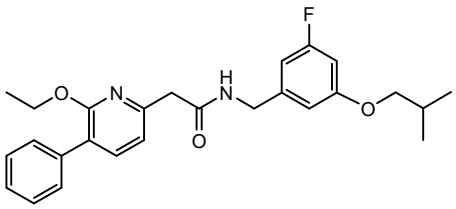
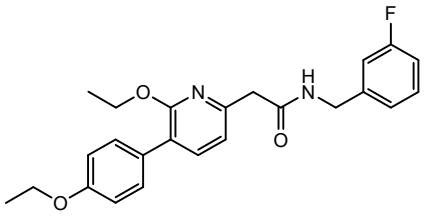
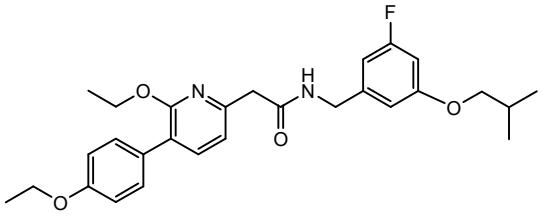
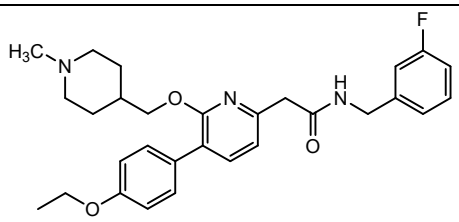
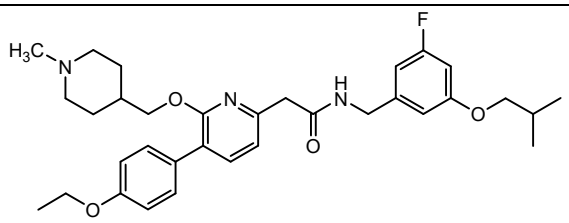
11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de o composto é:

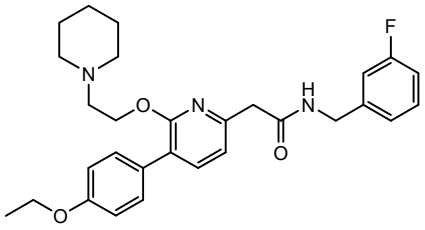
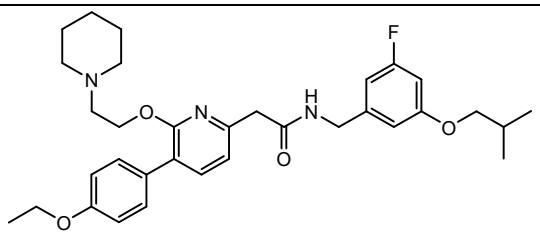
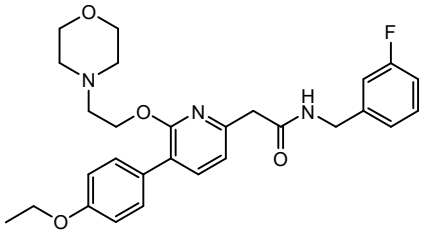
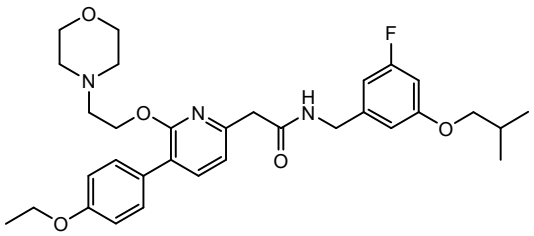
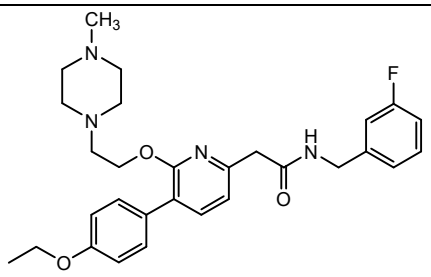
Número do Composto	Composto

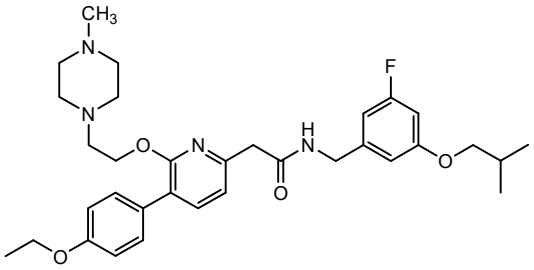
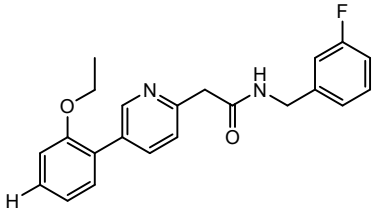
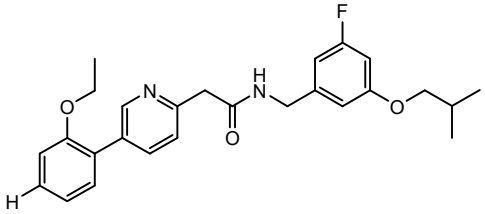
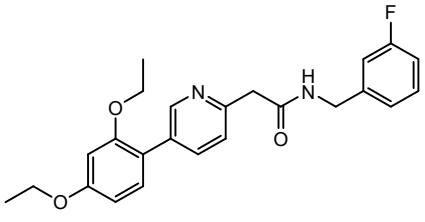
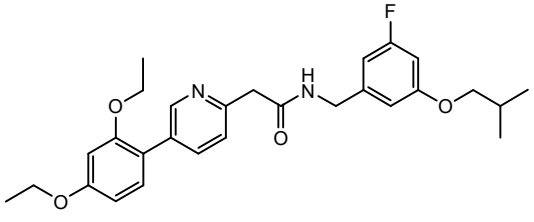
12	
13	
24	
25	
26	
28	
29	

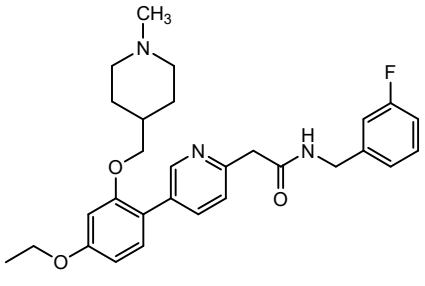
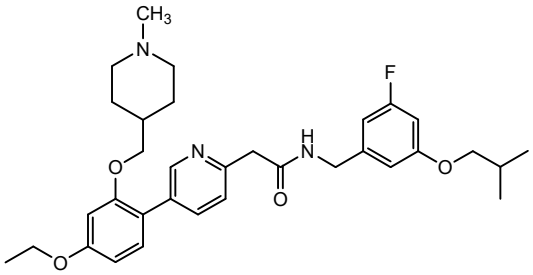
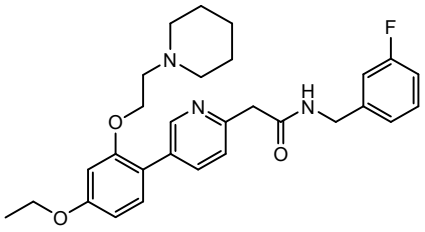
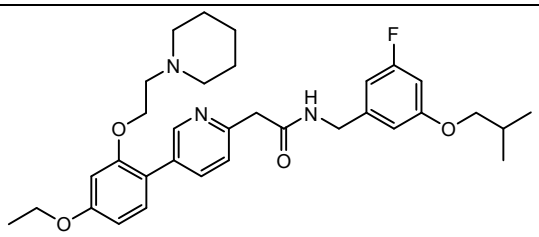
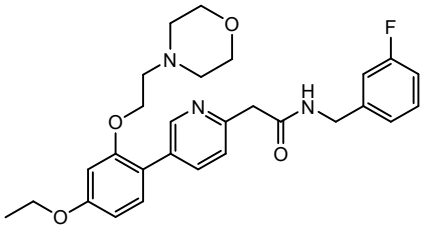
30	
31	
32	
33	
34	
35	

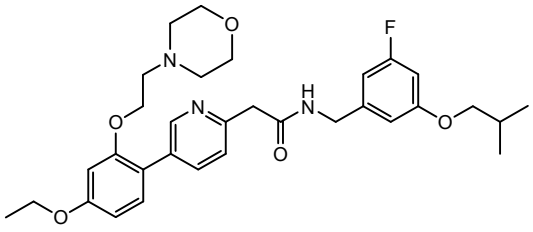
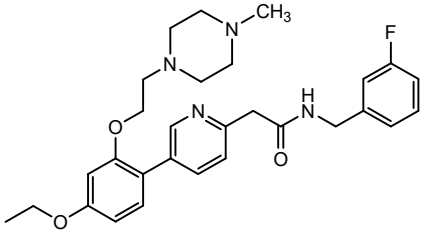
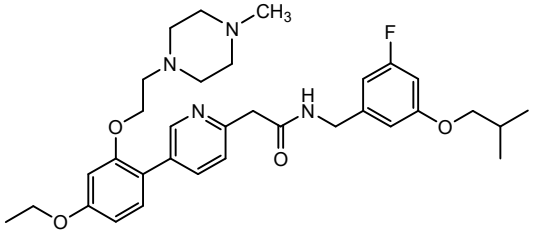
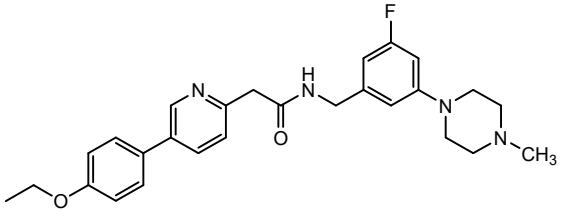
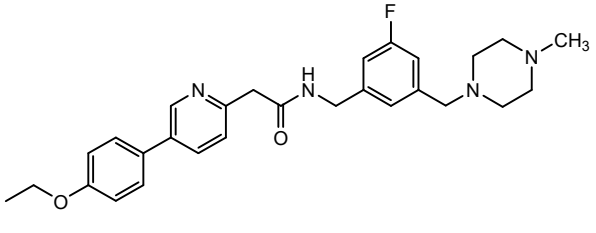
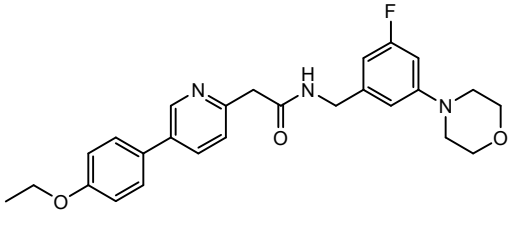
36	
37	
38	
39	
40	
41	

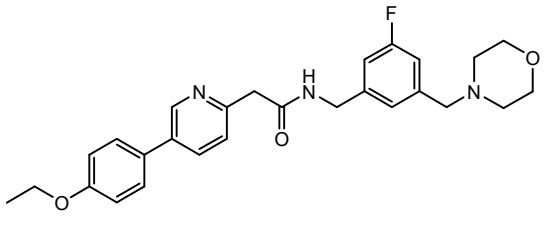
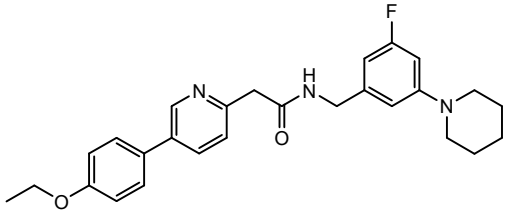
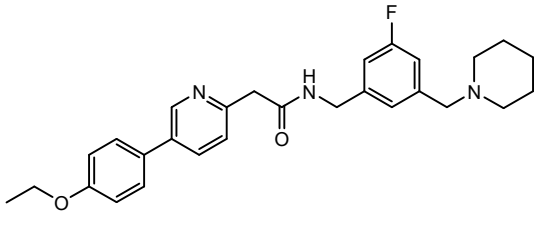
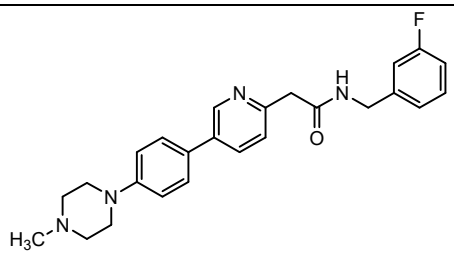
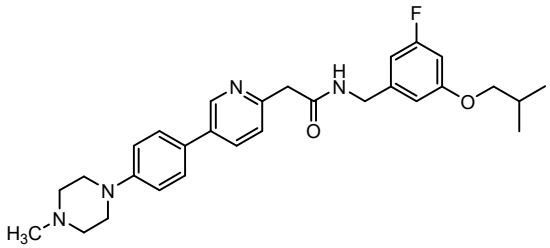
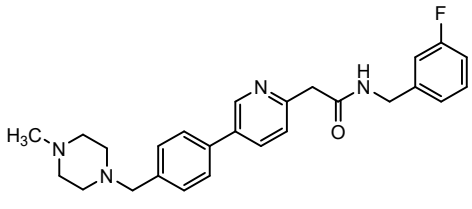
42	
43	
44	
45	
46	
47	

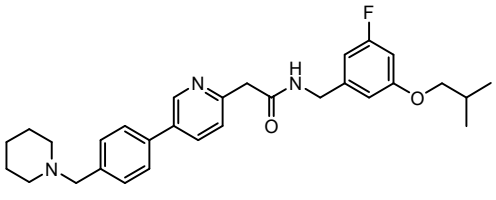
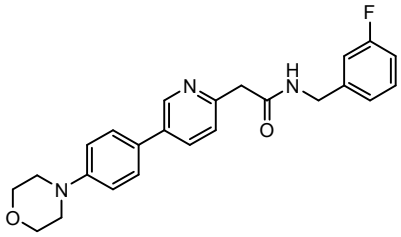
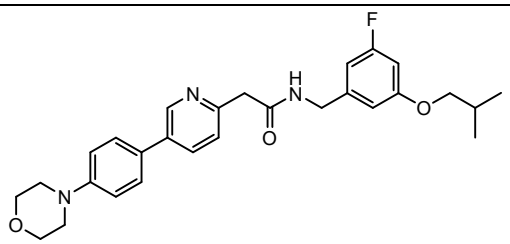
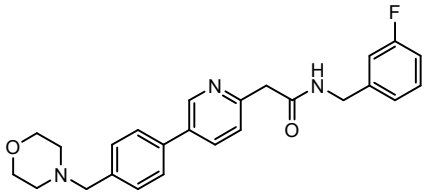
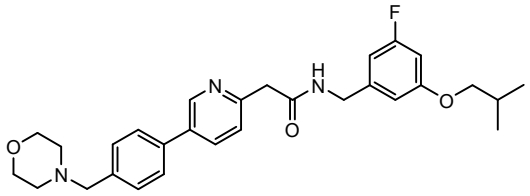
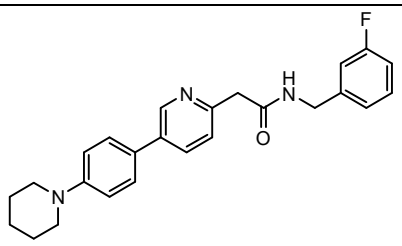
48	
49	
50	
51	
52	

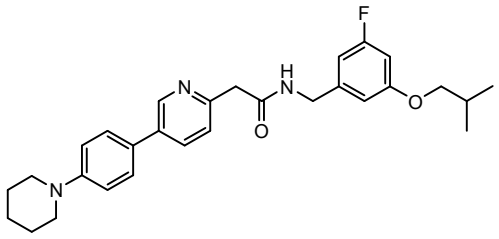
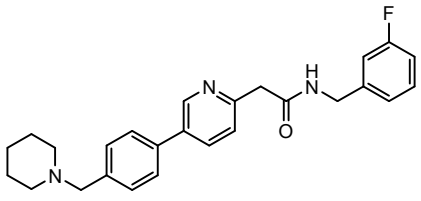
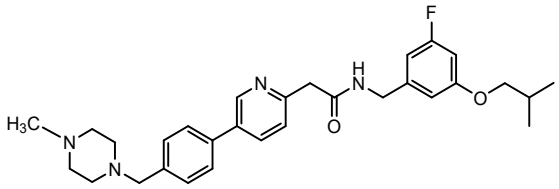
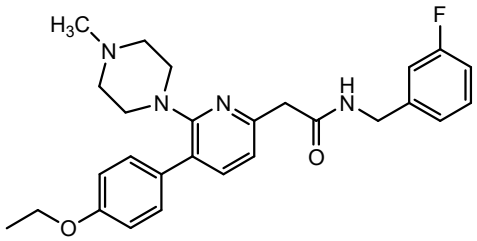
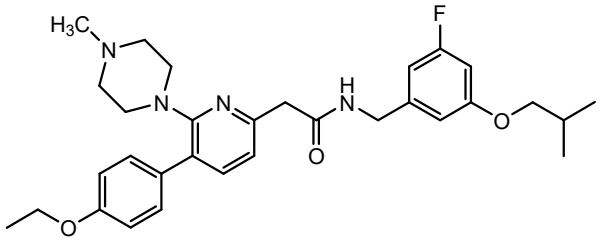
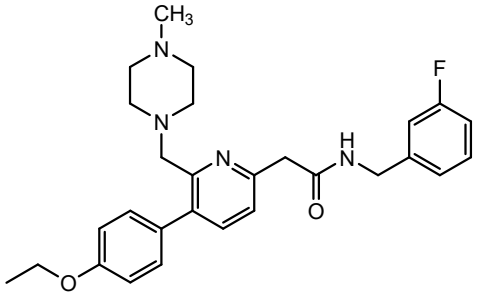
53	
54	
55	
56	
57	

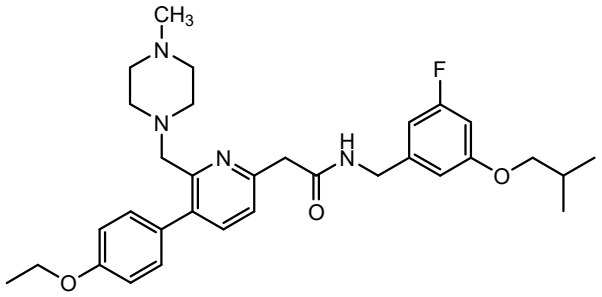
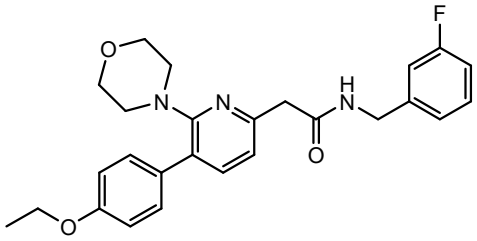
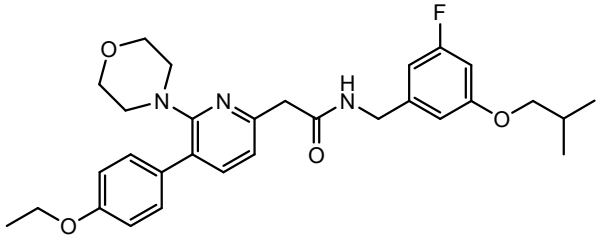
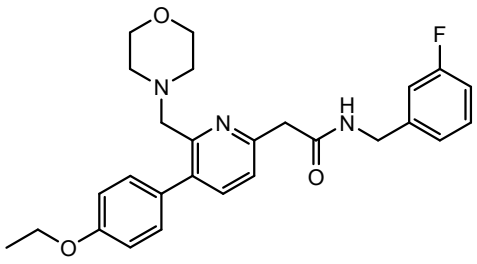
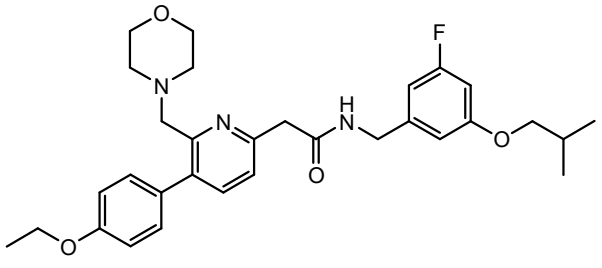
58	
59	
60	
61	
62	

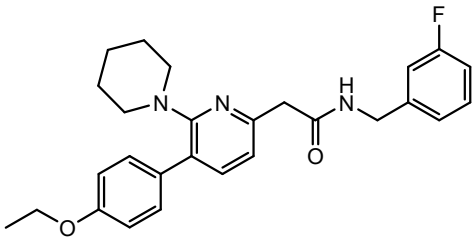
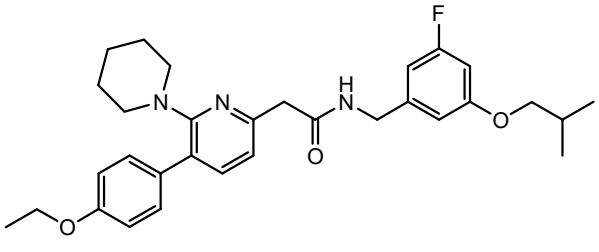
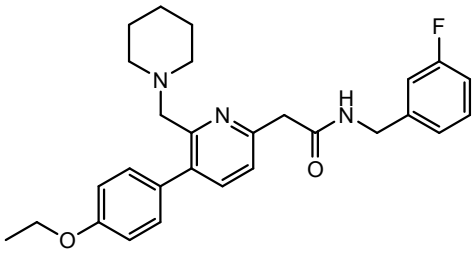
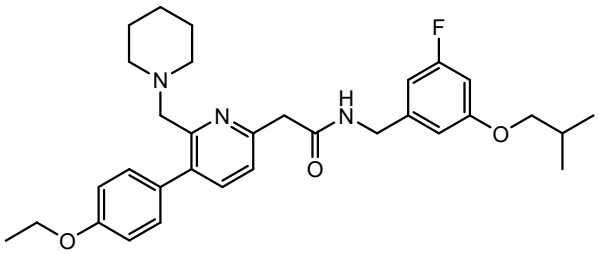
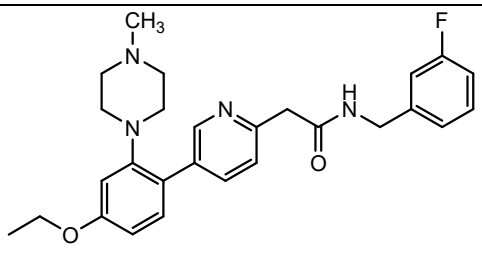
63	
64	
65	
66	
67	
68	

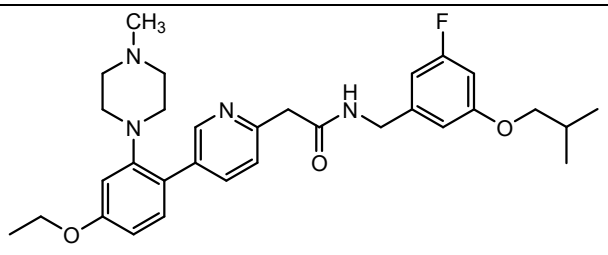
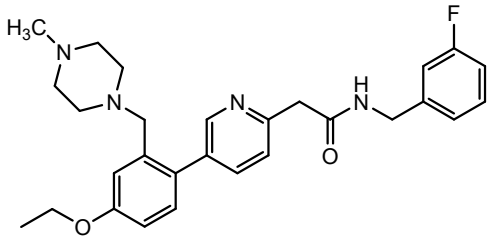
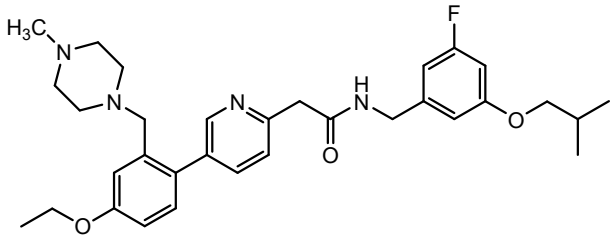
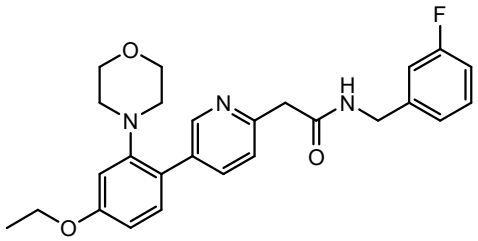
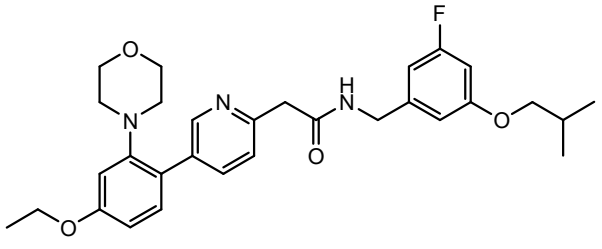
69	
70	
71	
72	
73	
74	

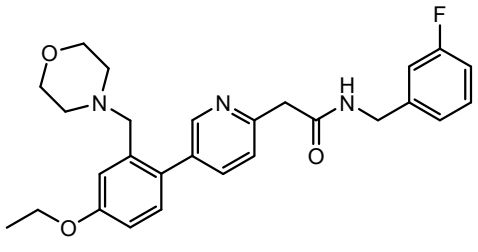
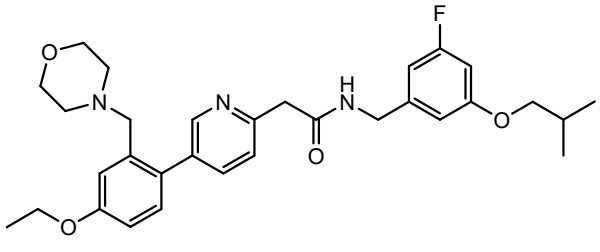
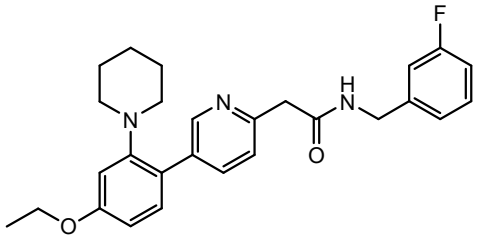
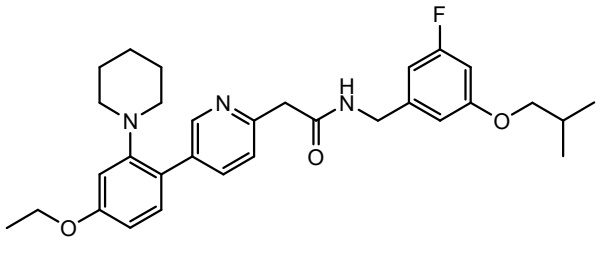
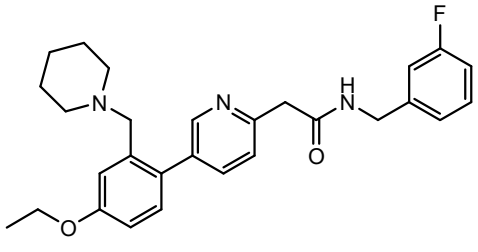
75	
76	
77	
78	
79	
80	

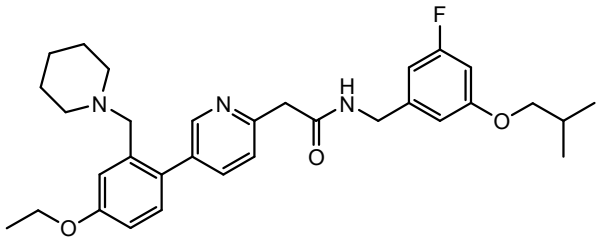
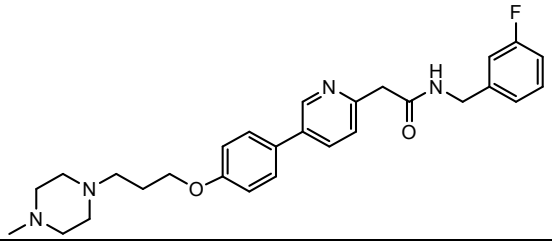
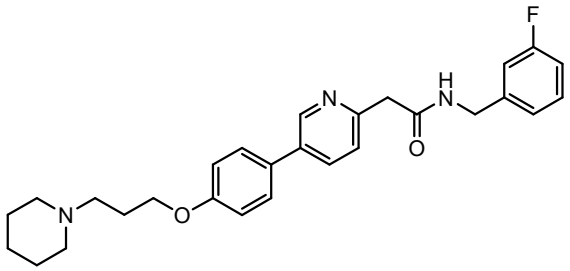
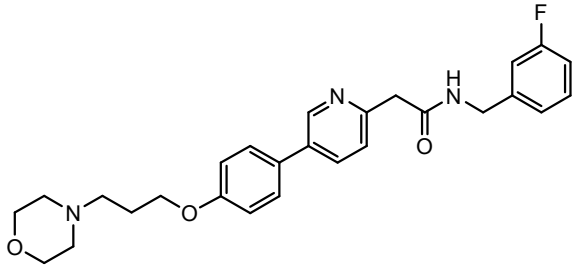
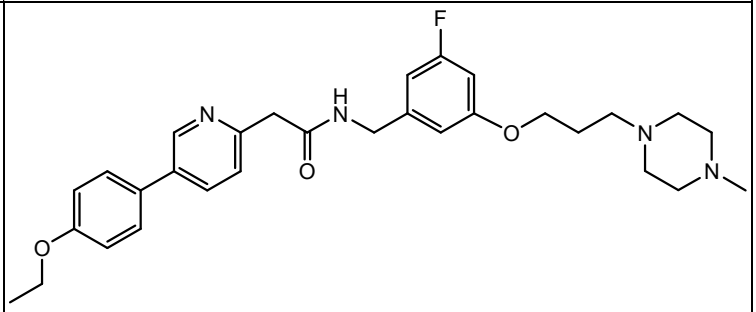
81	
82	
83	
84	
85	
86	

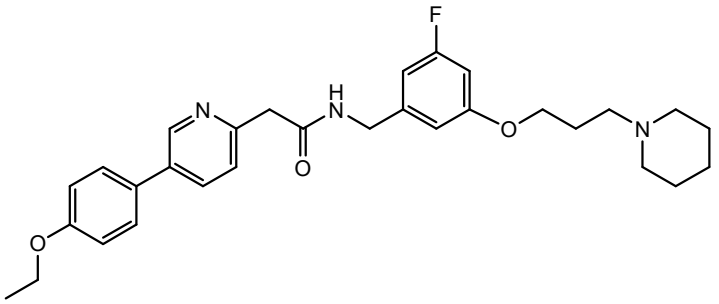
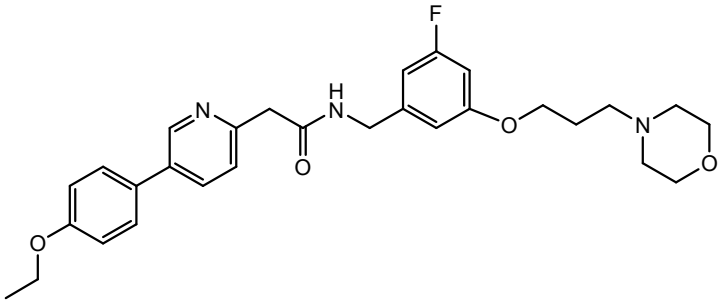
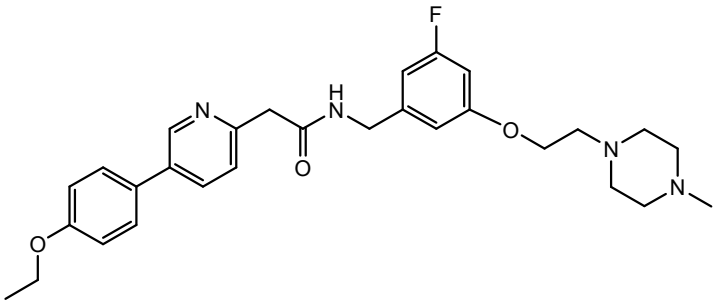
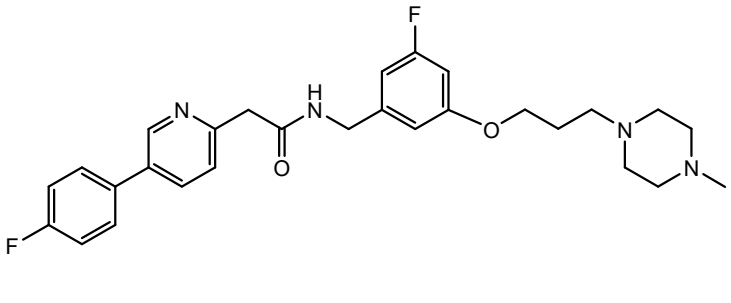
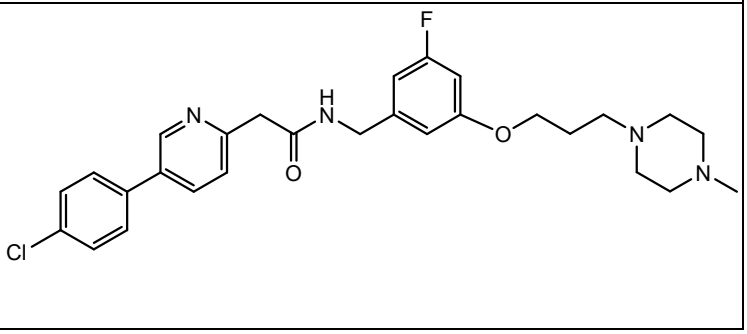
87	
88	
89	
90	
91	

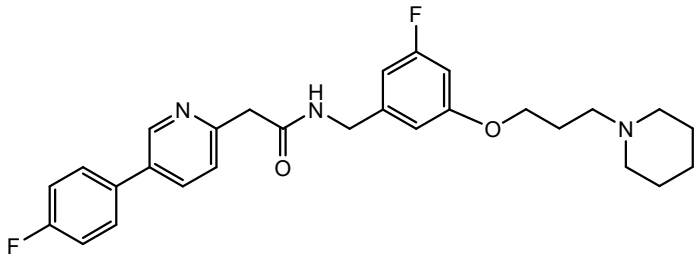
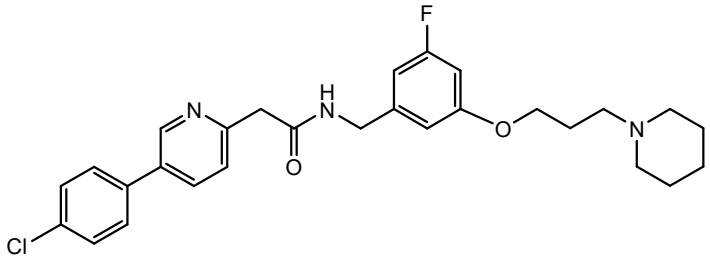
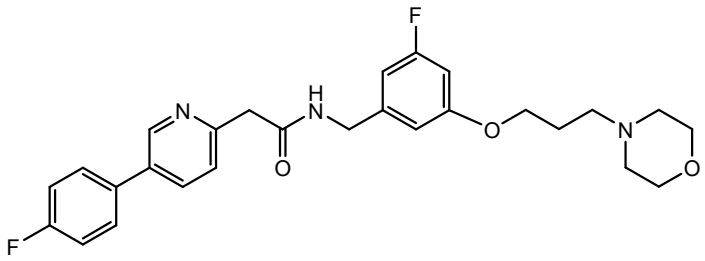
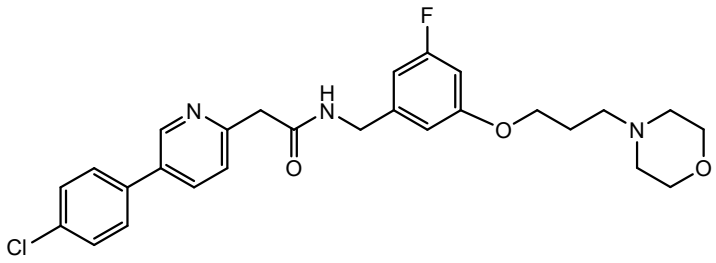
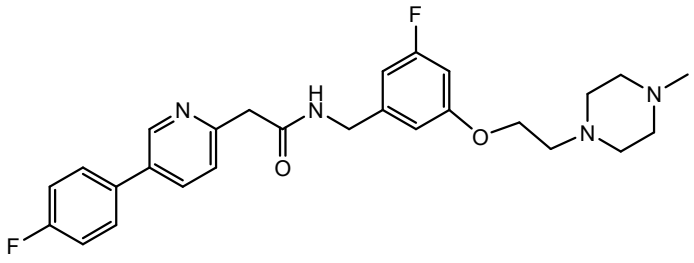
92	
93	
94	
95	
96	

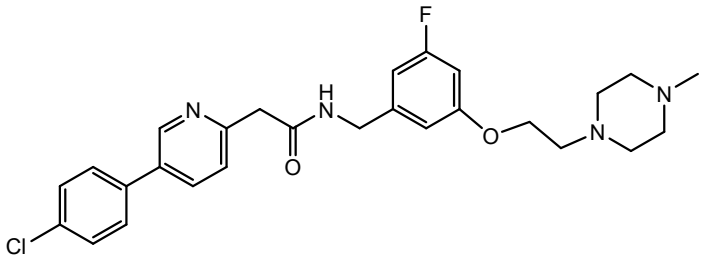
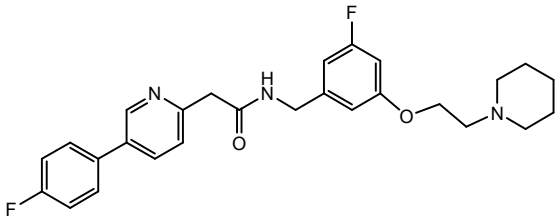
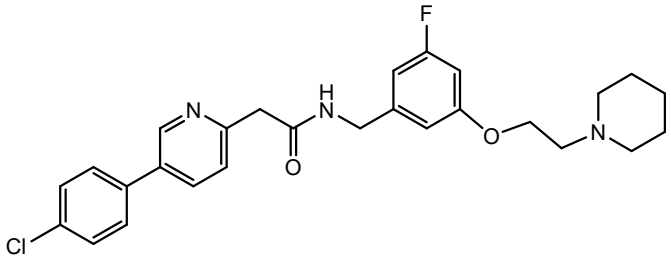
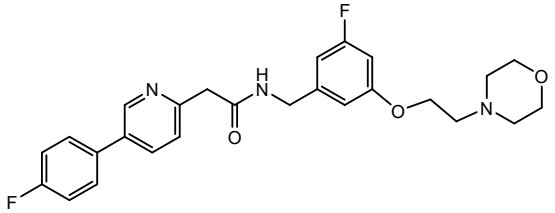
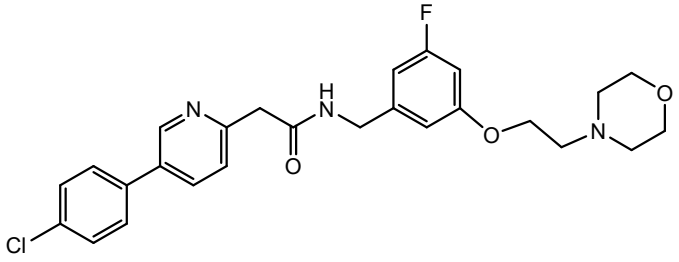
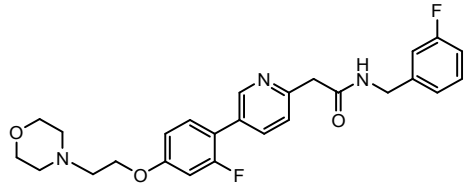
97	
98	
99	
100	
101	

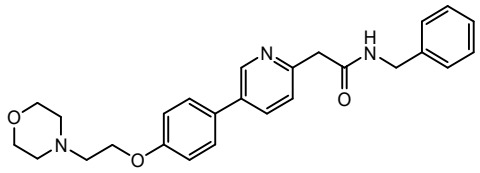
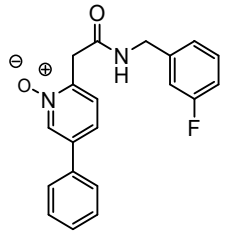
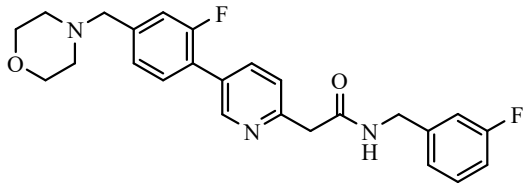
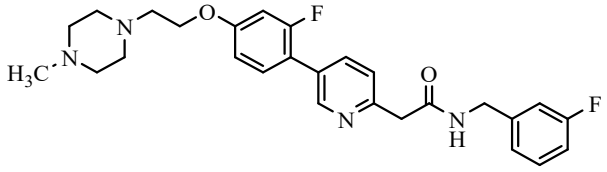
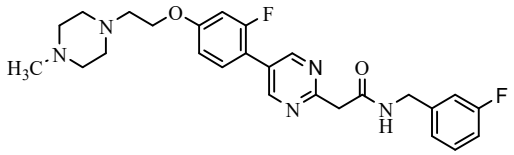
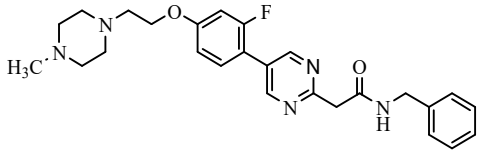
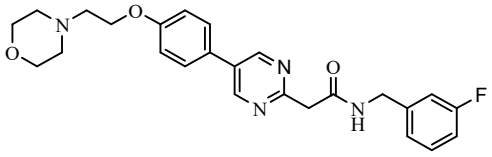
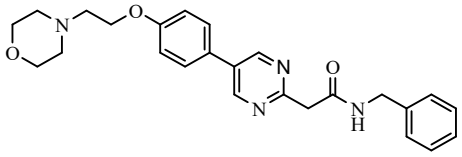
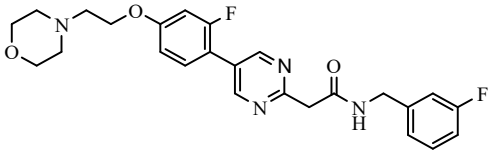
102	
103	
104	
105	
106	

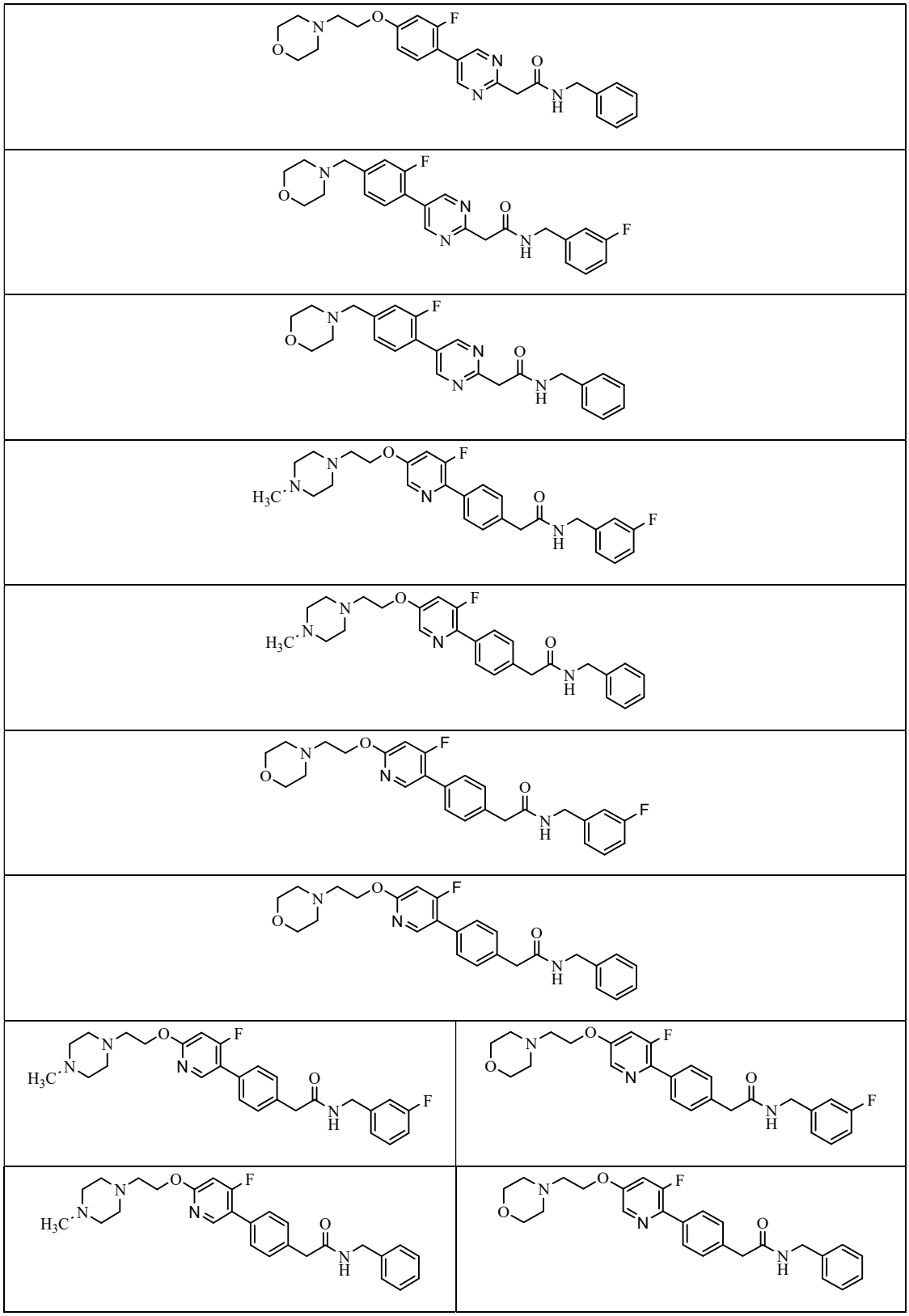
107	
114	
115	
116	
117	

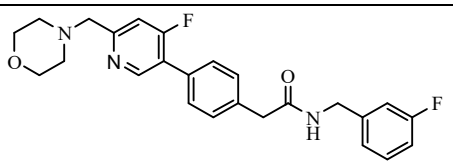
118	
119	
120	
121	
122	

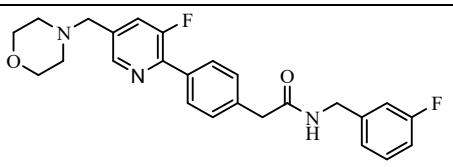
123	
124	
125	
126	
127	

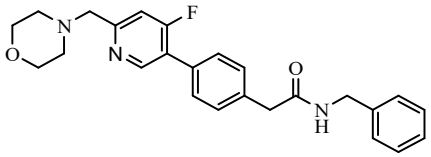
128	
129	
130	
131	
132	
133	

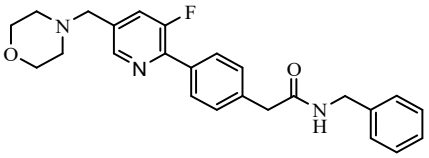
134	
135	
136	
137	
	
	
	
	
	

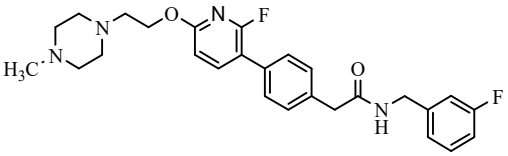


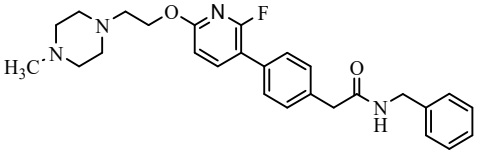


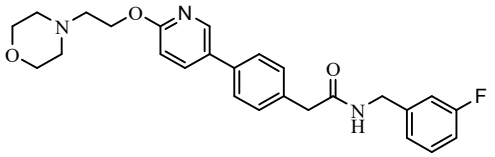


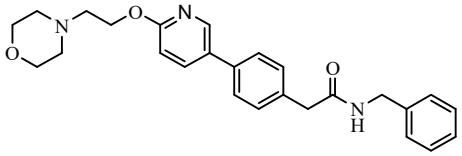


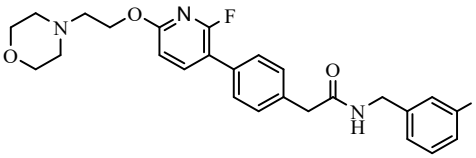


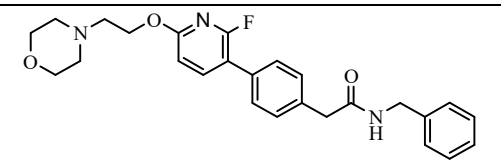


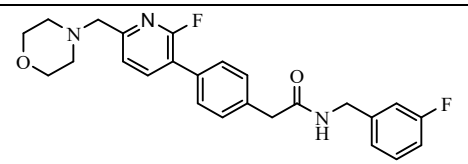




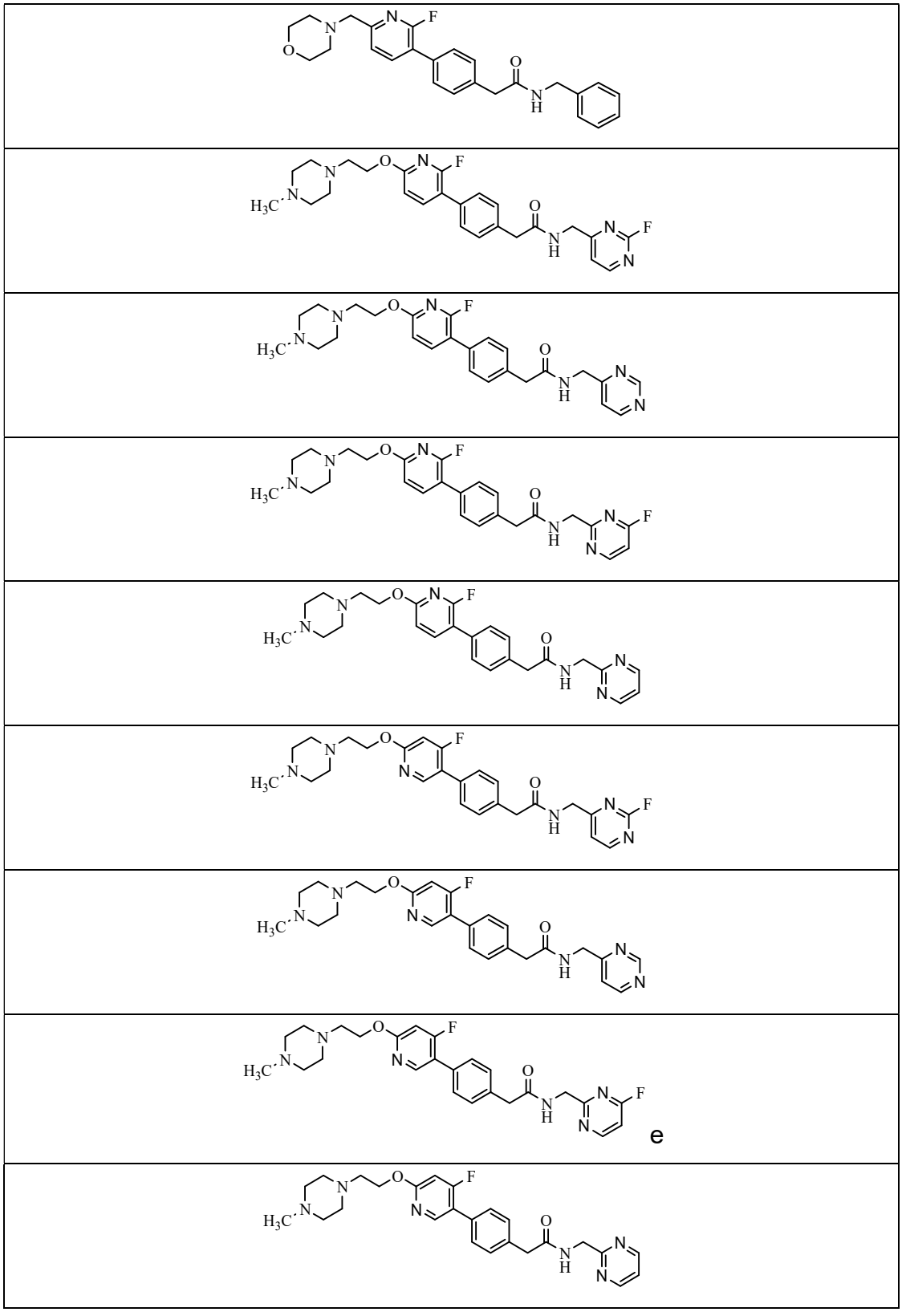








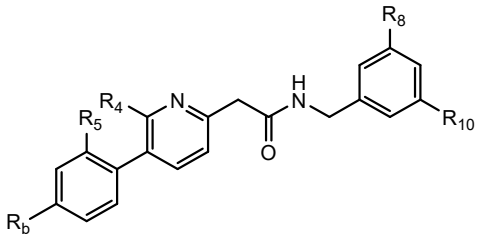
Petição 870200115848, de 14/09/2020, pág. 176/192



e

ou um sal do mesmo.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é um composto de acordo com a Fórmula II:



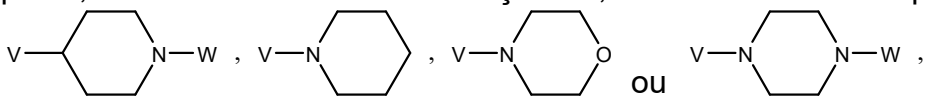
(Fórmula II),

ou um sal do mesmo, em que:

R_b, R_4, R_5, R_8 e R_{10} são como definidos na reivindicação 1.

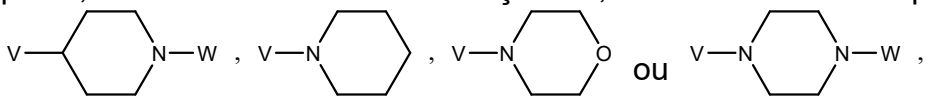
13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_8 é hidrogênio, F, Cl, Br ou I.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é  ou ,

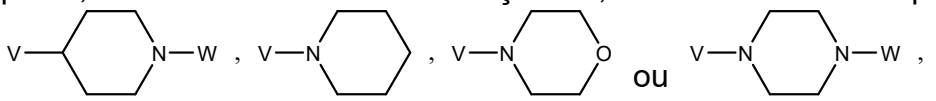
em que W é H, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6-arila; e V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é hidrogênio, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, F, Cl, Br ou I.

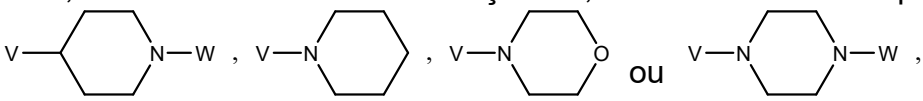
17. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 é  ou ,

em que W é H, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6-arila; e V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$.

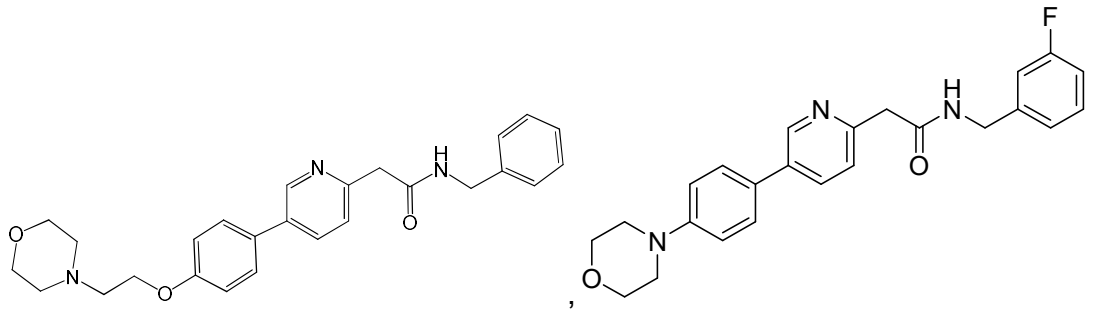
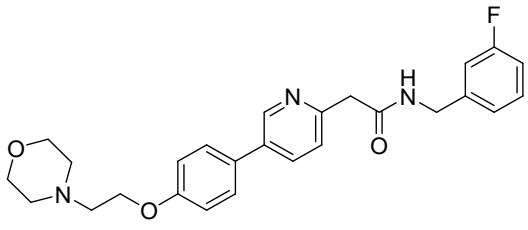
18. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_5 é hidrogênio, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, F, Cl, Br ou I.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_5 é  , em que W é H, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6-arila; e V é uma ligação $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$.

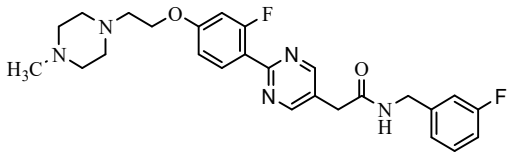
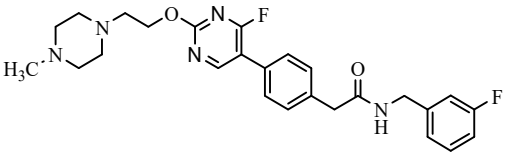
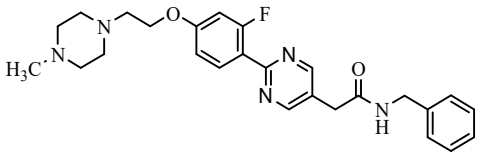
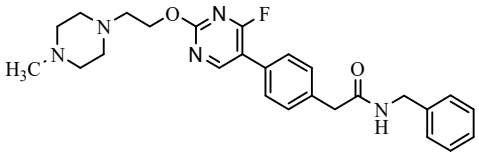
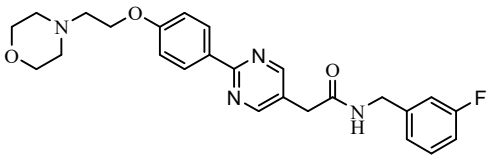
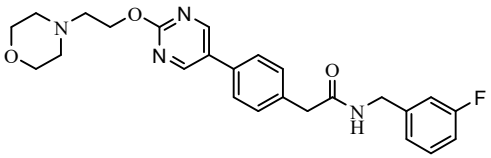
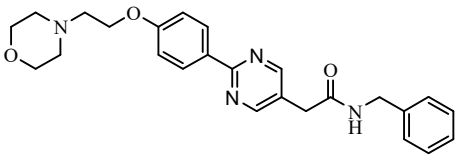
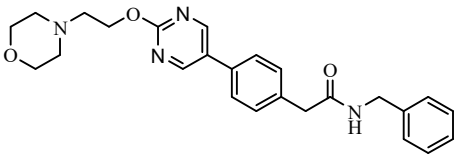
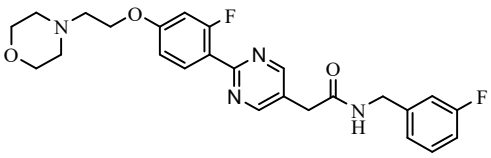
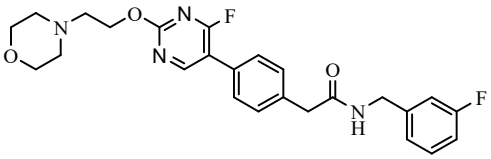
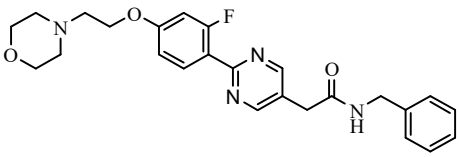
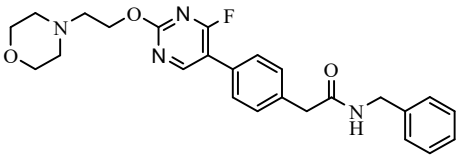
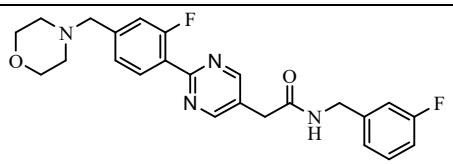
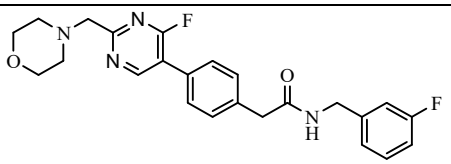
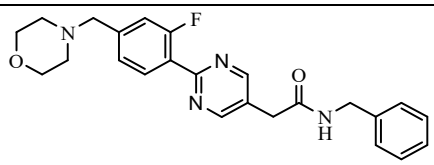
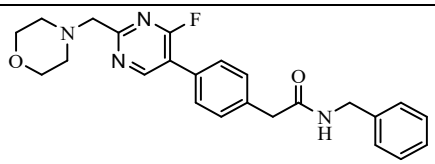
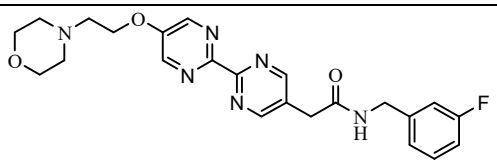
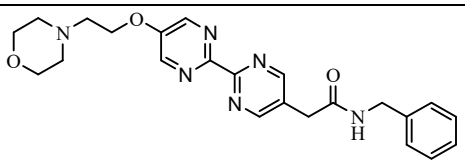
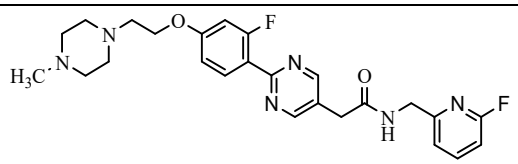
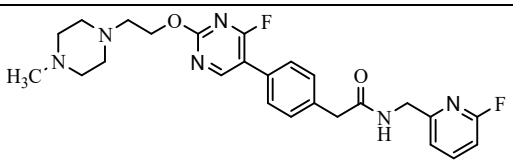
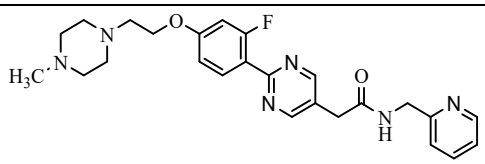
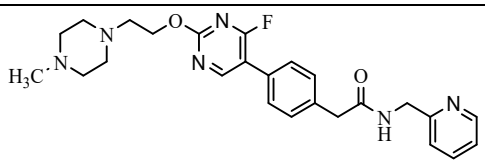
20. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_{10} é hidrogênio, alcóxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, F, Cl, Br ou I.

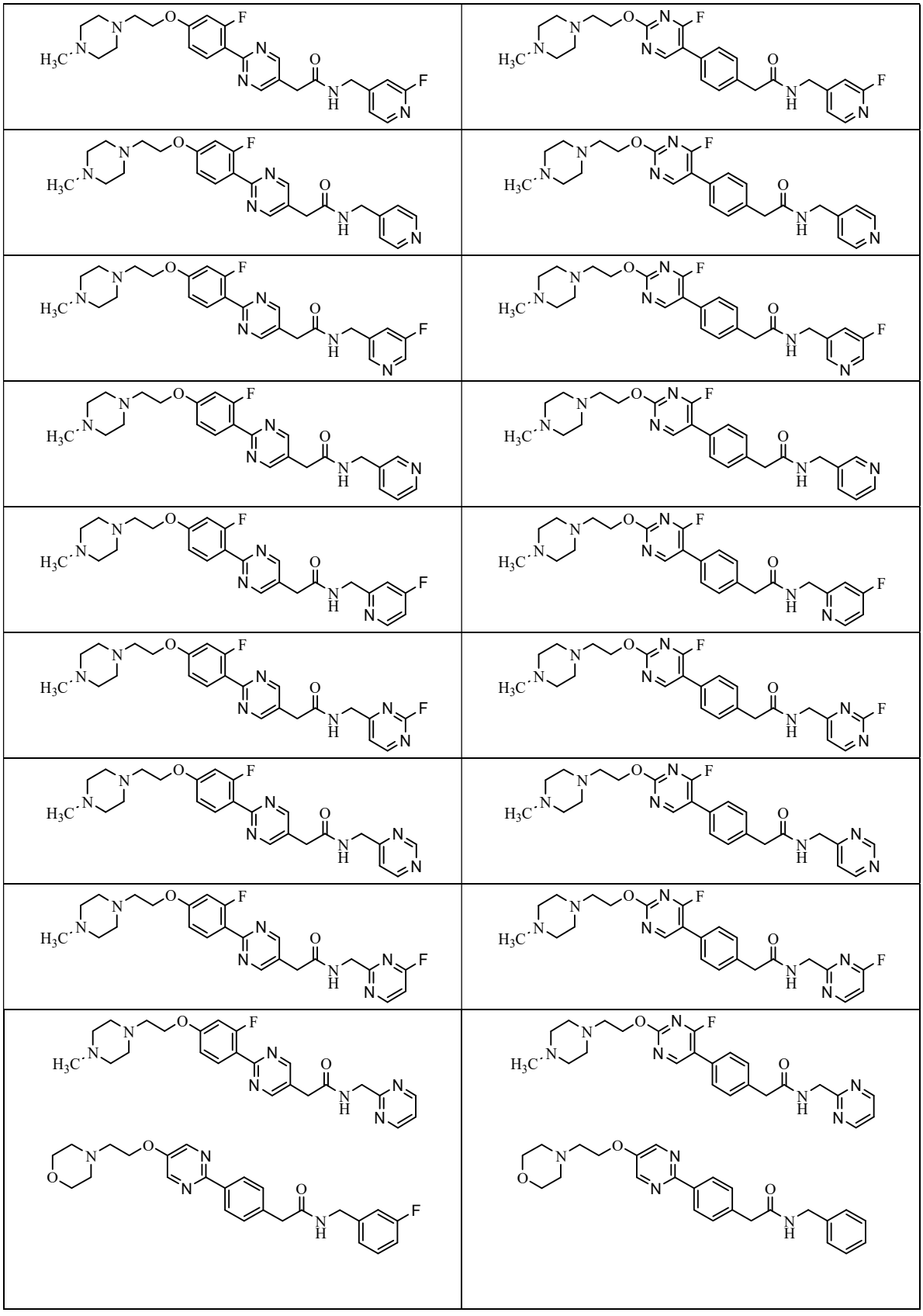
21. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_{10} é  , em que W é H, alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6, ou alquila C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, ou C_6-arila; e V é uma ligação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$.

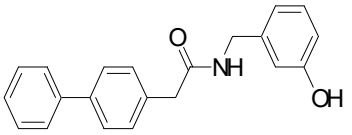
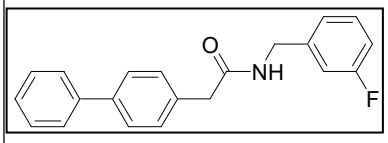
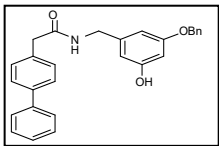
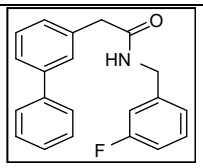
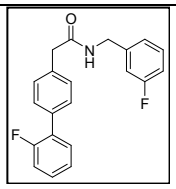
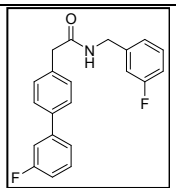
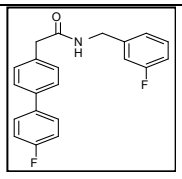
22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:

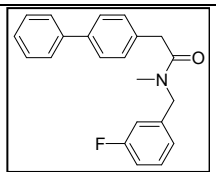
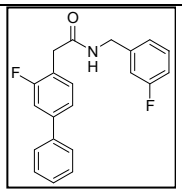
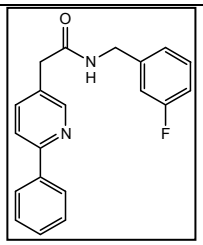
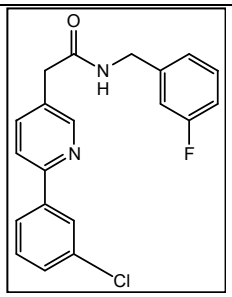
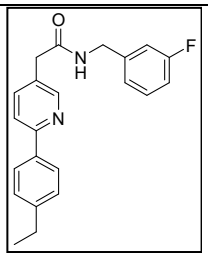
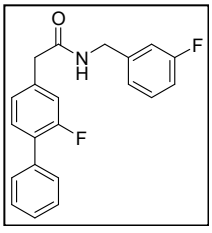
 , e  , ou um sal do mesmo.

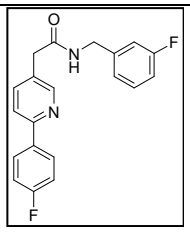
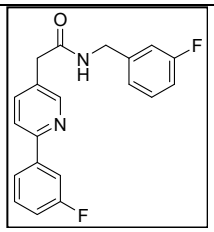
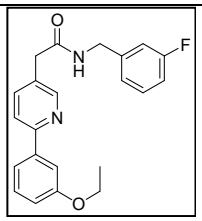
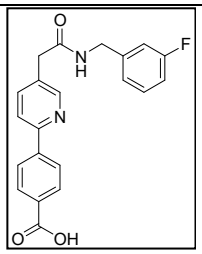
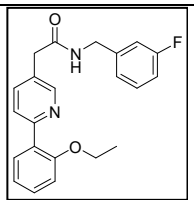
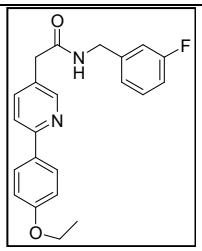
23. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

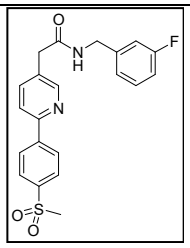
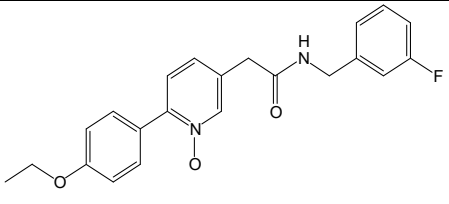
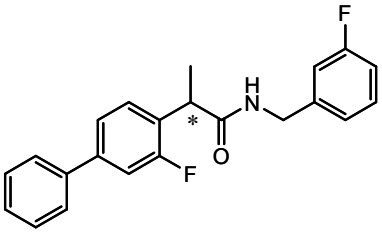
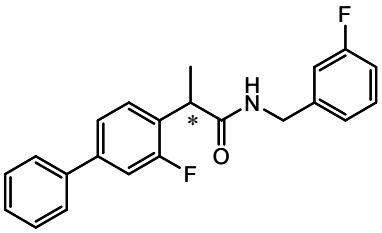
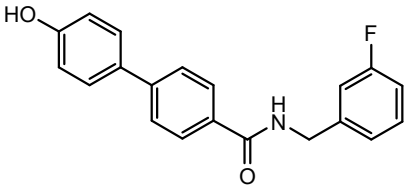
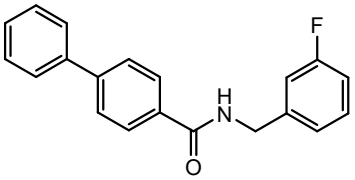
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

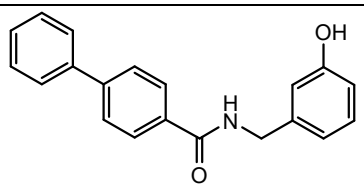
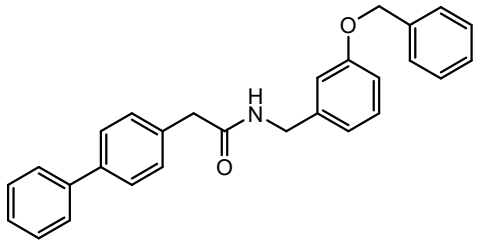
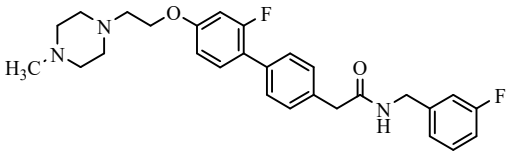
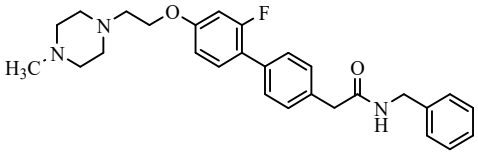
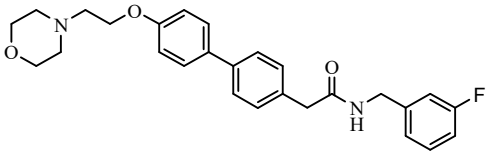
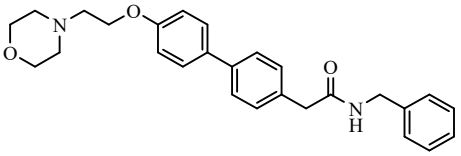
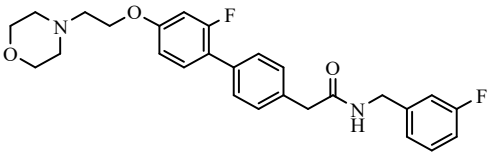
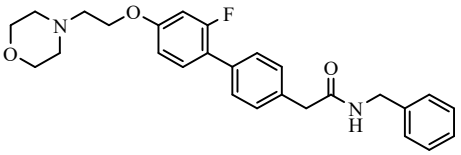
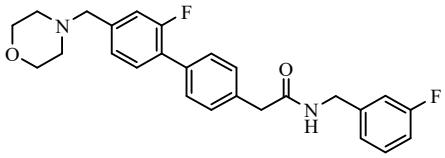


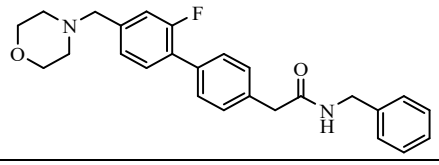
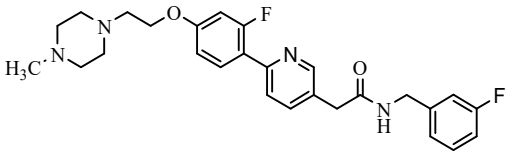
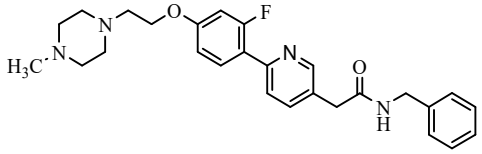
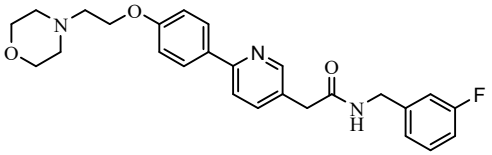
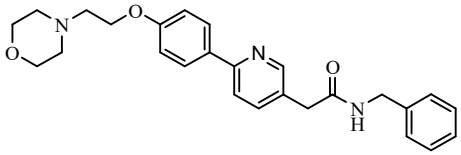
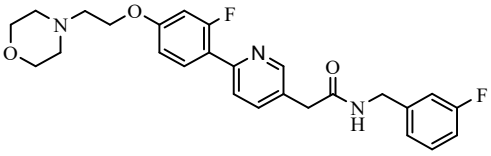
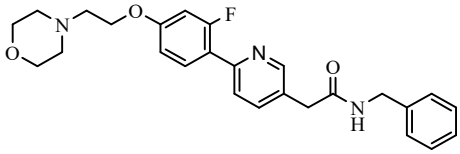
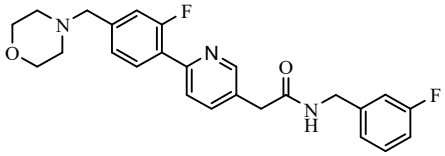
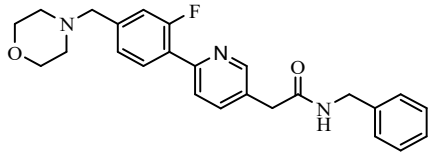
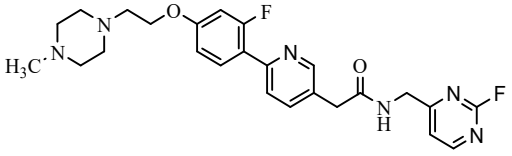
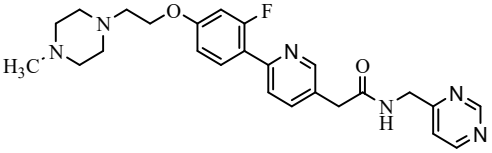
1	
2	
3	
4	
6	
7	
8	

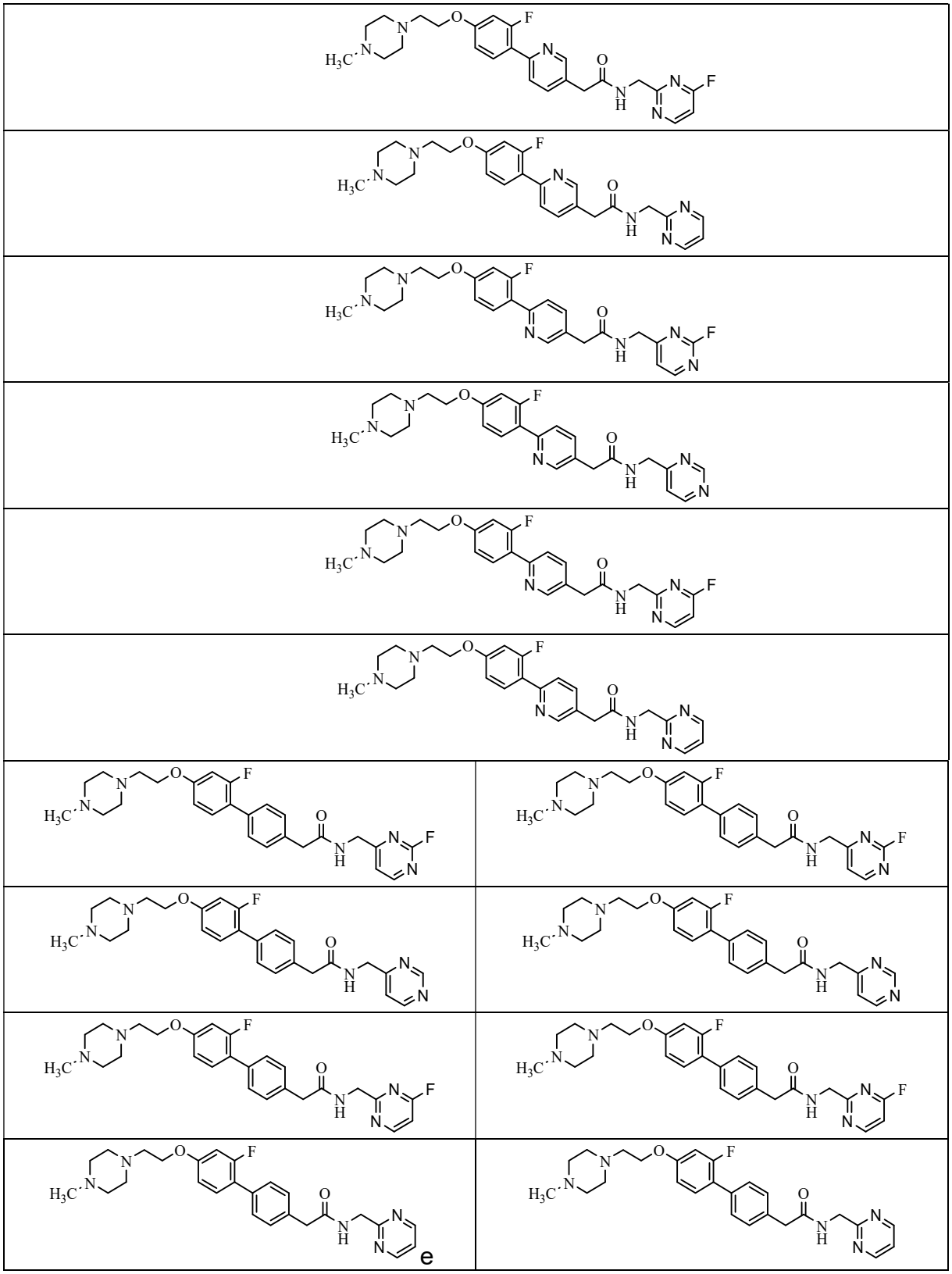
9	
10	
11	
14	
15	
16	

17	
18	
19	
20	
21	
22	

23	
27	
108A	
108B	
109	
111	

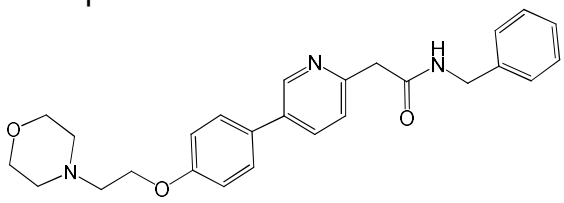
112	
113	
	
	
	
	
	
	
	



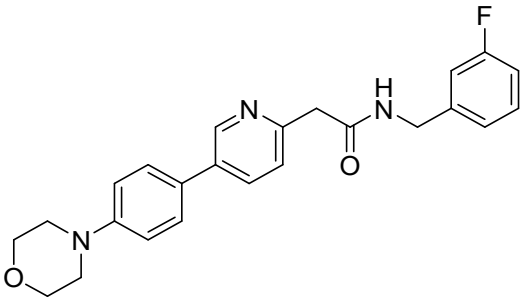
ou um sal do mesmo.

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



, ou um sal do mesmo.

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



, ou um sal do mesmo.

26. Uso de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 25, ou de um sal do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para prevenção ou tratamento de um distúrbio de proliferação celular ou infecção microbiana.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de proliferação celular é selecionado de câncer, pré-câncer, distúrbio hiperproliferativo, psoríase, retinopatia diabética, degeneração macular, cisto epidérmico e dermóide, lipoma, adenoma, hemangioma capilar e cutâneo, linfangioma, lesão de nevi, teratoma, nefroma, miofibromatose, tumor osteoplástico e displasia.

28. Uso, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de cólon, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de cérebro, câncer de fígado, câncer de pâncreas, câncer de próstata, melanoma maligno, câncer não melanoma de pele, leucemia infantil, linfoma, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin, leucemia aguda e crônica, neoplasma celular do plasma, neoplasma linfoide e câncer associado com AIDS.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção microbiana é selecionada do grupo que consiste em infecção por bactérias, fungos, parasitas e vírus.

30. Uso, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio de proliferação celular ou infecção microbiana é modulado pela inibição de tirosina quinase.