



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

(21) **PI0619252-1 A2**

(22) Data de Depósito: 30/11/2006
(43) Data da Publicação: 20/09/2011
(RPI 2124)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
C07D 513/04
C07D 519/00
A61P 35/00
A61K 31/433

(54) Título: INIBIDORES DE C-MET E SEUS USOS

(30) Prioridade Unionista: 30/11/2005 US 60/740,737,
30/11/2005 US 60/740,741, 30/11/2005 US 60/740,859

(73) Titular(es): Vertex Pharmaceuticals Incorporated

(72) Inventor(es): Alex Aronov, David D. Deininger, David Lauffer,
Dean Stamos, Jon Come, Kira McGinty, Michelle Stewart, Pan Li

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006045847 de
30/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/064797de
07/06/2007

(57) Resumo: INIBIDORES DE C-MET E SEUS USOS. A presente invenção provê compostos úteis como inibidores de C-Met tirosina cinase. A invenção também provê composições farmacêuticamente aceitáveis compreendendo os compostos da invenção e métodos de uso das composições no tratamento de vários distúrbios proliferativos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE C-MET E SEUS USOS".

CAMPO DA TÉCNICA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos úteis como inibidores de c-Met. A invenção também provê composições farmaceuticamente aceitáveis compreendendo os compostos da invenção e métodos de uso das composições no tratamento de vários distúrbios.

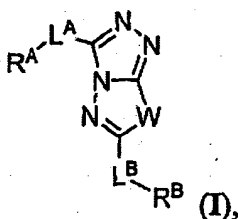
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Fator de crescimento de hepatócito (HGF), também conhecido como fator de espalhamento, é um fator de crescimento multifuncional que aumenta a transformação e desenvolvimento de tumor através da indução de mitogênese e motilidade celular. Ainda, HGF promove metástase através da estimulação da motilidade celular e invasão através de vários cursos de sinalização. A fim de produzir efeitos celulares, HGF deve se ligar a seu receptor, c-Met, um receptor de tirosina cinase. c-Met, uma proteína heterodimérica amplamente expressa compreendendo uma α -subunidade de 50 kilodaltons (kDa) e uma β -subunidade de 145 kDas (Maggiora e outros, *J. Cell Physiol.*, 173:183-186, 1997), é superexpressa em uma porcentagem significativa de cânceres humanos e é amplificada durante a transição entre tumores primários e metástase. Os vários cânceres onde superexpressão de c-Met é implicada incluem, mas não estão limitados a, adenocarcinoma gástrico, câncer renal, carcinoma de pulmão de célula pequena, câncer colo-retal, câncer de próstata, câncer de cérebro, câncer de fígado, câncer pancreático e câncer de mama. C-Met está também implicada em aterosclerose e fibrose pulmonar.

Deste modo, há uma grande necessidade de desenvolvimento de compostos úteis como inibidores de receptor de cinase da proteína c-Met.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi constatado que compostos da presente invenção, e suas composições farmaceuticamente aceitáveis, são eficazes como inibidores de c-Met. Deste modo, a invenção refere-se a compostos tendo a fórmula:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco, onde cada um de L^A , L^B , R^A , R^B e W é conforme acima definido.

A invenção também provê composições farmacêuticas que incluem um composto de fórmula I e um veículo, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. Ainda, a invenção provê métodos de tratamento ou diminuição da severidade de uma doença, condição ou distúrbio proliferativo em um paciente que inclui a etapa de administrar ao paciente uma dose terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I ou uma composição farmaceuticamente aceitável dele.

10 BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 mostra um esquema geral para a preparação de triazoliadiazóis da invenção (compostos de fórmulas I-a e I-d).

A Figura 2 mostra a síntese do composto 2.

A Figura 3 mostra a síntese do composto 5.

15 A Figura 4 mostra um esquema geral para a preparação de triazolpiridazinas da invenção (compostos de fórmula I-b, fórmula I-f e fórmula I-b). Compostos de fórmula I-e são compostos de fórmula I-b onde R^c é hidrogênio.

A Figura 5 mostra a síntese do composto 175.

20 A Figura 6 mostra a síntese do composto 190.

A Figura 7 mostra a síntese do composto 206.

A Figura 8 mostra um esquema geral para a preparação de triazoliadiazinas da invenção (compostos de fórmula I-c e fórmula I-g). Compostos de fórmula I-g são compostos de fórmula I-c onde R^{++} é hidrogênio.

25 A Figura 9 mostra a síntese do composto 541.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições e Terminologia Geral

Conforme aqui usado, as definições que seguem devem se apli-

car a menos que de outro modo indicado. Para propósitos da presente invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica de Elementos, versão CAS, e o *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^a Ed., 1994. Ainda, princípios gerais de química orgânica são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 e "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Smith, M.B. e March, J., Eds. John Wiley & Sons, Nova York; 2002, cujo conteúdo em sua totalidade é aqui incorporado a título de referência.

Conforme aqui descrito, compostos da invenção podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, tal como são ilustrados geralmente acima, ou conforme exemplificado por classes, subclasses e espécies particulares da invenção. Será compreendido que a expressão "opcionalmente substituído" é usada intercomutavelmente com a expressão "substituído ou não-substituído". Em geral, o termo "substituído", seja precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, refere-se à substituição de um ou mais radicais hidrogênio em uma dada estrutura com o radical de um substituinte especificado. A menos que de outro modo indicado, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo. Quando mais de uma posição em uma dada estrutura puder ser substituída por mais de um substituinte selecionado de um grupo especificado, o substituinte pode ser ou o mesmo ou diferente em cada posição.

Conforme aqui descrito, quando o termo "opcionalmente substituído" precede uma lista, o dito termo refere-se a todos os grupos substituíveis subsequentes naquela lista. Por exemplo, se X for halogênio; C₁₋₃ alquila opcionalmente substituída ou fenila; X pode ser ou alquila opcionalmente substituída ou fenila opcionalmente substituída. Da mesma maneira, se o termo "opcionalmente substituído" seguir uma lista, o dito termo também se refere a todos os grupos substituíveis na lista anterior a menos que de outro modo indicado. Por exemplo: se X for halogênio, C₁₋₃ alquila, ou fenila, onde X é opcionalmente substituído por J^X, então ambos C₁₋₃ alquila e fenila podem ser opcionalmente substituídos por J^X. Como é aparente a uma pessoa tendo habilidade comum na técnica, grupos tal como H, halogênio, NO₂, CN,

NH₂, OH ou OCF₃ não seriam incluídos porque eles não são grupos substituíveis. Se um radical ou estrutura substituinte não for identificado ou definido como "opcionalmente substituído", o radical ou estrutura substituinte é não-substituído.

5 Combinações de substituintes previstos pela presente invenção são de preferência aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente possíveis. O termo "estável", conforme aqui usado, refere-se a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições que permitem sua produção, detecção e, de preferência, sua recuperação, purificação e uso para um ou mais dos propósitos aqui revelados. Em algumas modalidades, um composto estável ou composto quimicamente possível é um que não é substancialmente alterado quando mantido em uma temperatura de 40° C ou menos, na ausência de umidade ou outras condições quimicamente reativas, por pelo menos uma semana.

15 O termo "alifático" ou "grupo alifático", conforme aqui usado, significa uma cadeia de hidrocarbono reta (isto é, não-ramificada) ou ramificada, substituída ou não-substituída, que é completamente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação. A menos que de outro modo especificado, grupos alifáticos contêm 1-20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, grupos alifáticos contêm 1-10 átomos de carbono. Em outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1-8 átomos de carbono. Em ainda outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1-6 átomos de carbono e em ainda outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1-4 átomos de carbono. Grupos alifáticos adequados incluem, mas não estão limitados a, grupos alquila, alquenila ou alquinila lineares ou ramificados, substituídos ou não-substituídos. Exemplos adicionais de grupos alifáticos incluem metila, etila, propila, butila, isopropila, isobutila, vinila e sec-butila. Os termos "alquila" e o prefixo "alq-", conforme aqui usado, são inclusivos de ambas cadeia reta e cadeia de carbono saturada ramificada. O termo "alquileno", conforme aqui usado, representa um grupo hidrocarbono divalente saturado derivado de um hidrocarbono saturado de cadeia reta ou ramificada através da remoção de dois átomos de hidrogênio, e é exemplificado por metileno, etileno, iso-

propileno e similar. O termo "alquenila", conforme aqui usado, representa grupo hidrocarbono de cadeia reta ou ramificada monovalente contendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. O termo "alquinila", conforme aqui usado, representa um grupo hidrocarbono de cadeia reta ou ramificada monovalente contendo uma ou mais ligações tripla carbono-carbono. O termo "alquilideno", conforme aqui usado, representa um grupo de ligação alquila de cadeia reta divalente.

O termo "cicloalifático" (ou "carbociclo") refere-se a um hidrocarbono C_3-C_8 monocíclico ou hidrocarbono C_8-C_{12} bicíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático, que tem um ponto único de ligação ao resto da molécula e onde qualquer anel individual no dito sistema de anel bicíclico tem 3-7 membros. Grupos cicloalifáticos adequados incluem, mas não estão limitados a, cicloalquila, cicloalquenila e cicloalquinila. Exemplos adicionais de grupos alifáticos incluem ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptila e cicloeptenila.

O termo "heterociclo", "heterociclila", "heterocicloalifático" ou "heterocíclico" conforme aqui usado refere-se a um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico onde um ou mais membros no anel são um heteroátomo independentemente selecionado e que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático, que tem um ponto único de ligação ao resto da molécula. Em algumas modalidades, o grupo "heterociclo", "heterociclila", "heterocicloalifático" ou "heterocíclico" tem três a quatorze membros no anel onde um ou mais membros não anel são um heteroátomo independentemente selecionado de oxigênio, enxofre, nitrogênio ou fósforo, e cada anel no sistema contém 3 a 8 membros no anel.

Exemplos de anéis heterocíclicos incluem os, mas não estão limitados aos, monocíclicos que seguem: 2-tetraidrofurânila, 3-tetraidrofurânila, 2-tetraidrotiofenila, 3-tetraidrotiofenila, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila, 3-pirrolidinila, 1-tetraidropiperazinila, 2-

tetraidropiperazinila, 3-tetraidropiperazinila, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 1-pirazolinila, 3-pirazolinila, 4-pirazolinila, 5-pirazolinila, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-piperidinila, 2-tiazolidinila, 3-tiazolidinila, 4-tiazolidinila, 1-imidazolidinila, 2-imidazolidinila, 4-imidazolidinila, 5-imidazolidinila; e os biciclos que seguem: 3-1H-benzimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-benzimidazol-2-ona, indolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, benzotiolano, benzoditiano, e 1,3-diidro-imidazol-2-ona.

O termo "heteroátomo" significa um ou mais de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício, incluindo qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre ou fósforo; a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico; ou um nitrogênio substituível de anel heterocíclico, por exemplo, N (como em 3,4-diidro-2H-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou NR^+ (como em pirrolidinila N-substituída).

O termo "insaturado", conforme aqui usado, significa que uma porção tem uma ou mais unidades de insaturação.

O termo "alcóxi" ou "tioalquila", conforme aqui usado, refere-se a um grupo alquila, conforme previamente definido, ligado à cadeia carbono principal através de um átomo de oxigênio ("alcóxi") ou enxofre ("tioalquila").

Os termos "haloalquila", "haloalquenila" e "haloalcóxi" significam alquila, alquenila ou alcóxi, qualquer que seja o caso, substituído por um ou mais átomos de halogênio. O termo "halogênio" significa F, Cl, Br ou I.

O termo "arila" usado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "aralquila", "aralcóxi" ou "ariloxialquila" refere-se a sistemas de anel carbocíclico monocíclico, bicíclico e tricíclico tendo um total de seis a quatorze membros no anel, onde pelo menos um anel no sistema é aromático, onde cada anel no sistema contém 3 a 7 membros no anel e tem um único ponto de ligação ao resto da molécula. O termo "arila" pode ser usado intercomutavelmente com o termo "anel de arila". Exemplos de anéis de arila incluiriam fenila, naftila e antraceno.

O termo "heteroarila" usado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "heteroaralquila" ou "heteroarilalcóxi" refere-se a sistemas de anel monocíclico, bicíclico e tricíclico tendo um total de cinco a qua-

torze membros no anel, onde pelo menos um anel no sistema é aromático, pelo menos um anel no sistema contém um ou mais heteroátomos, onde cada anel no sistema contém 3 a 7 membros no anel que tem um único ponto de ligação ao resto da molécula. O termo "heteroarila" pode ser usado
 5 intercomutavelmente com o termo "anel heteroarila" ou termo "heteroaromático".

Exemplos adicionais de anéis heteroarila incluem os monociclos que seguem: 2-furanila, 3-furanila, N-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 5-imidazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila, N-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-piridila, 3-piridila, 4-
 10 piridila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, piridazinila (por exemplo, 3-piridazinila), 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, tetrazolila (por exemplo, 5-tetrazolila), triazolila (por exemplo, 2-triazolila e 5-triazolila), 2-tienila, 3-tienila, pirazolila (por exemplo, 2-pirazolila), isotiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, pirazinila, 1,3,5-triazinila, e os biciclos que se-
 15 guem: benzimidazolila, benzofurila, benzotiofenila, indolila (por exemplo, 2-indolila), purinila, quinolinila (por exemplo, 2-quinolinila, 3-quinolinila, 4-quinolinila) e isoquinolinila (por exemplo, 1-isoquinolinila, 3-isoquinolinila, ou
 20 4-isoquinolinila).

Em algumas modalidades, um grupo arila (incluindo aralquila, aralcóxi, ariloxialquila e similar) ou heteroarila (incluindo heteroaralquila, heteroarilalcóxi e similar) pode conter um ou mais substituintes. Substituintes adequados no átomo de carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila
 25 incluem: halogênio; -R°; -OR°; -SR°; 1,2-metilenodióxi; 1,2-etilenodióxi; fenila (Ph); opcionalmente substituída por R°; -O(Ph), opcionalmente substituída por R°; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente substituída por R°; -CH=CH(Ph), opcionalmente substituída por R°; -NO₂; -CN; -N(R°)₂; -NR°C(O)R°; -NR°C(S)R°; -NR°C(O)N(R°)₂; -NR°C(S)N(R°)₂; -NR°C(O)OR°; -NR°NR°C(O)R°; -NR°NR°C(O)N(R°)₂; -NR°NR°C(O)OR°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH₂C(O)R°; -C(O)OR°; -C(O)R°; -C(S)R°; -C(O)N(R°)₂; -C(S)N(R°)₂; -B(OR°)₂; OC(O)N(R°)₂; -OC(O)R°; -C(O)N(OR°)R°; -C(NOR°)R°; -S(O)₂R°; -S(O)₃R°; -

- $S(O)_2N(R^\circ)_2$; $-S(O)R^\circ$; $-NR^\circ S(O)_2N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$; $-L-R^\circ$; $-L-N(R^\circ)_2$; $-L-SR^\circ$; $-L-OR^\circ$; $-L-(C_{3-10}$ cicloalifático), $-L-(C_{6-10}$ arila), $-L$ -heteroarila de 5-10 membros), $-L$ - (heterociclila de 5-10 membros), oxo, C_{1-4} haloalcóxi, C_{1-4} haloalquila, $-L-NO_2$, $-L-CN$, $-L-OH$, $-L-CF_3$; ou dois substituintes, no mesmo carbono ou em carbonos diferentes, junto com o carbono ou carbonos intervenientes aos quais estão ligados, formam um anel de 5-7 membros saturado, insaturado ou parcialmente saturado, onde L é um grupo C_{1-6} alquileno onde até três unidades metileno são substituídas por $-NH-$, $-NR^\circ-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR^\circ-$, $-C(=N-CN)$, $-NHCO-$, $-NR^\circ CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR^\circ C(O)O-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2NR^\circ-$, $-NHS(O)_2-$, $-NR^\circ S(O)_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NR^\circ C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^\circ-$, $-NR^\circ C(O)NR^\circ$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR^\circ-$, $-NHS(O)_2NH-$, $-NR^\circ S(O)_2NH-$, $-NHS(O)_2NR^\circ-$, $-NR^\circ S(O)_2NR^\circ-$, $-S(O)-$ ou $-S(O)_2-$, e onde cada ocorrência de R° é independentemente selecionada de hidrogênio, alifático C_{1-6} alifático opcionalmente substituído, um anel heteroarila ou heterocíclico de 5 a 6 membros não-substituído, fenila ou $-CH_2(Ph)$, ou, duas ocorrências independentes de R° , no mesmo substituinte ou substituintes diferentes, tomadas junto com o(s) átomo(s) aos quais cada grupo R° está ligado, formam um anel heterociclila, arila ou heteroarila de 5-8 membros ou um anel cicloalquila de 3 a 8 membros, onde o dito anel heteroarila ou heterociclila tem 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes opcionais no grupo alifático de R° são selecionados de NH_2 , $-NH(C_{1-4}$ alifático), $-N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, halogênio, C_{1-4} alifático, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alifático), $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ alifático), $-O(haloC_{1-4}$ alifático) ou $haloC_{1-4}$ alifático, onde cada um dos grupos C_{1-4} alifáticos acima de R° é não-substituído.

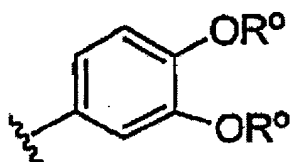
Em algumas modalidades, um grupo alifático ou heteroalifático ou um anel heterocíclico não-aromático pode conter um ou mais substituintes. Substituintes adequados no carbono saturado de um grupo alifático ou heteroalifático, ou de um anel heterocíclico não-aromático, são selecionados daqueles listados acima para o carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila e adicionalmente incluem o que segue: $=O$, $=S$, $=NNHR^\circ$, $=NN(R^\circ)_2$,

$=\text{NNHC(O)R}^*$, $=\text{NNHC(O)O}(\text{alquila})$, $=\text{NNHS(O)}_2(\text{alquila})$, ou $=\text{NR}^*$, onde cada R^* é independentemente selecionado de hidrogênio ou um C_{1-8} alifático opcionalmente substituído. Substituintes opcionais no grupo alifático de R^* são selecionados de $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})_2$, halogênio, C_{1-4} alifático, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)O}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, $-\text{C(O)N}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})_2$, $-\text{O}(\text{halo-}\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, e $\text{halo}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, onde cada um dos grupos C_{1-4} alifático acima de R^* é não-substituído; ou dois R^* no mesmo nitrogênio são tomados juntos com o nitrogênio para formarem um anel heterociclila ou heteroarila de 5-8 membros tendo 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

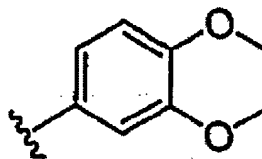
Em algumas modalidades, substituintes opcionais no nitrogênio de um anel heterocíclico não-aromático incluem $-\text{R}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C(O)R}^+$, $-\text{C(O)OR}^+$, $-\text{C(O)C(O)R}^+$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^+$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^+$, $-\text{S(O)}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $\text{C(=S)N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C(=NH)-N}(\text{R}^+)_2$ ou $-\text{NR}^+\text{S(O)}_2\text{R}^+$; onde R^+ é hidrogênio, um C_{1-6} alifático opcionalmente substituído, fenila opcionalmente substituída, $-\text{O}(\text{Ph})$ opcionalmente substituída, $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ opcionalmente substituída, $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ opcionalmente substituída; $-\text{CH=CH}(\text{Ph})$ opcionalmente substituída; ou um anel heteroarila ou heterocíclico de 5-6 membros não-substituído tendo um a quatro heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, ou duas ocorrências independentes de R^+ , no mesmo substituinte ou substituintes diferentes, tomadas junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) cada um do grupo F^+ é ligado, formam um anel heterociclila, arila ou heteroarila de 5-8 membros ou um anel cicloalquila de 3-8 membros, onde o dito anel heteroarila ou heterociclila tem 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Substituintes opcionais no grupo alifático ou no anel fenila de R^+ são selecionados de $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})_2$, halogênio, C_{1-4} alifático, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)O}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, $-\text{O}(\text{halo}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático}))$ ou $\text{halo}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, onde cada um dos grupos C_{1-4} alifático acima de R^+ é não-substituído.

Conforme acima detalhado, em algumas modalidades, duas o-

- corrências independentes de R^o (ou R^+ , ou qualquer variável similarmente aqui definida), podem ser tomadas junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) cada variável é ligada para formarem um anel heterociclila, arila ou heteroarila de 5-8 membros ou um anel cicloalquila de 3-8 membros. Anéis exemplares que são formados quando duas ocorrências independentes de R^o (ou R^+ , ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) são tomadas junto com o(s) átomo(s) ao(s) qual(ais) cada variável é ligada incluem, mas não estão limitados ao que segue: a) duas ocorrências independentes de R^o (ou R^+ , ou qualquer outra variável similarmente aqui definida) que são ligadas ao mesmo átomo e são tomadas junto com este átomo para formarem um anel, por exemplo, $N(R^o)_2$, onde ambas ocorrências de R^o são tomadas junto com o átomo de nitrogênio para formarem um grupo piperidin-1-ila, piperazin-1-ila ou morfolin-4-ila; e b) duas ocorrências independentes de R^o (ou R^+ , ou qualquer outra variável similarmente definida aqui) que são ligadas a átomos diferentes e são tomadas junto com ambos esses átomos para formarem um anel, por exemplo, onde um grupo fenila é substituído por duas ocorrências



de , essas duas ocorrências de R^o são tomadas junto com os átomos de oxigênio aos quais elas estão ligadas para formarem um



anel contendo oxigênio de 6 membros:

• Será compreendido que uma variedade de outros anéis pode ser formada quando duas o-

- corrências independentes de R^o (ou R^+ ou qualquer variável similarmente definida aqui) são tomadas junto com o(s) átomo(s) ao(s) quais cada variável é ligada e que os exemplos detalhados acima não pretendem ser limitantes.

- Em algumas modalidades, uma unidade metileno da cadeia alquila ou alifática é opcionalmente substituída por outro átomo ou grupo. Exemplos de tais átomos ou grupos incluiriam, mas não estão limitados a, NR^o -, $-O-$, $-S-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^o$ -, $-C(=N-CN)$ -, -

- NR^oCO-, -NR^oC(O)O-, -S(O)₂NR^o-, -NR^oS(O)₂-, -NR^oC(O)NR^o-, -OC(O)NR^o-,
 -NR^oS(O)₂NR^o-, -S(O)-, ou -S(O)₂-, onde R^o é aqui definido. A menos que de
 outro modo especificado, as substituições opcionais formam um composto
 quimicamente estável. Substituintes de átomo ou grupo opcionais podem
 5 acontecer ambos dentro da cadeia e em qualquer extremidade da cadeia;
 isto é, ambos no ponto de ligação e/ou também na extremidade terminal.
 Duas substituições opcionais podem ser também adjacentes uma à outra
 dentro de uma cadeia contanto que ela resulte em um composto quimica-
 mente estável. A menos que de outro modo especificado, se a substituição
 10 acontecer na extremidade terminal, o átomo de substituição é ligado a um H
 na extremidade terminal. Por exemplo, se uma unidade metileno de -
 CH₂CH₂CH₃ foi opcionalmente substituída por -O-, o composto resultante
 poderia ser -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, ou -CH₂CH₂OH.

- Conforme aqui descrito, uma ligação obtida de um substituinte
 15 para o centro de um anel dentro de um sistema de anel múltiplo (conforme
 mostrado abaixo) representa substituições do substituinte em qualquer posi-
 ção substituível em qualquer um dos anéis dentro do sistema de anel múlti-
 plo. Por exemplo, a Figura 1 representa substituição possível em qualquer
 uma das posições mostradas na Figura b.

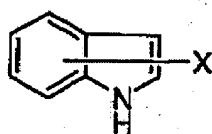


Figura a

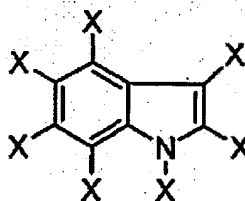


Figura b

- 20 Isto também se aplica a sistemas de anel múltiplo fundidos a
 sistemas de anel opcionais (que seriam representados por linhas pontilha-
 das). Por exemplo, na Figura c, X é um substituinte opcional ambos para
 anel A e anel B.

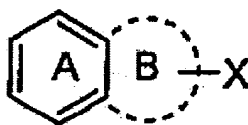


Figura c

Se, no entanto, dois anéis, em um sistema de anel múltiplo tive-

rem cada um substituintes diferentes obtidos do centro de cada anel, então, a menos que de outro modo especificado, cada substituinte representa apenas substituição no anel ao qual ele está ligado. Por exemplo, na Figura d, Y é um substituinte opcional para anel A apenas e X é um substituinte opcional para anel B apenas.

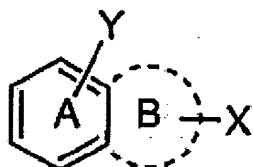


Figura d

A menos que de outro modo declarado, estruturas mostradas aqui pretendem também incluir todas as formas isoméricas (por exemplo, enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais)) da estrutura; por exemplo, as configurações R e S para cada centro assimétrico, isômeros de ligação dupla (Z) e (E) e isômeros conformacionais (Z) e (E). Deste modo, isômeros estereoquímicos simples bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais) dos presentes compostos estão dentro do escopo da invenção.

O termo "grupo de proteção", conforme aqui usado, representa aqueles grupos pretendidos proteger um grupo funcional, tal como, por exemplo, um álcool, amina, carbonila, carbonila, etc, contra reações indesejáveis durante procedimentos sintéticos. Grupos de proteção geralmente usados são descritos em Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edição (John Wiley & Sons, Nova York, 1999), que é aqui incorporado a título de referência. Exemplos de grupos de proteção de nitrogênio incluem grupos acila, aroíla ou carbamila tal como formila, acetila, propionila, pivaloíla, t-butilacetila, 2-cloroacetila, 2-bromoacetila, trifluoracetila, tricloroacetila, ftalila, o-nitrofenoxiacetila, α-clorobutirila, benzoíla, 4-clorobenzoíla, 4-bromobenzoíla, 4-nitrobenzoíla e auxiliares quirais tal como D, L ou D,L-aminoácidos protegidos ou não-protegidos tal como alanina, leucina, fenilalanina e similar; grupos sulfonila tal como benzenossulfonila, p-toluenossulfonila e similar; grupos carbamato tal como benziloxicarbonila, p-clorobenziloxicarbonila, p-metoxibenziloxicarbonila, p-nitrobenziloxicarbonila,

2-nitrobenziloxicarbonila, p-bromobenziloxicarbonila, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonila, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonila, 2,4-dimetoxibenziloxicarbonila, 4-metoxibenziloxicarbonila, 2-nitro-4,5-dimetoxibenziloxicarbonila, 3,4,5-trimetoxibenziloxicarbonila, 1-(p-bifenilil)-
 5 1-metiletiloxicarbonila, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonila, benzidri-
 loxicarbonila, t-butiloxicarbonila, diisopropilmetoxicarbonila, isopropiloxi-
 carbonila, etoxicarbonila, metoxicarbonila, aliloxicarbonila, 2,2,2-
 triclouroetoxicarbonila, fenoxicarbonila, 4-nitrofenoxi carbonila, fluorenil-9-
 metoxicarbonila, ciclopentiloxicarbonila, adamantiloxicarbonila, cicloexiloxi-
 10 carbonila, feniltiocarbonila e similar, grupos arilalquila tal como benzila, trife-
 nilmetila, benziloximetila e similar e grupos silila tal como trimetilsilila e simi-
 lar. Grupos de N-proteção preferidos são formila, acetila, benzoíla, pivaloíla,
 t-butilacetila, alanila, fenilsulfonila, benzila, t-butiloxicarbonila (Boc) e benzi-
 loxicarbonila (Cbz).

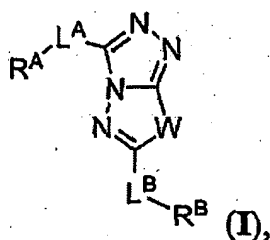
15 O termo "pró-fármaco", conforme aqui usado, representa um
 composto que é transformado *in vivo* em um composto de fórmula I, I-a, I-b
 ou I-c ou um composto listado na Tabela 1, 2 ou 3. Tal transformação pode
 ser realizada, por exemplo, através de hidrólise em sangue ou transforma-
 20 ção enzimática da forma de pró-fármaco na forma de origem no sangue ou
 tecido. Pró-fármacos dos compostos da invenção podem ser, por exemplo,
 ésteres. Ésteres que podem ser utilizados como pró-fármacos na presente
 invenção são fenil ésteres, ésteres (C_1 - C_{24}) alifáticos, aciloximetil ésteres,
 carbonatos, carbamatos e ésteres de aminoácido. Por exemplo, um compos-
 25 to da invenção que contém um grupo OH pode ser acilado nesta posição em
 sua forma de pró-fármaco. Outras formas de pró-fármaco incluem fosfatos,
 tal como, por exemplo, aqueles fosfatos resultantes da fosforilação de um
 grupo OH no composto de origem. Uma discussão completa de pró-
 fármacos é provida em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery*
 30 *Systems*, Vol. 14 do A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed.,
Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association
 and Pergamon Press, 1987, e Judkins e outros, *Synthetic Communications*
 26(23):4351-4367, 1996, cada um dos quais é aqui incorporado a título de

referência.

- A menos que de outro modo declarado, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção estão dentro do escopo da invenção. Adicionalmente, a menos que de outro modo declarado, estruturas mostradas aqui pretendem também incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo as presentes estruturas exceto pela substituição de hidrogênio por deutério ou trítio, ou a substituição de carbono por um carbono enriquecido em ^{13}C ou ^{14}C estão dentro do escopo da presente invenção.
- 10 Tais compostos são úteis, por exemplo, como ferramentas ou sondas analíticas em ensaios biológicos.

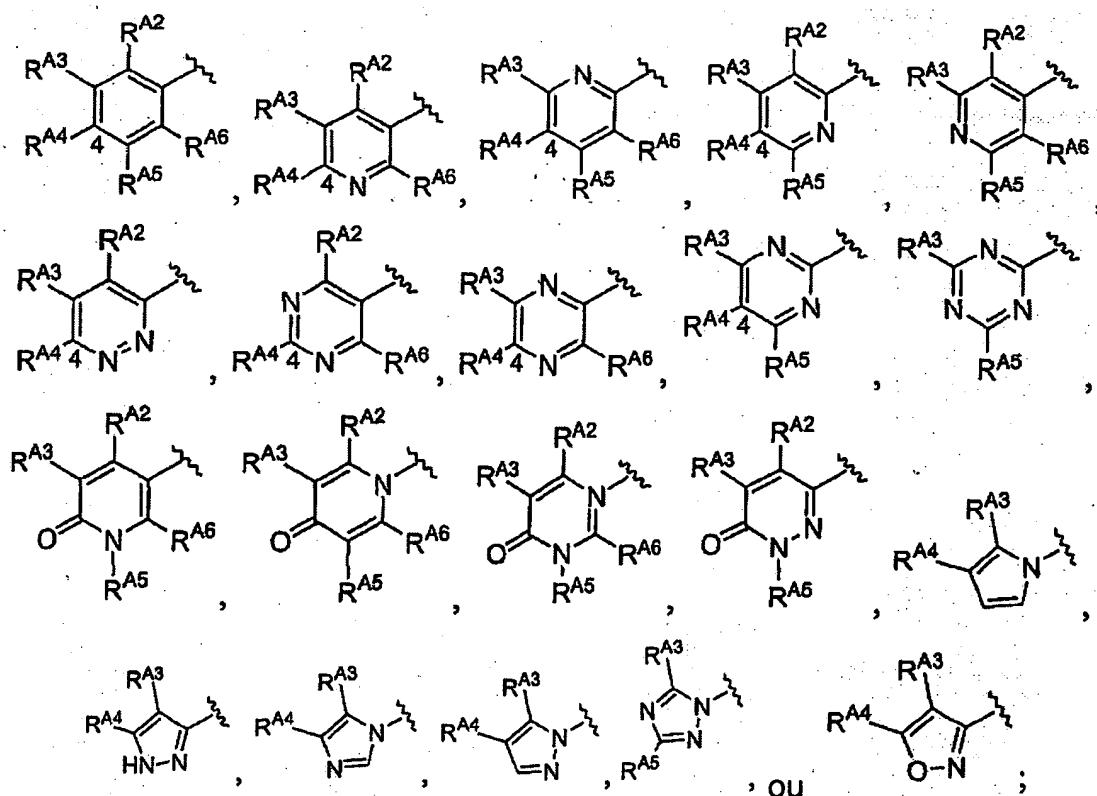
Descrição dos Compostos da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos tendo a fórmula:



- ou um seu sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, onde
- 15 W é $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^{\text{C}})=\text{C}(\text{R}^{\text{C}})-$ ou $-\text{C}(\text{R}^{++})_2\text{S}-$;
- L^{A} é um C_{1-2} alquilenos, opcionalmente substituído por 1-4 R^{LA} , onde um ou ambos carbonos do dito alquilenos são opcionalmente substituídos por $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{++})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ ou $-\text{S}(\text{O})_2-$; e cada R^{LA} é, independentemente, selecionado de $-\text{OR}^{++}$, $-\text{O}(\text{halo}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático}))$, $-\text{SR}^{++}$ ou C_{1-4} alifático,
- 20 cada um dos quais é opcionalmente substituído por até três substituintes independentemente selecionados de halogênio, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{++}$, $-\text{SR}^{++}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{++})_2$; ou dois R^{LA} juntos no mesmo átomo de carbono são $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{++})_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})(\text{R}^{++})$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^{++}$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2(\text{R}^{++})$ ou $=\text{N}(\text{R}^{++})$; ou dois R^{LA} juntos no mesmo átomo de carbono formam uma C_{3-5} cicloalquila,
- 25 um etilenodioxo ou um etilenoditio;

R^{A} é selecionado de:



cada um de R^{A2} e R^{A6} é, independentemente, selecionado de hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-C(O)OR^{++}$, $-C(O)R^{++}$, $-C(O)N(R^{++})_2$, $-C(S)N(R^{++})_2$, $-C(NH)N(R^{++})_2$, $-OR^{++}$, $-O(\text{halo}(C_{1-4} \text{ alifático}))$, $-OC(O)N(R^{++})_2$, $-SR^{++}$, $-NO_2$, $-N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})C(O)(R^{++})$, $-N(R^{++})C(O)N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})C(O)OR^{++}$, $-N(R^{++})N(R^{++})C(O)R^{++}$, $-N(R^{++})N(R^{++})C(O)N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})N(R^{++})C(O)OR^{++}$, $-N(R^{++})S(O)_2N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})S(O)_2R^{++}$, $-S(O)_2R^{++}$, $-S(O)_2N(R^{++})_2$, $-S(O)R^{++}$ e C_{1-4} alifático opcionalmente substituído por substituintes independentemente selecionados de halogênio, $-OR^{++}$, $-SR^{++}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{++})_2$ ou $-N(R^{++})C(O)(R^{++})$;

R^{A3} é R^{Ar} ; ou R^{A3} , R^{A4} e os carbonos aos quais eles estão ligados formam uma arila de 6 membros opcionalmente substituída por até 4 ocorrências independentes de R^{Ar} ou um anel heterociclila ou heteroarila de 5-6 membros contendo pelo menos um O, N ou S, onde o dito anel heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído por até 3 ocorrências independentes de R^{Ar} ;

R^{A4} é $-OH$, $-B(OR^*)_2$, $-SR^*$, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)C(O)R^*$, $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$, $-N(R^*)C(O)OR^*$, $-N(R^*)N(R^*)C(O)R^*$, $-N(R^*)N(R^*)C(O)N(R^*)_2$, $-N(R^*)N(R^*)C(O)OR^*$, $-N(R^*)S(O)_2N(R^*)_2$, $-N(R^*)$

$S(O)_2R^*$, $-C(O)OR^*$, $-C(O)N(R^*)_2$;

R^{A5} é hidrogênio ou R^{Ar} ;

L^B é uma ligação covalente entre R^B e o carbono ao qual L^B é ligado ou é uma cadeia C_{1-4} alquilenos saturada ou insaturada opcionalmente substituída por até 5 grupos, independentemente selecionados de halogênio, C_{1-4} alifático, halo(C_{1-4} alifático), $-OR^{++}$, $-O(\text{halo}(C_{1-4} \text{ alifático}))$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OR^{++}$, $-C(O)N(R^{++})_2$ ou $-N(R^{++})_2$, onde até dois carbonos saturados da dita cadeia alquilenos são opcionalmente substituídos por $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{++})-$, $-C(O)N(R^{++})N(R^{++})-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{++})-$, $-N(R^{++})C(O)-$, $-N(R^{++})C(O)O-$, $-N(R^{++})S(O)_2-$, $-N(R^{++})C(O)N(R^{++})-$, $-N(R^{++})N(R^{++})$, $-O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^{++})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ ou $-S(O)_2N(R^{++})-$;

R^B é halogênio, NH_2 ou um grupo C_{1-8} alifático, opcionalmente substituído por R; um anel arila de 6-10 membros; um anel carbocíclico de 3-7 membros, um anel heteroarila de 5-10 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre; ou um anel heterociclila de 3-10 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre; onde cada um dos ditos anéis arila, heteroarila ou heterociclila é opcionalmente substituído por até cinco ocorrências independentes de R^{Ar} ;

cada R^C é, independentemente, $-CN$, $-NO_2$, R^{++} ou $O-(C_{1-4} \text{ alifático})$;

R é halogênio, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-SR^\circ$, $-OC(O)(C_{1-8} \text{ alifático})$, Ph opcionalmente substituída por R° , $-O(Ph)$ opcionalmente substituída por R° , $-CH_2(Ph)$ opcionalmente substituída por R° , $-CH_2CH_2(Ph)$ opcionalmente substituída por R° , $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)OR^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)OR^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(O)OR^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-OC(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-S(O)_2N(R^\circ)_2$, $-S(O)R^\circ$, $-NR^\circ S(O)_2N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ S(O)_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$ ou $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$, onde y é 1 ou 4; ou dois R juntos no mesmo átomo de carbono são $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)O(C_{1-8} \text{ alifático})$, $-NNHS(O)_2$ (C_{1-8} alifático) ou $=NR^*$;

cada R^{Ar} é, independentemente, selecionado de halogênio, $-R^o$, $-OR^o$, $-SR^o$, $-OC(O)(C_{1-8}$ alifático), Ph opcionalmente substituída por até cinco ocorrências independentes de $-R^o$, $-CH_2(Ph)$ opcionalmente substituída por até cinco ocorrências independentes de $-R^o$, $-(CH_2)_y(Ph)$ opcionalmente substituída por até cinco ocorrências independentes de $-R^o$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NR^oC(O)OR^o$, $-NR^oNR^oC(O)R^o$, $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NR^oNR^oC(O)OR^o$, $-C(O)CH_2C(O)R^o$, $-C(O)OR^o$, $-C(O)R^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-S(O)_2R^o$, $-S(O)_2N(R^o)_2$, $-S(O)R^o$, $-NR^oS(O)_2N(R^o)_2$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-C(S)N(R^o)_2$, $-C(NH)N(R^o)_2$ e $-(CH_2)_yNHC(O)R^o$, onde y é 1 a 4; ou dois grupos R^{Ar} adjacentes tomados juntos são 1,2-metilenodióxi ou 1,2-etilenodióxi;

cada R^{++} é, independentemente, hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

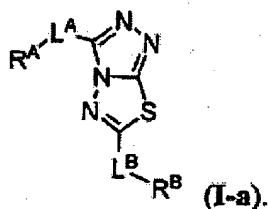
cada R^* é, independentemente, hidrogênio ou C_{1-8} alifático opcionalmente substituído por até cinco ocorrências independentes de $-NH_2$, $NH(C_{1-4}$ alifático), $-N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, halogênio, C_{1-4} alifático, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alifático), $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ alifático), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ alifático), $-C(O)N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, $-O(halo(C_{1-4}$ alifático)) ou $halo(C_{1-4}$ alifático); ou dois R^* no mesmo nitrogênio são tomados juntos com o nitrogênio para formarem um anel heterociclila ou heteroarila de 5-8 membros tendo 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

cada R^o é, independentemente, hidrogênio, C_{1-6} alifático opcionalmente substituído, um anel heteroarila ou heterocíclico de 5-6 membros não-substituído, $-Ph$ ou $-O(Ph)$, onde cada substituinte do dito alifático opcionalmente substituído de R^o é, independentemente, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alifático), $-N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, halogênio, C_{1-4} alifático, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alifático), $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ alifático), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ alifático), $-C(O)N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, $-O(halo(C_{1-4}$ alifático)) ou $halo(C_{1-4}$ alifático); ou dois R^o no mesmo nitrogênio são tomados junto com o nitrogênio para formarem um anel heterociclila ou heteroarila de 5-8 membros tendo 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre; e

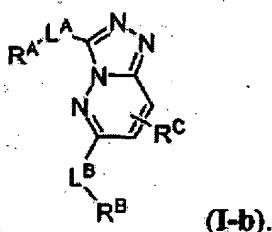
contanto que quando L^AR^A for $-S-CH_2$ -piridila, então L^BR^B não

seja -S-CH₂-piridila.

Em um aspecto, o composto de fórmula I é uma triazoltiadiazol tendo a fórmula:

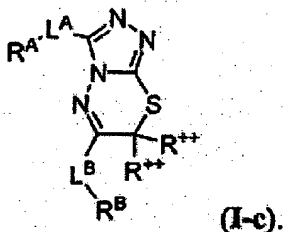


Em outro aspecto, o composto de fórmula I é triazolpiridazina tendo a fórmula :



Em uma modalidade, R^c é hidrogênio.

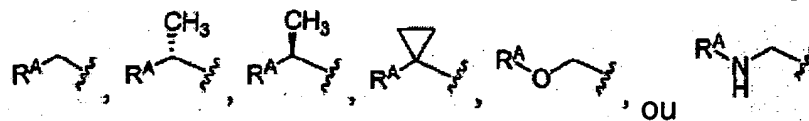
Em ainda outro aspecto, o composto de fórmula I é uma triazolti-
adiazina tendo a fórmula:



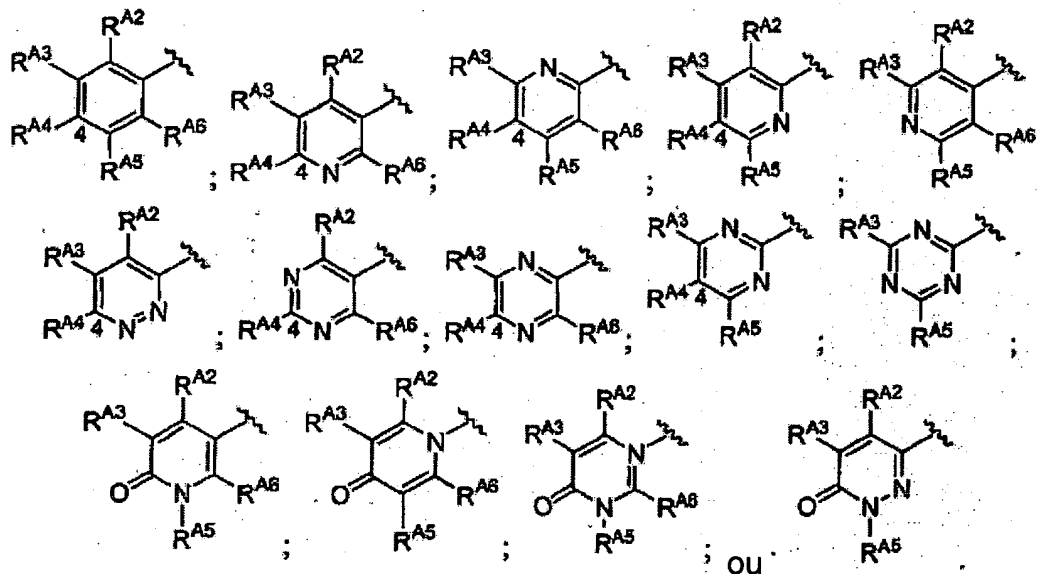
Em uma modalidade, R⁺⁺ é hidrogênio.

Em outra modalidade, para qualquer composto de fórmula I, I-a, I-b ou I-c, L^A é selecionado de: um C₁₋₂ alquileno, opcionalmente substituído por 1-4 R^{LA}, onde um ou ambos carbonos do dito alquileno são opcionalmente substituídos por -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-; e cada R^{LA} é, independentemente, selecionado de -OR⁺⁺, -O(halo(C₁₋₄ alifático)), -SR⁺⁺, e C₁₋₄ alifático, cada um dos quais opcionalmente substituído por até três substituintes selecionados de halogênio, -OH, -OR⁺⁺, -SR⁺⁺, -NO₂, -CN, -N(R⁺⁺)₂; ou dois R^{LA} juntos no mesmo átomo de carbono são =O, =S, =NN(R⁺⁺)₂, =NNHC(O)(R⁺⁺), =NNHC(O)OR⁺⁺ =NNHS(O)₂(R⁺⁺) ou =N(R⁺⁺); ou dois R^{LA} juntos no mesmo átomo de carbono formam uma C₃₋₅ cicloalquila, um etile-

nodioxo ou um etilenoditio. Exemplos incluem os ligantes que seguem:

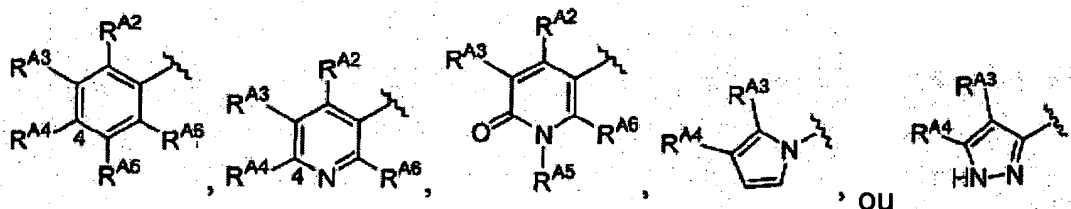


Em uma modalidade para qualquer composto de fórmula I, I-a, I-b ou I-c, R^A é selecionado de:

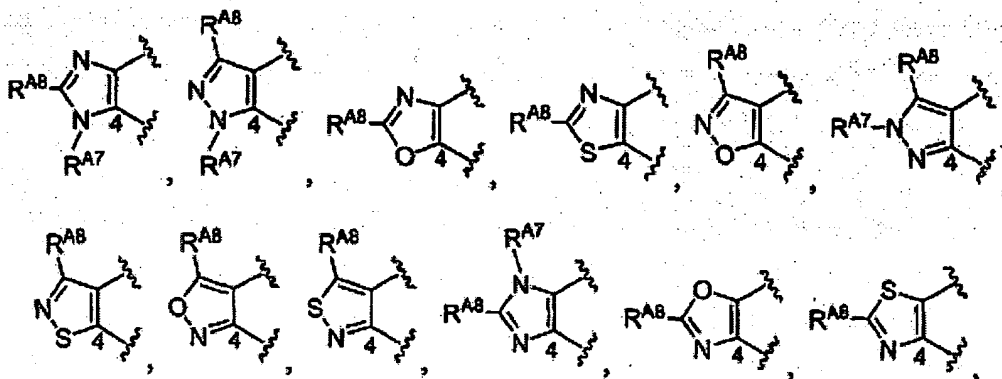


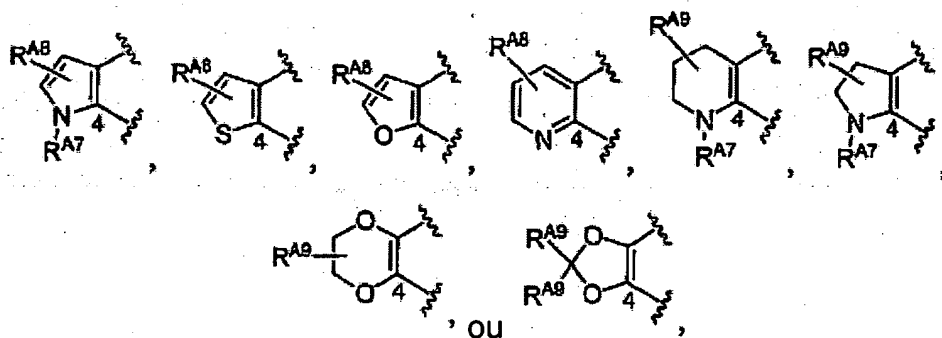
Em outra modalidade, para qualquer composto de fórmula I, I-a,

5 **I-b ou I-c, R^A é selecionado de:**



Para aqueles compostos de fórmula I, I-a, I-b ou I-c, onde R^A compreende um sistema bicíclico, R^{A3}, R^{A4} e os carbonos aos quais eles são ligados formam opcionalmente um anel heterociclila ou heteroarila selecionado de:

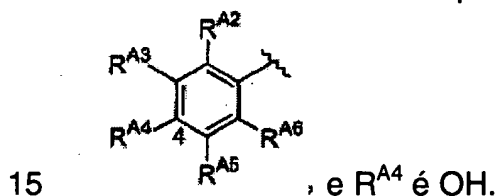




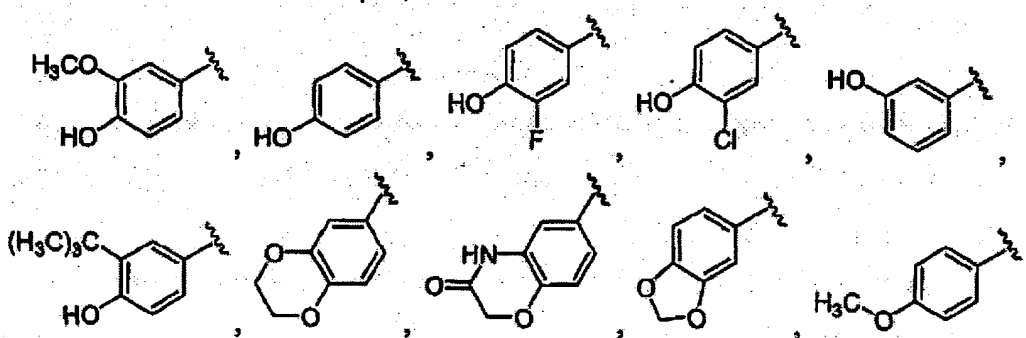
onde a posição 4 do anel definido por R^A é conforme indicado e,

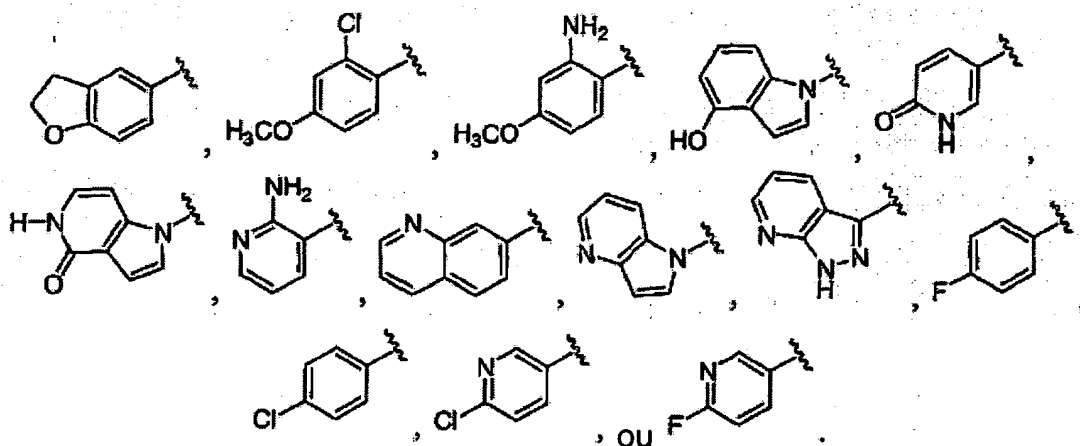
- cada R^{A7} é, independentemente, hidrogênio, $-R^\circ$, $-N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ CO_2R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$ ou $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$; cada R^{A8} é, independentemente, hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-CO_2R^{++}$, $-C(O)R^{++}$, $-C(O)N(R^{++})_2$, $-C(S)N(R^{++})_2$, $-C(NH)N(R^{++})_2$, $-OR^{++}$, $-O(\text{halo}(C_{1-4} \text{ alifático}))$, $-OC(O)N(R^{++})_2$, $-SR^{++}$, $-NO_2$, $-N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})C(O)(R^{++})$, $-N(R^{++})C(O)N(R^{++})_2$, $-N(R^{++}CO_2R^{++})$, $-N(R^{++})N(R^{++})C(O)R^{++}$, $-N(R^{++})N(R^{++})C(O)N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})N(R^{++})CO_2R^{++}$, $-N(R^{++})SO_2N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})SO_2R^{++}$, $-S(O)_2R^{++}$, $-SO_2N(R^{++})_2$, $-S(O)R^{++}$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído por substituintes independentemente selecionados de halogênio, $-OR^{++}$, $-SR^{++}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{++})_2$ ou $-N(R^{++})C(O)(R^{++})$; e cada R^{A9} é, individualmente, F, Cl, C_{1-4} alifático ou halo (C_{1-4} alifático).

Em um exemplo, R^A é



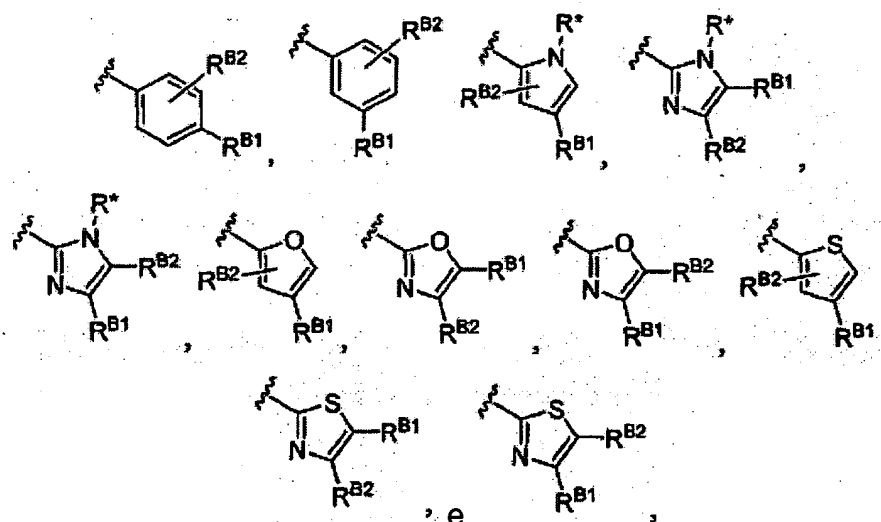
Em outro exemplo, R^A é selecionado de:





Em outra modalidade para qualquer composto de fórmula I, I-a, I-b ou I-c, L^B é uma ligação covalente, $-CH_2-$ ou $N(R^*)-$.

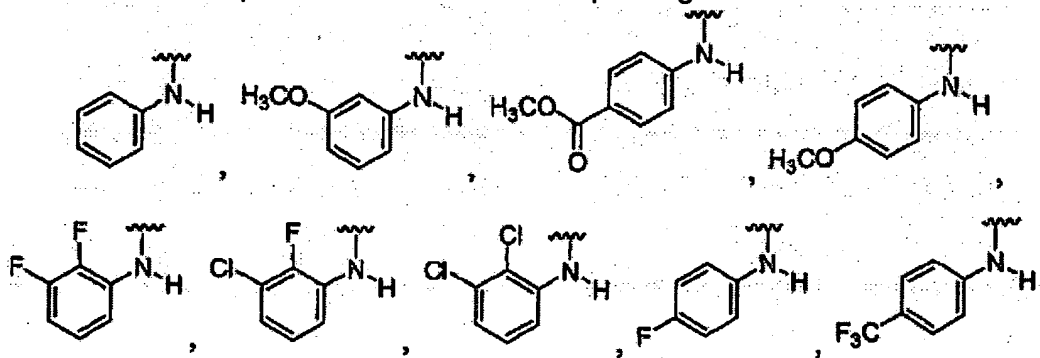
Em ainda outra modalidade para qualquer composto de fórmula I, I-a, I-b ou I-c, R^B é selecionado do grupo consistindo em:



5 onde

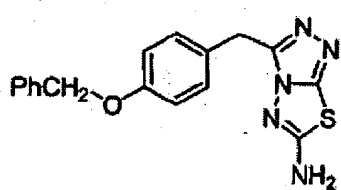
cada um de R^{B1} e R^{B2} é, independentemente, hidrogênio ou R^{Ar} .

Exemplos de $L^B R^B$ incluem o que segue:

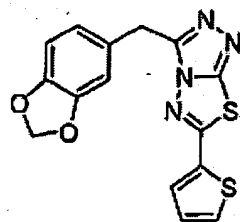


Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos selecionados do grupo de compostos listados na Tabela 1, 2 ou 3.

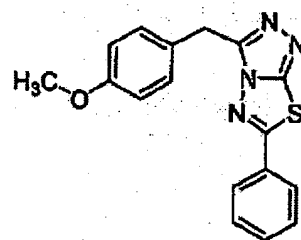
Tabela 1. Compostos de fórmula Ia



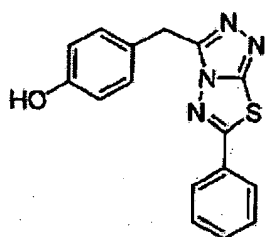
1



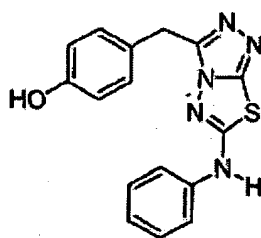
2



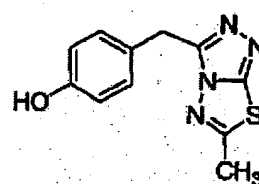
3



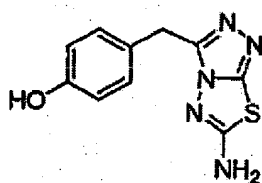
4



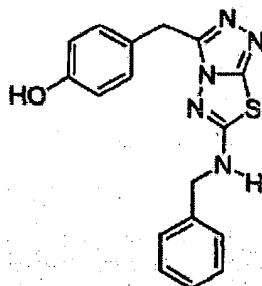
5



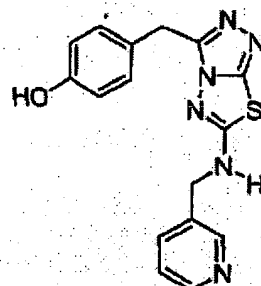
6



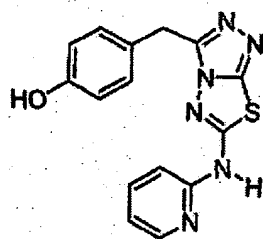
7



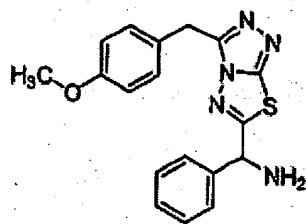
8



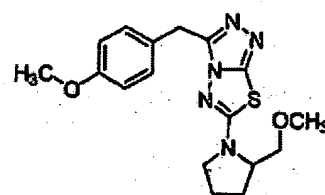
9



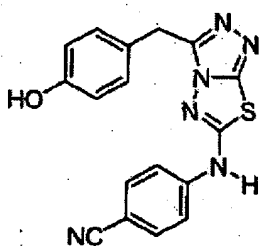
10



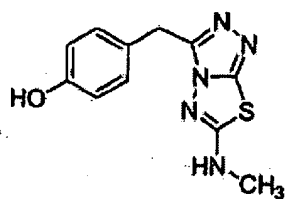
11



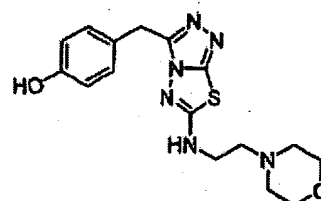
12



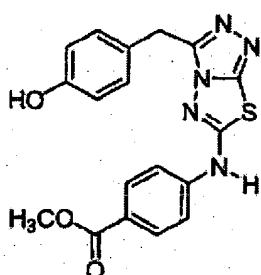
13



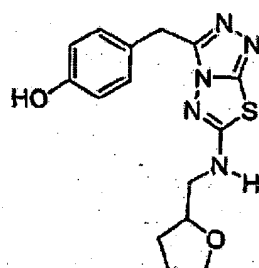
14



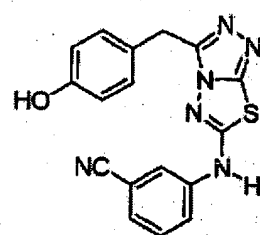
15



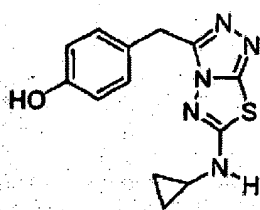
16



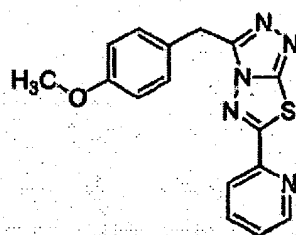
17



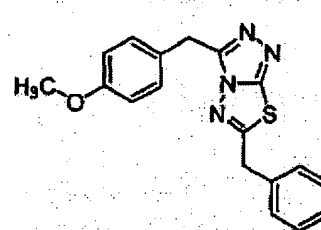
18



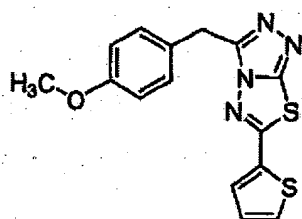
19



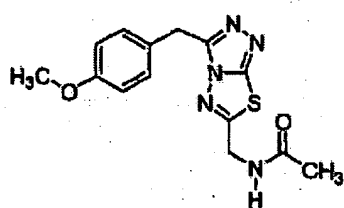
20



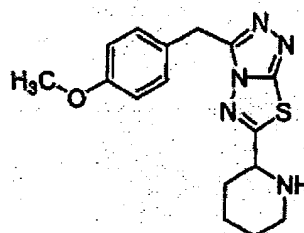
21



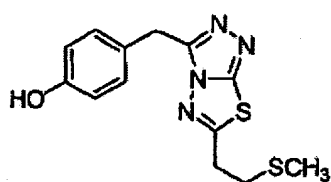
22



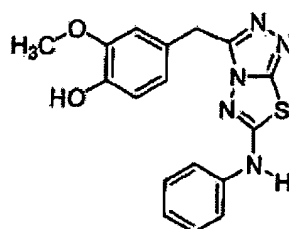
23



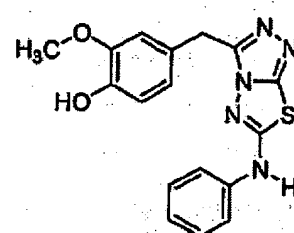
24



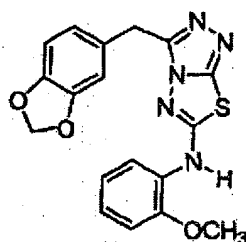
25



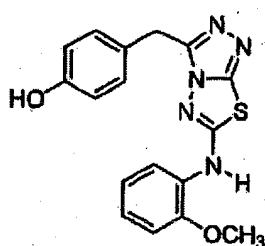
26



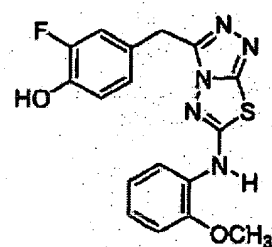
27



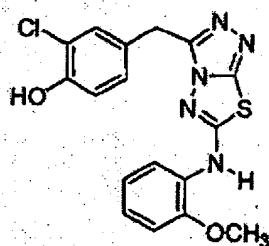
28



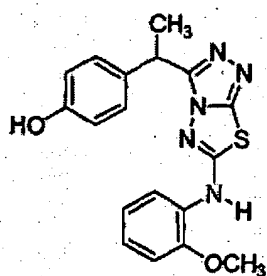
29



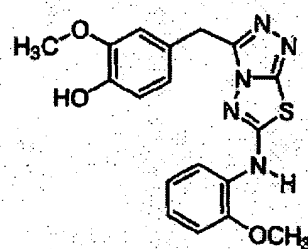
30



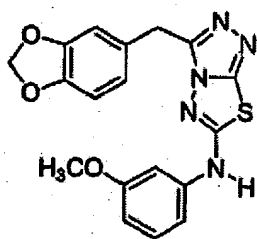
31



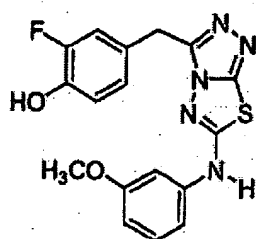
32



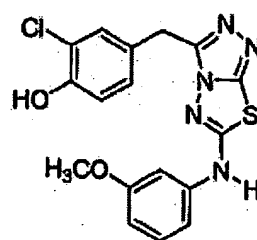
33



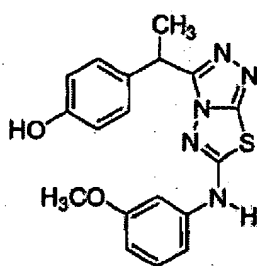
34



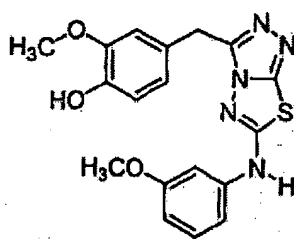
35



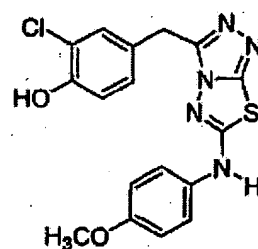
36



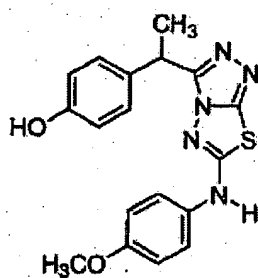
37



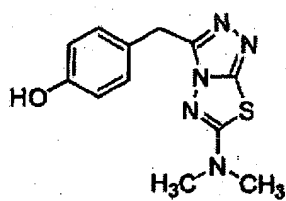
38



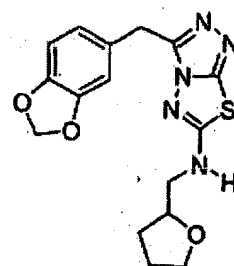
39



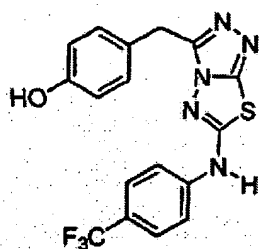
40



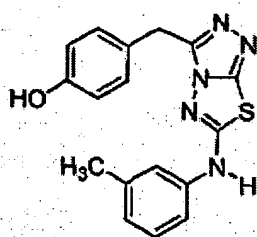
41



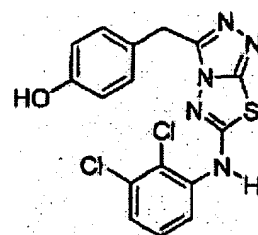
42



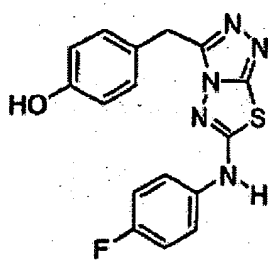
43



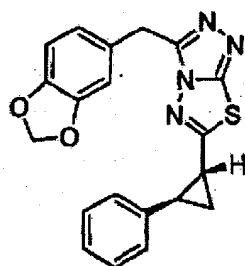
44



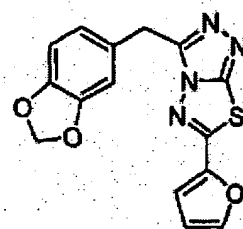
45



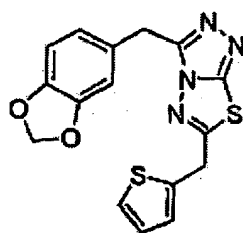
46



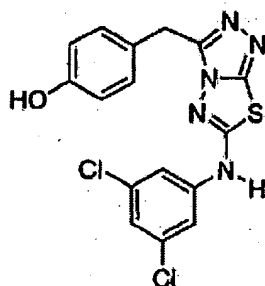
47



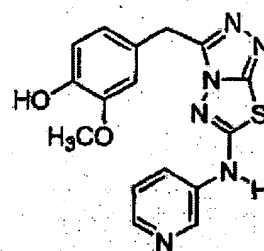
48



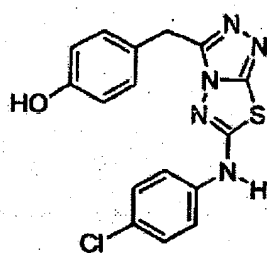
49



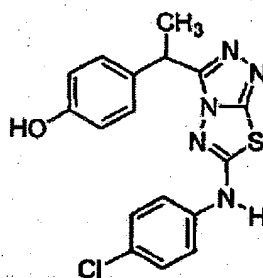
50



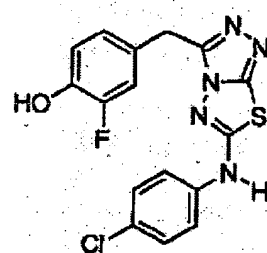
51



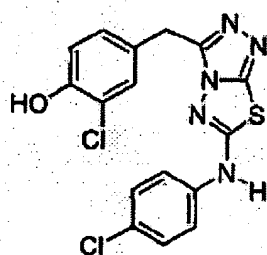
52



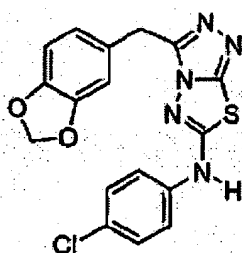
53



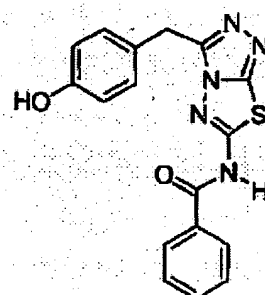
54



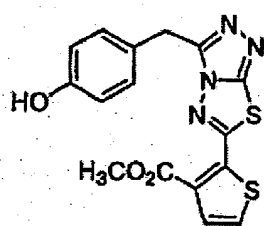
55



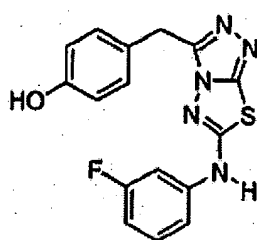
56



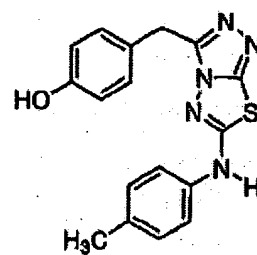
57



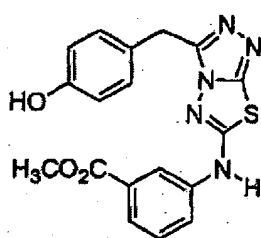
58



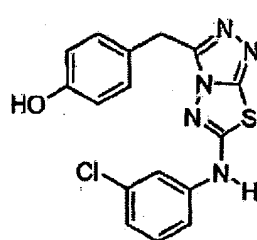
59



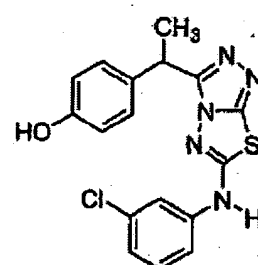
60



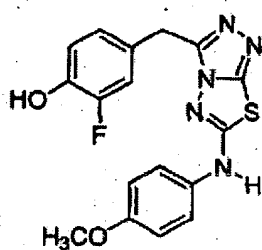
61



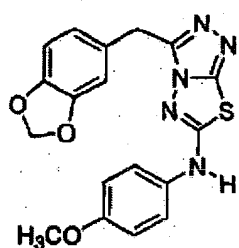
62



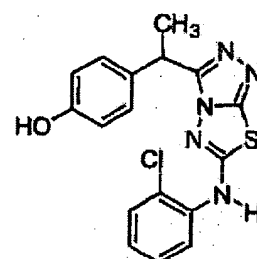
63



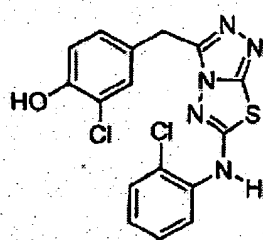
64



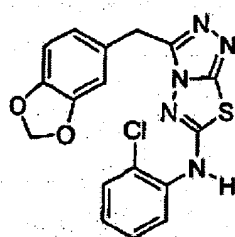
65



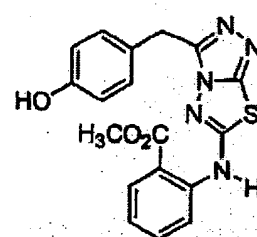
66



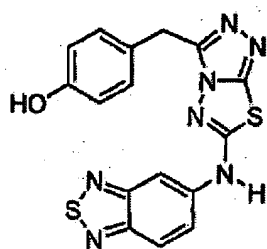
67



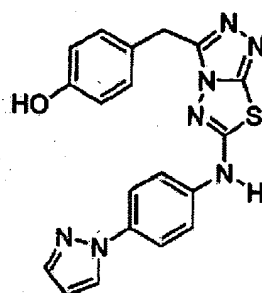
68



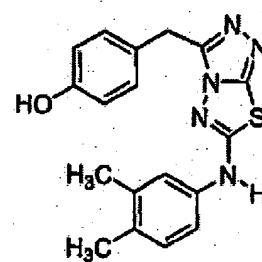
69



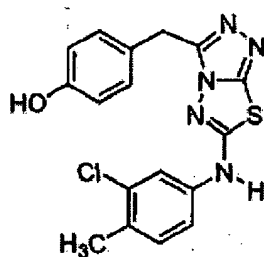
70



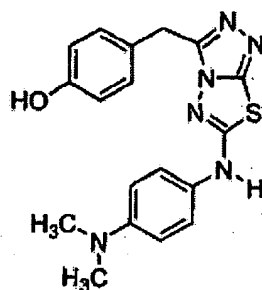
71



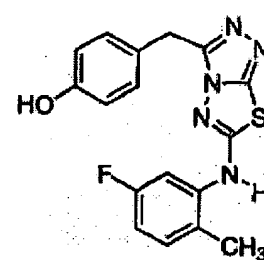
72



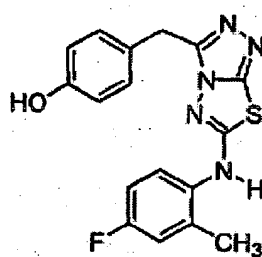
73



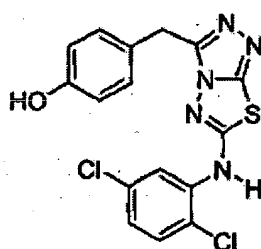
74



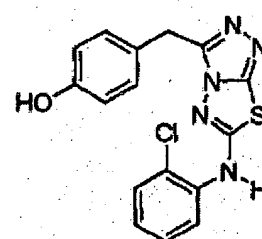
75



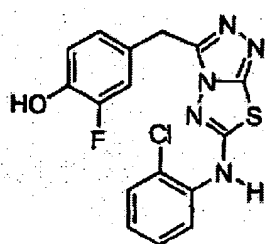
76



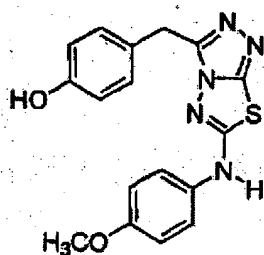
77



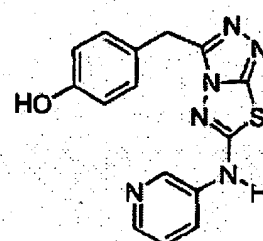
78



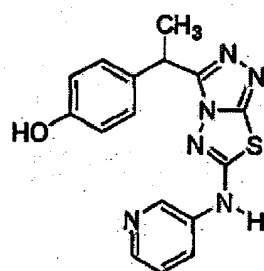
79



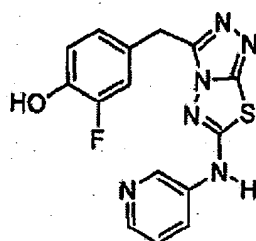
80



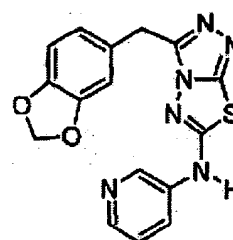
81



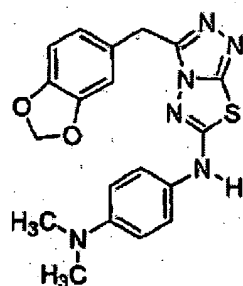
82



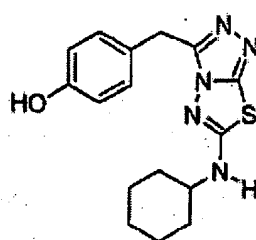
83



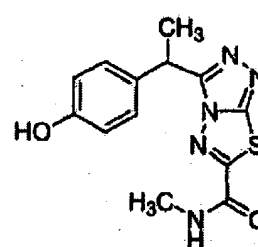
84



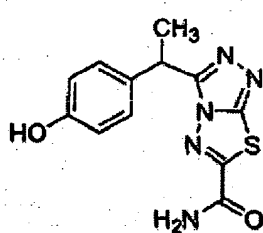
85



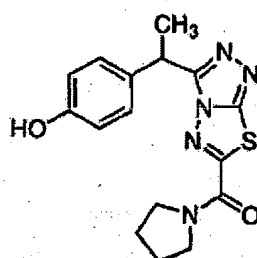
86



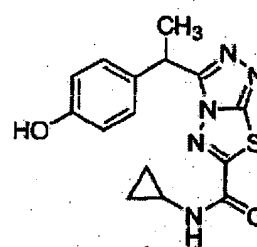
87



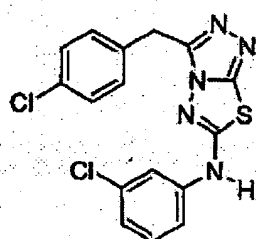
88



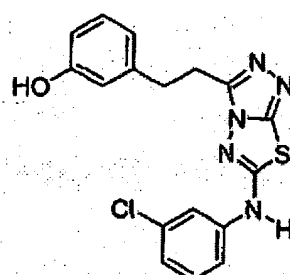
89



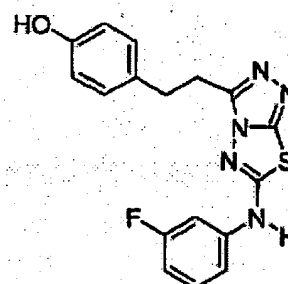
90



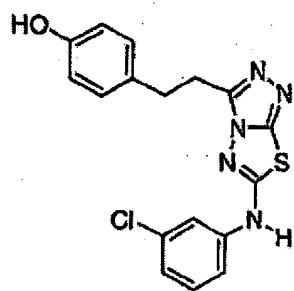
91



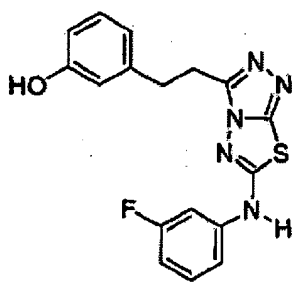
92



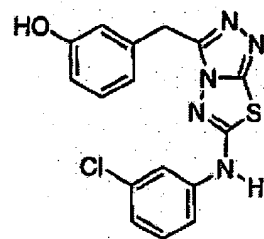
93



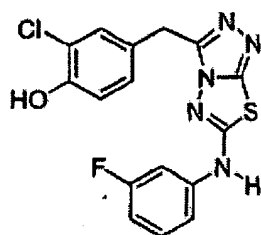
94



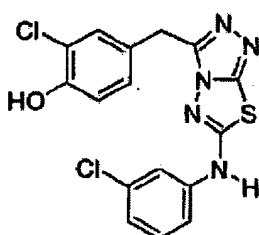
95



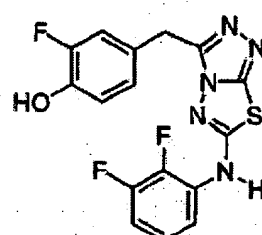
96



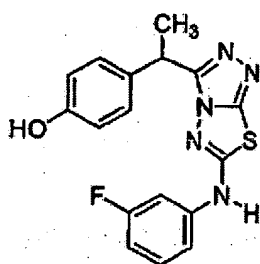
97



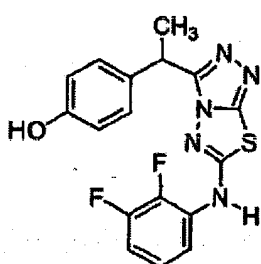
98



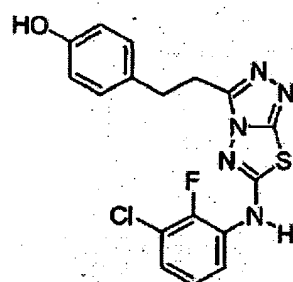
99



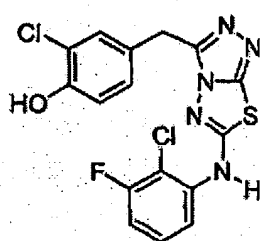
100



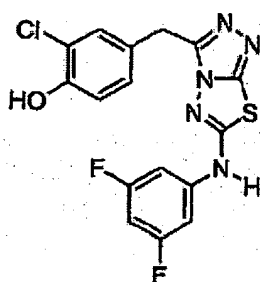
101



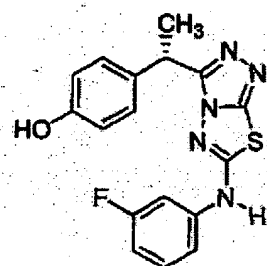
102



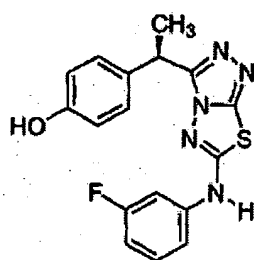
103



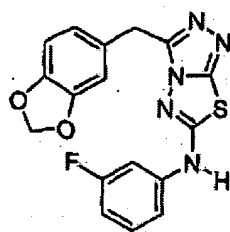
104



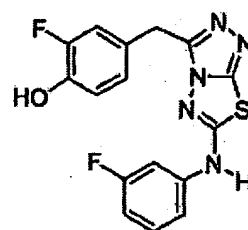
105



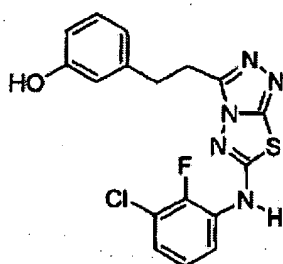
106



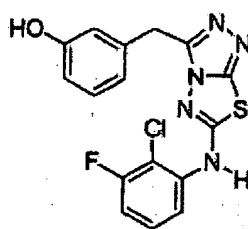
107



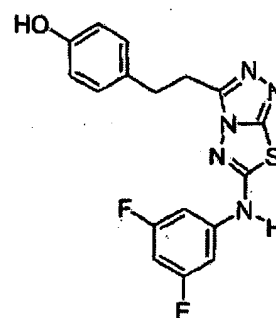
108



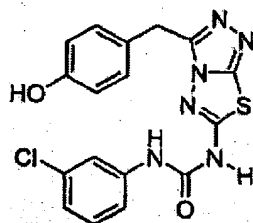
109



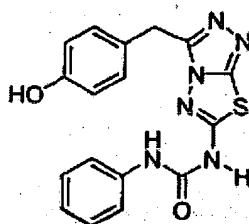
110



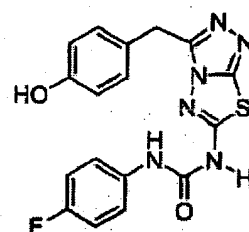
111



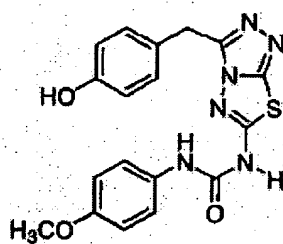
112



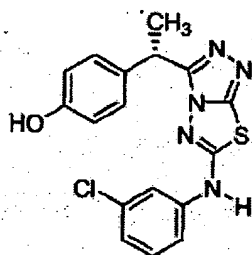
113



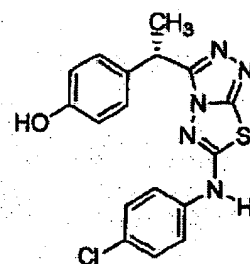
114



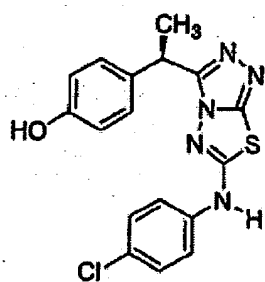
115



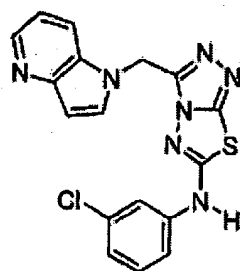
116



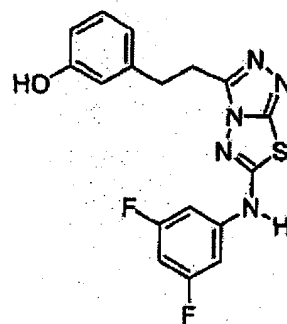
117



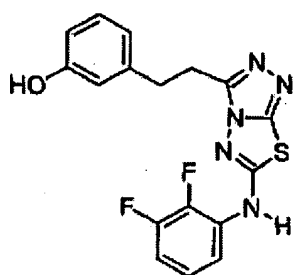
118



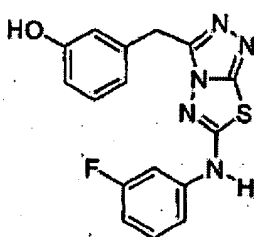
119



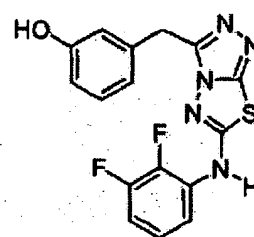
120



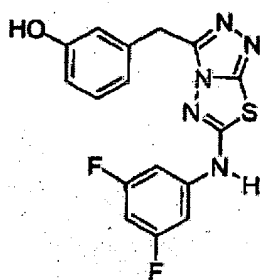
121



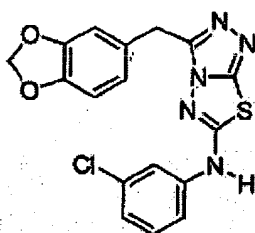
122



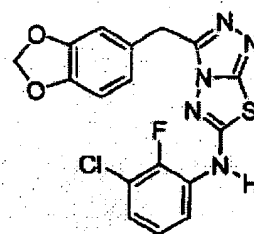
123



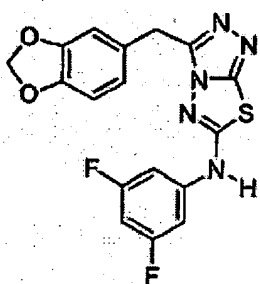
124



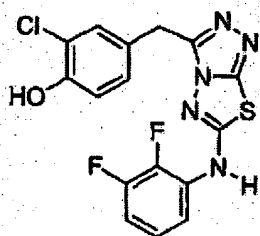
125



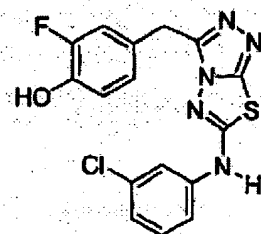
126



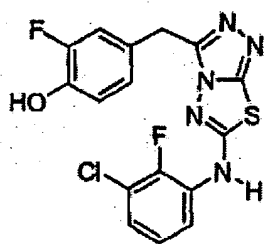
127



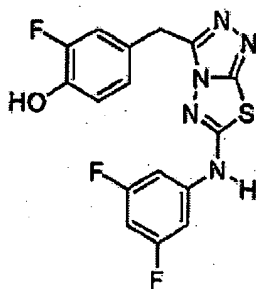
128



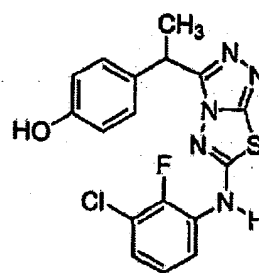
129



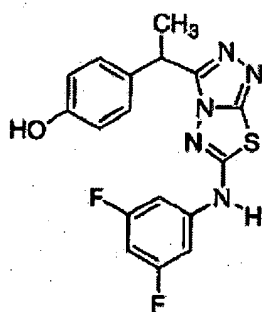
130



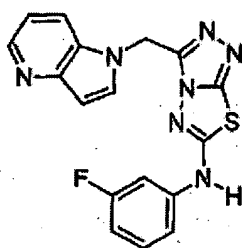
131



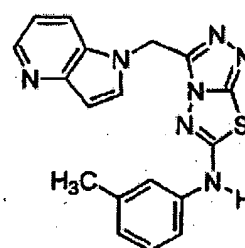
132



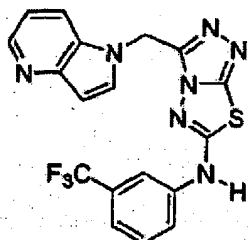
133



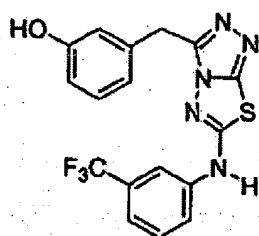
134



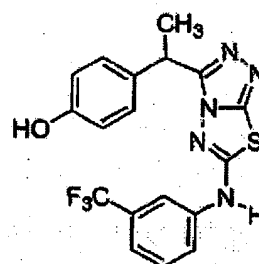
135



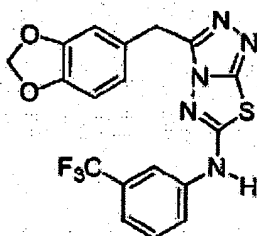
136



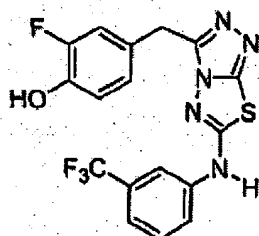
137



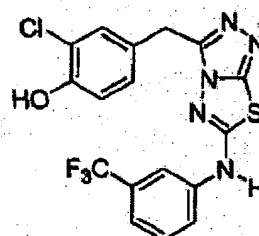
138



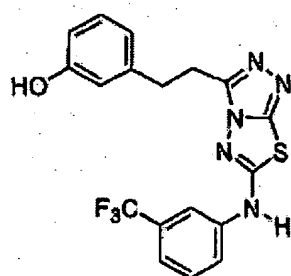
139



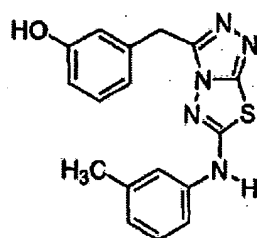
140



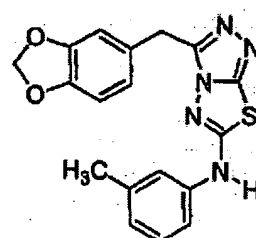
141



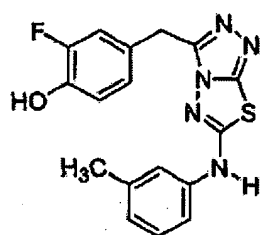
142



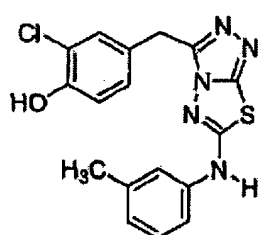
143



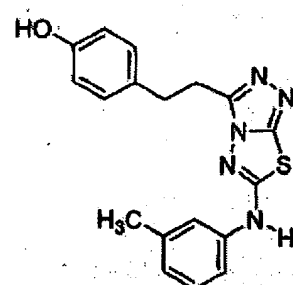
144



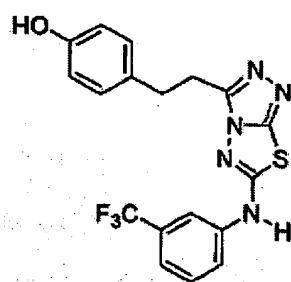
145



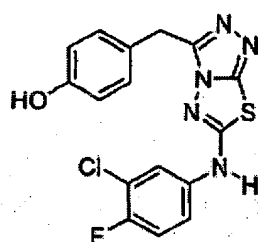
146



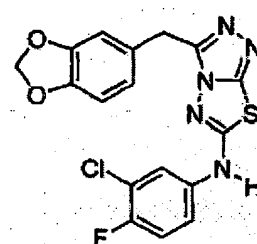
147



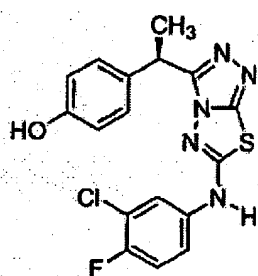
148



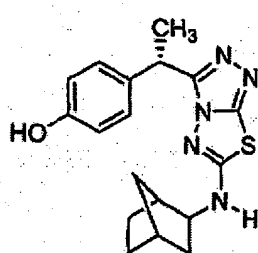
149



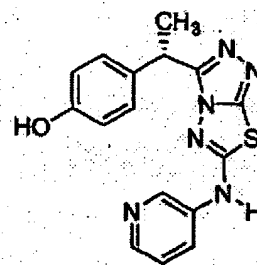
150



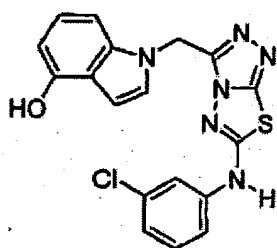
151



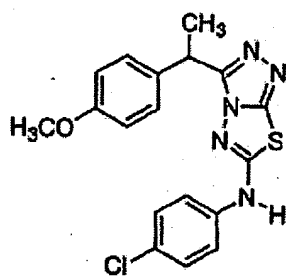
152



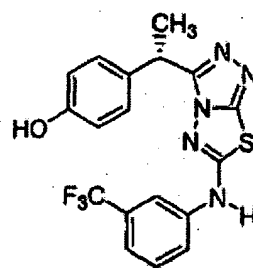
153



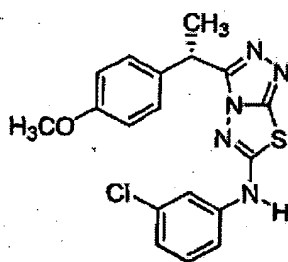
154



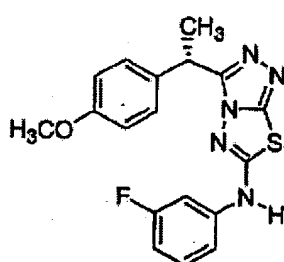
155



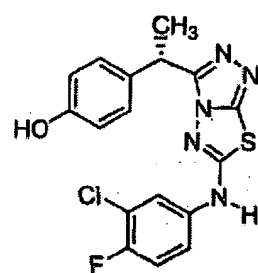
156



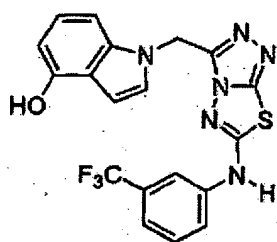
157



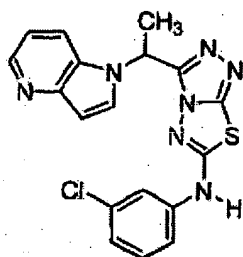
158



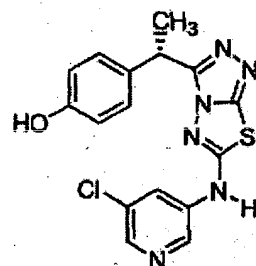
159



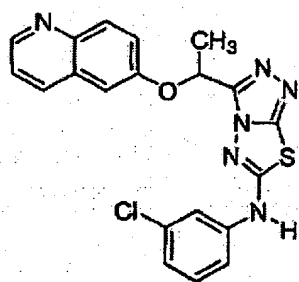
160



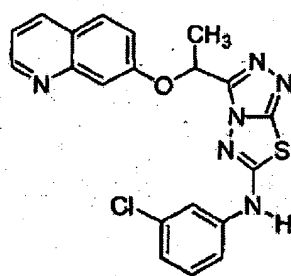
161



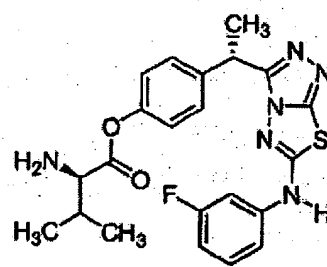
162



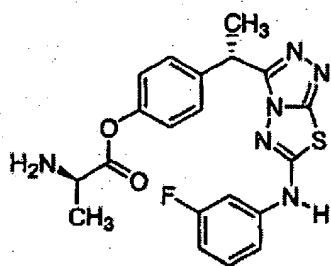
163



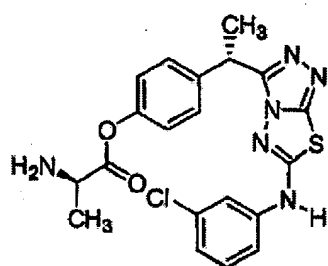
164



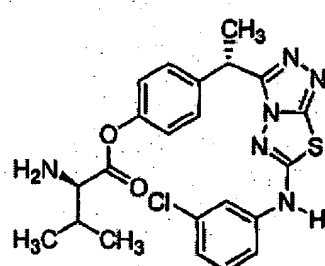
165



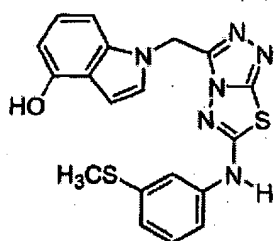
166



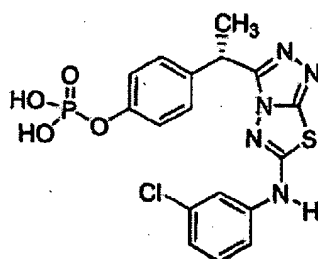
167



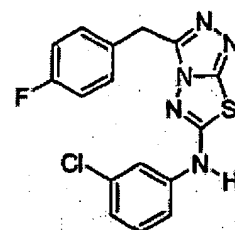
168



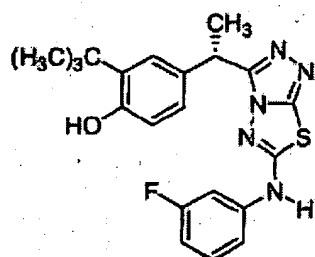
169



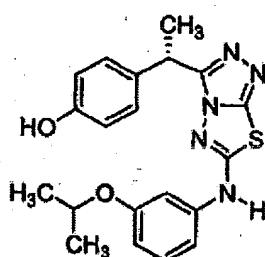
170



171

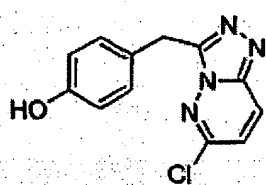


172

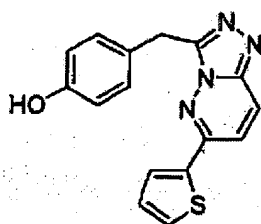


173

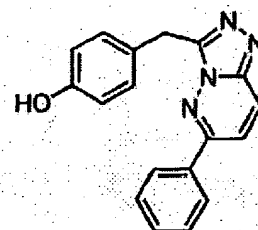
Tabela 2. Compostos de fórmula I-b



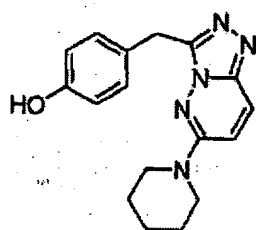
174



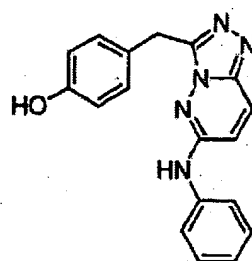
175



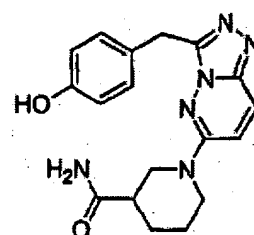
176



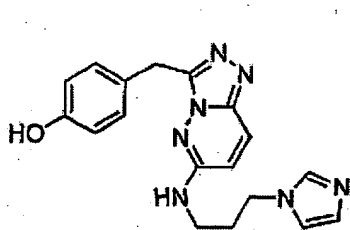
177



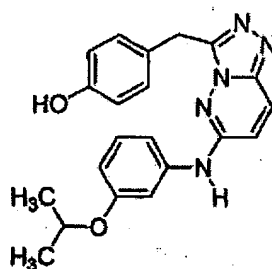
178



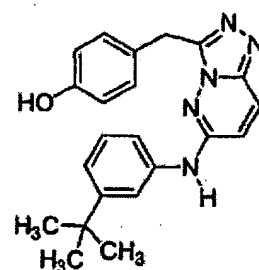
179



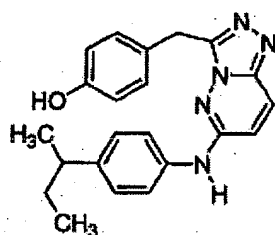
180



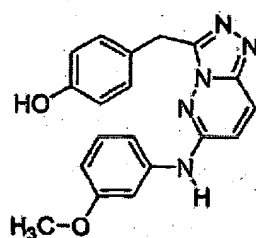
181



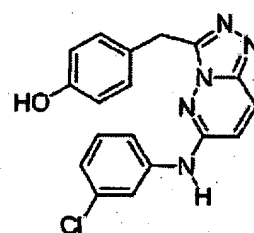
182



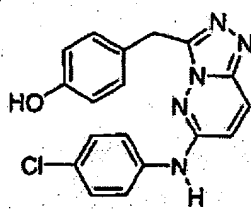
183



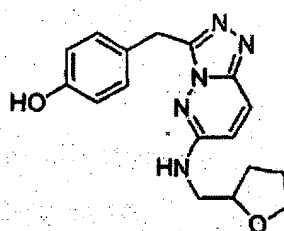
184



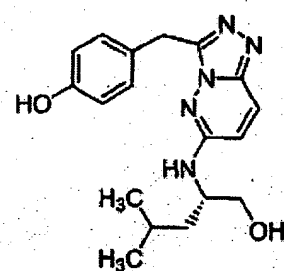
185



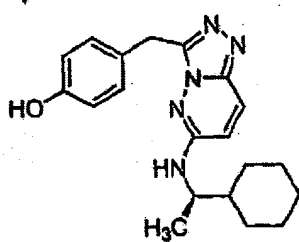
186



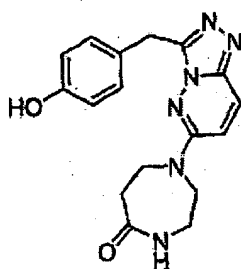
187



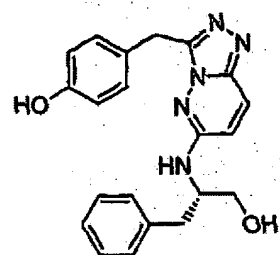
188



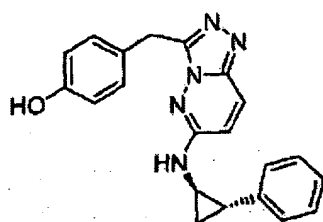
189



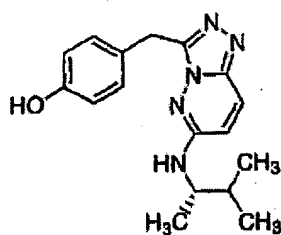
190



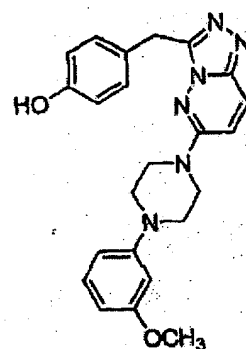
191



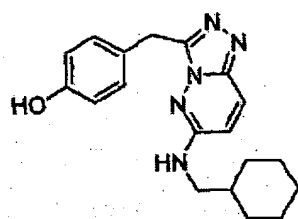
192



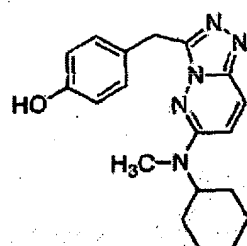
193



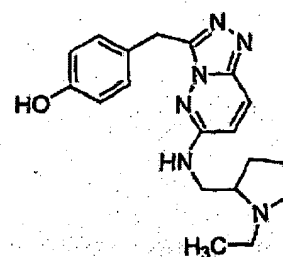
194



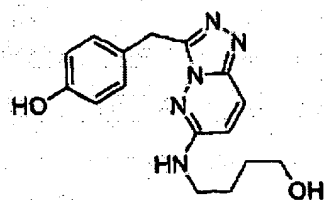
195



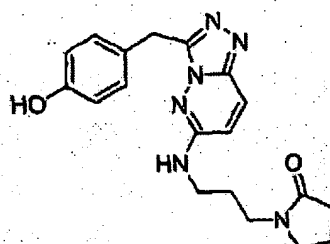
196



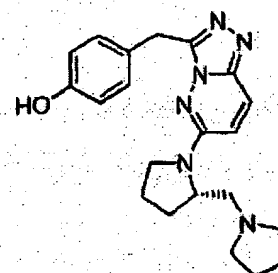
197



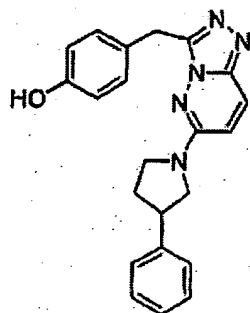
198



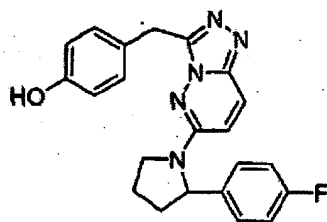
199



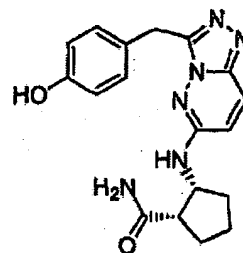
200



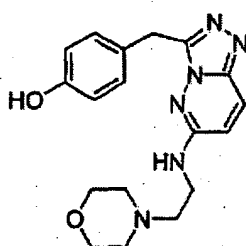
201



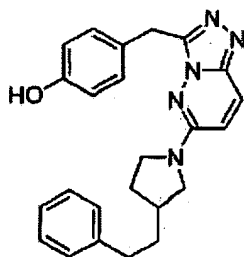
202



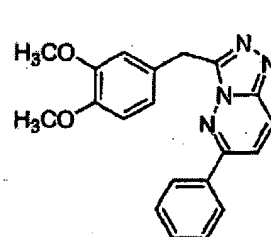
203



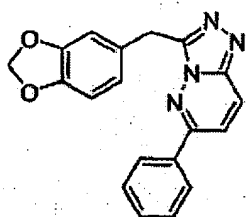
204



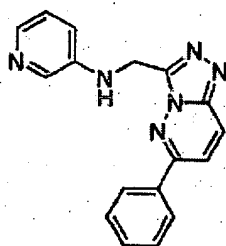
205



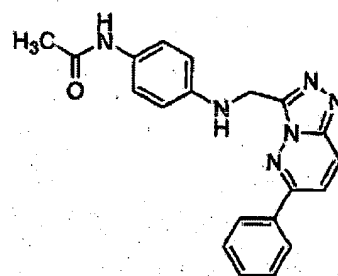
206



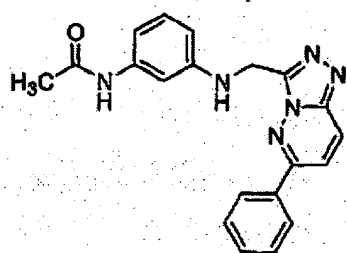
207



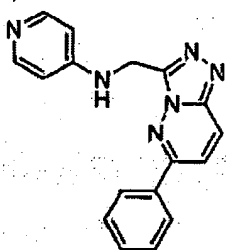
208



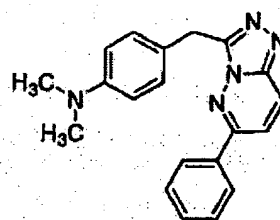
209



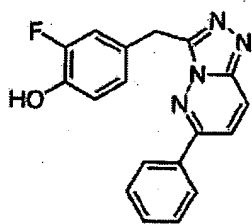
210



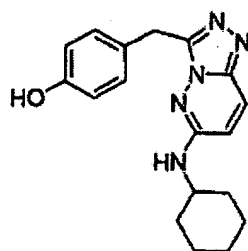
211



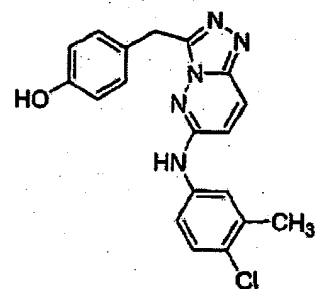
212



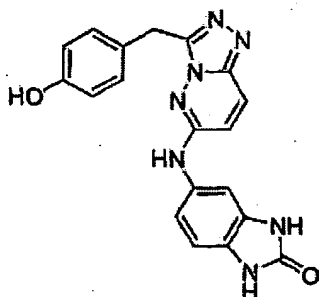
213



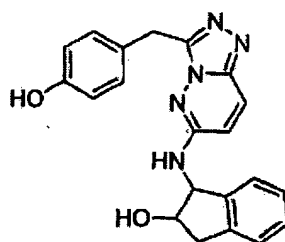
214



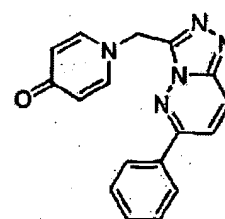
215



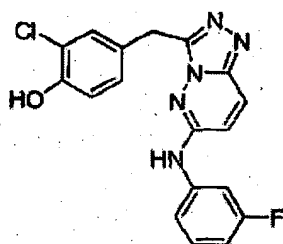
216



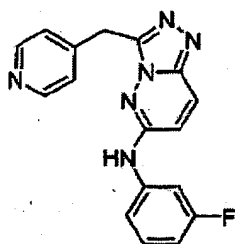
217



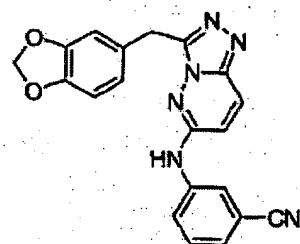
218



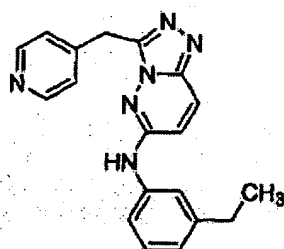
219



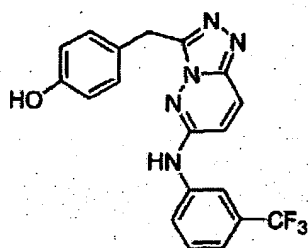
220



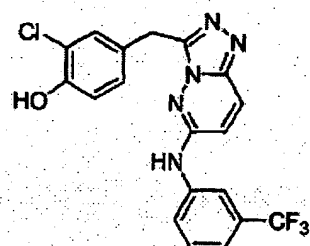
221



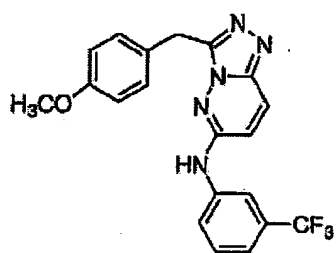
222



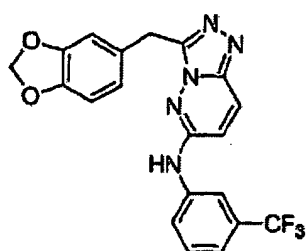
223



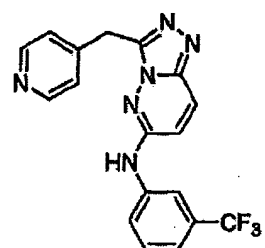
224



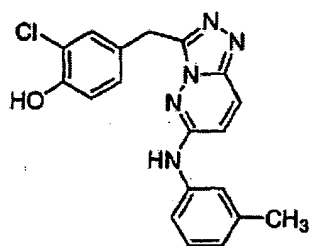
225



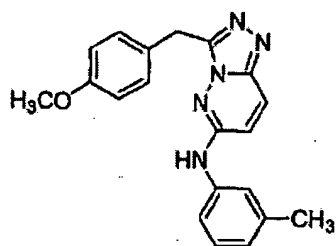
226



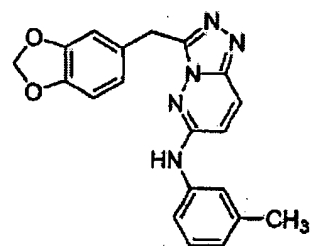
227



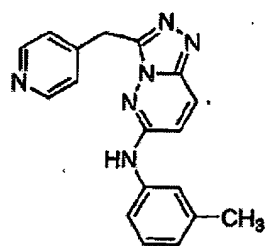
228



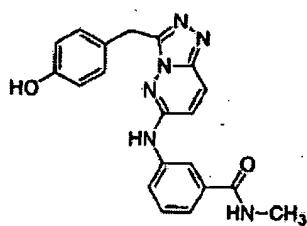
229



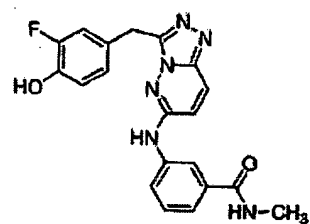
230



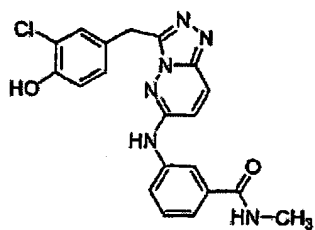
231



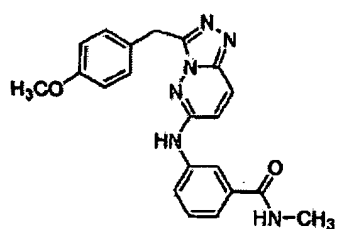
232



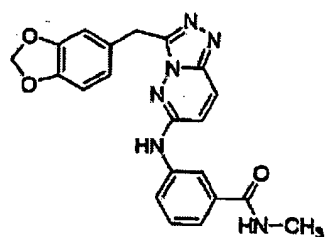
233



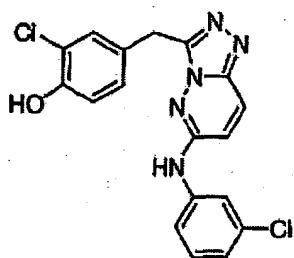
234



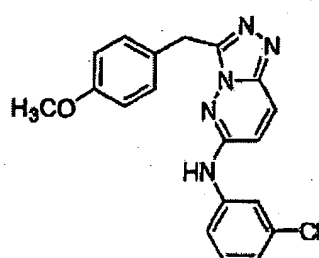
235



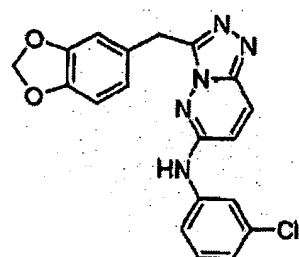
236



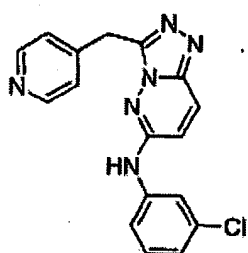
237



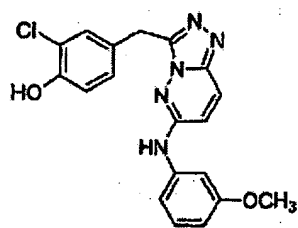
238



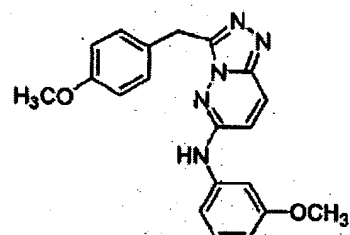
239



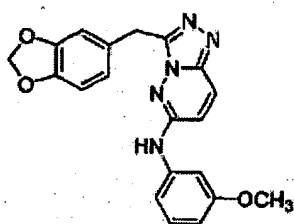
240



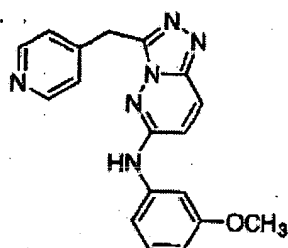
241



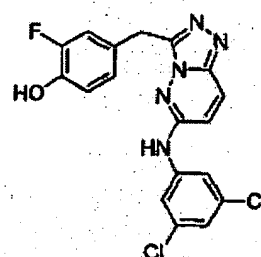
242



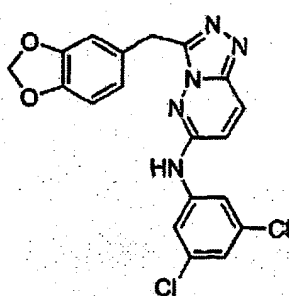
243



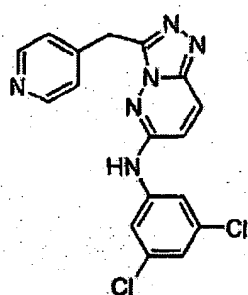
244



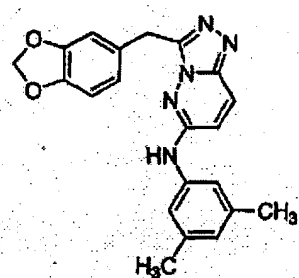
245



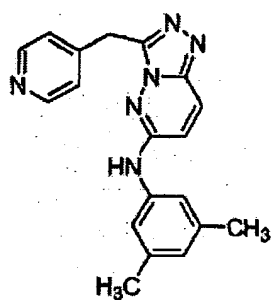
246



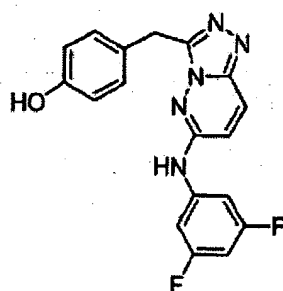
247



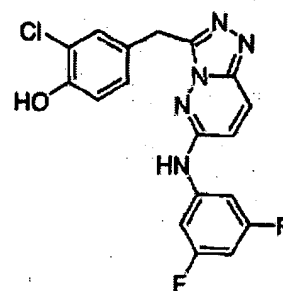
248



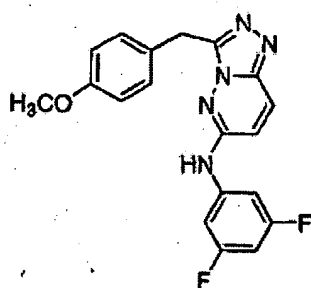
249



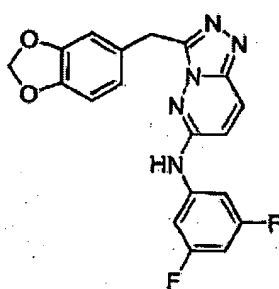
250



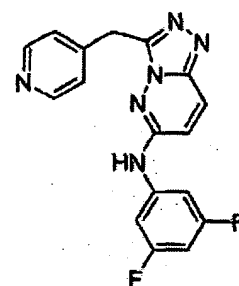
251



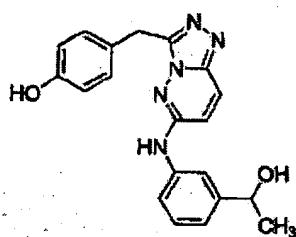
252



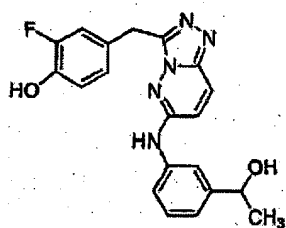
253



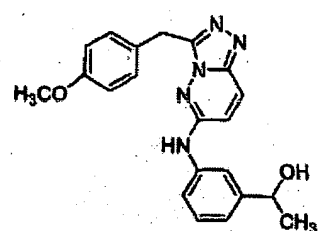
254



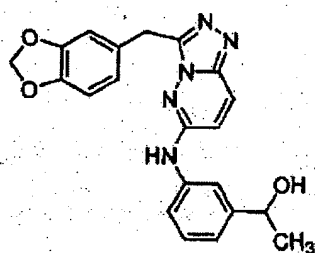
255



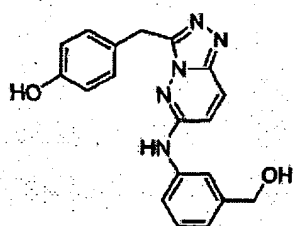
256



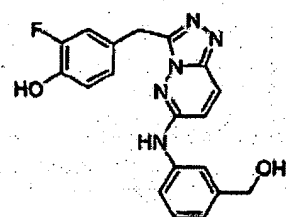
257



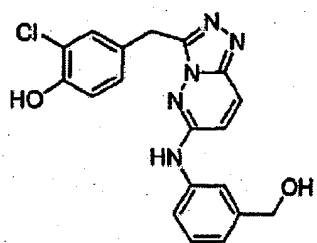
258



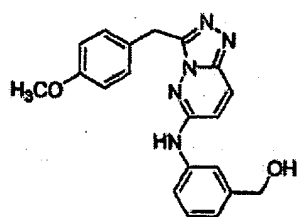
259



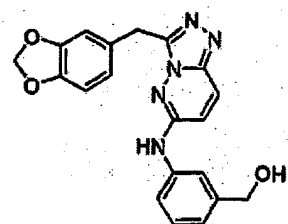
260



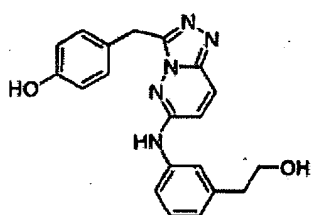
261



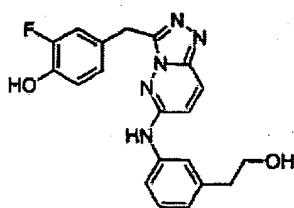
262



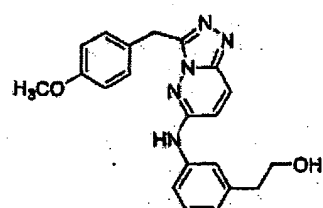
263



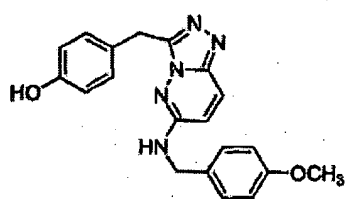
264



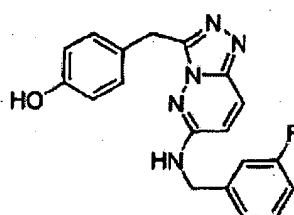
265



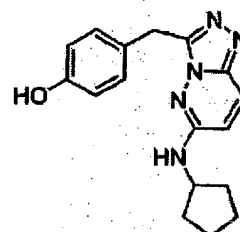
266



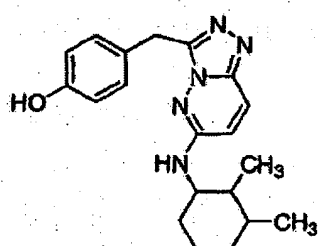
267



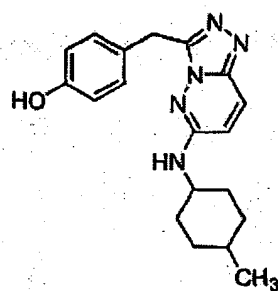
268



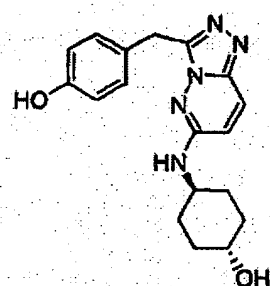
269



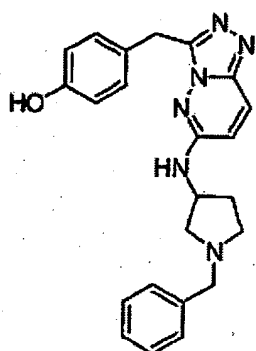
270



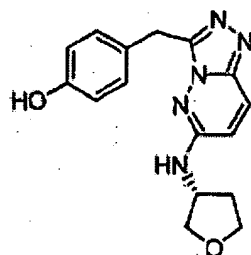
271



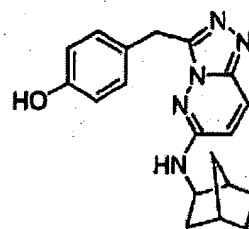
272



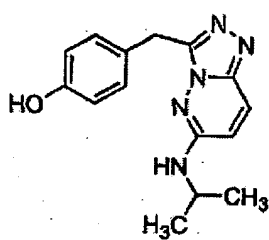
273



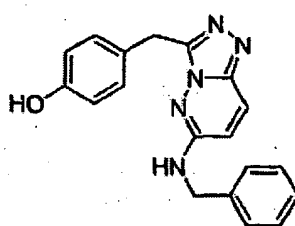
274



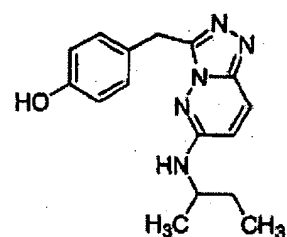
275



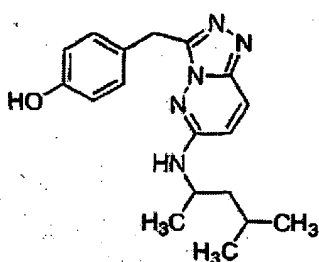
276



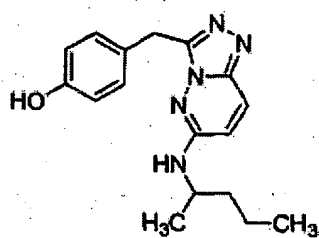
277



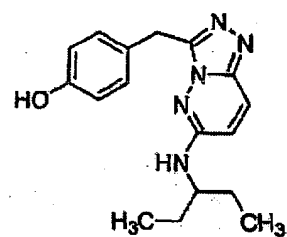
278



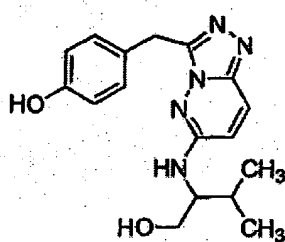
279



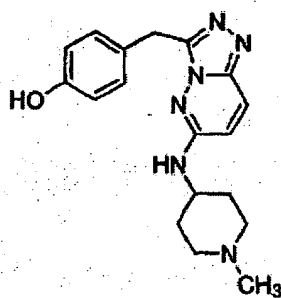
280



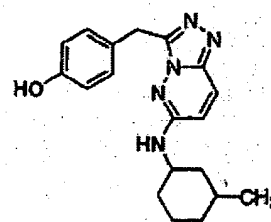
281



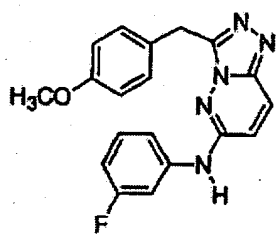
282



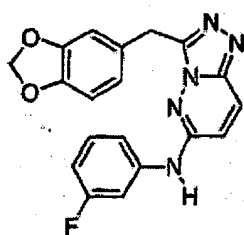
283



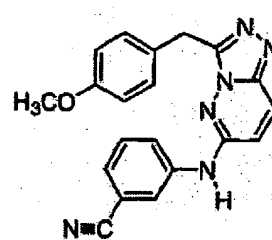
284



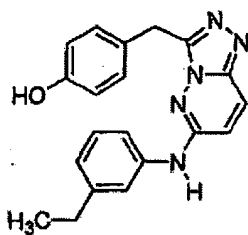
285



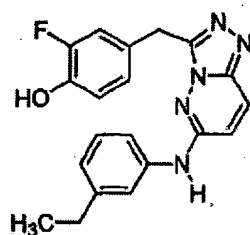
286



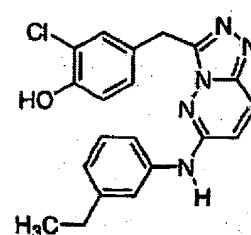
287



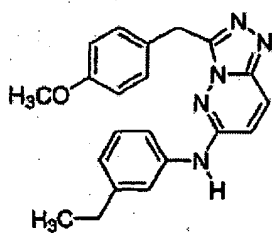
288



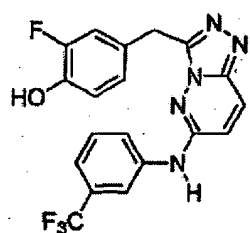
289



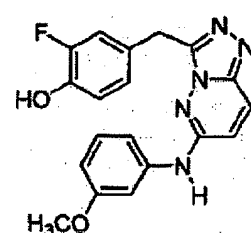
290



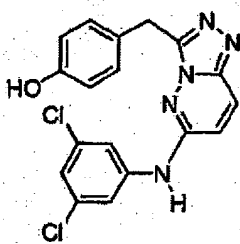
291



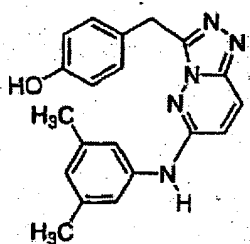
292



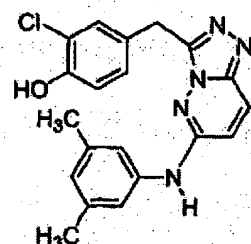
293



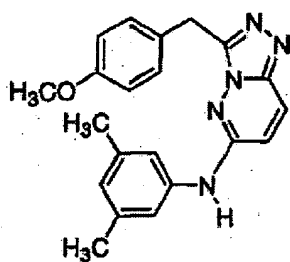
294



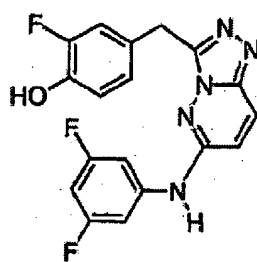
295



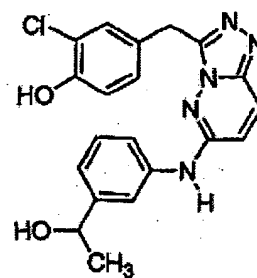
296



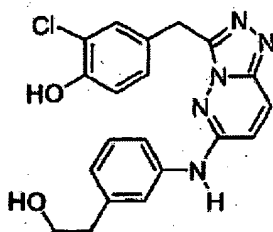
297



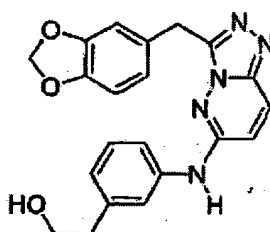
298



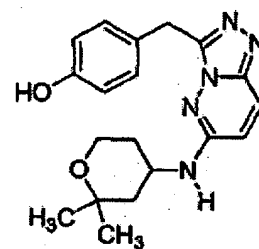
299



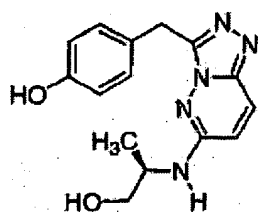
300



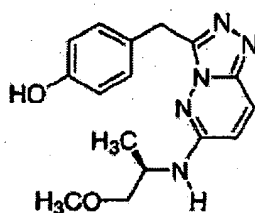
301



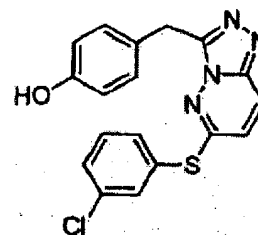
302



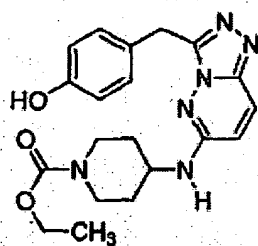
303



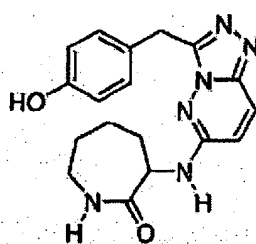
304



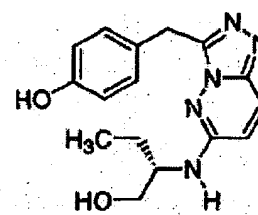
305



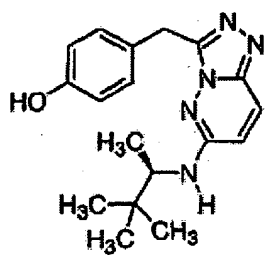
306



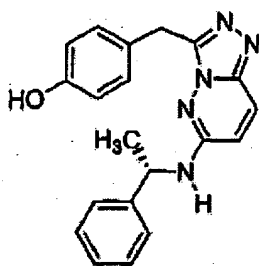
307



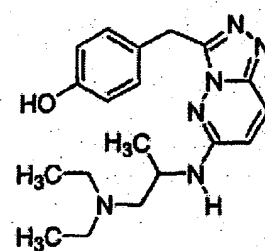
308



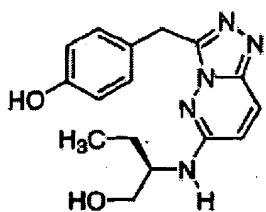
309



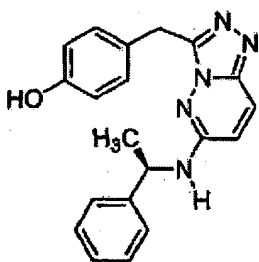
310



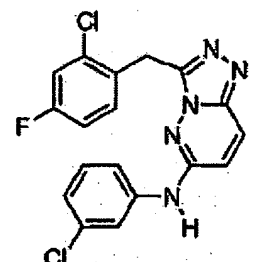
311



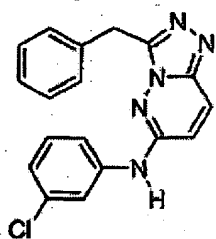
312



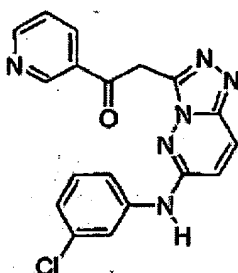
313



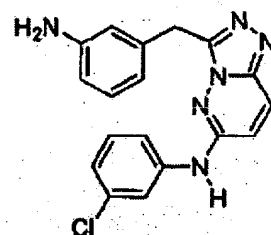
314



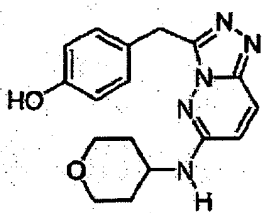
315



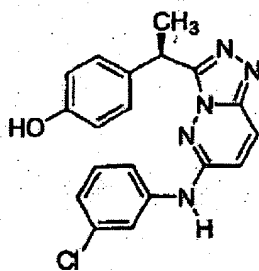
316



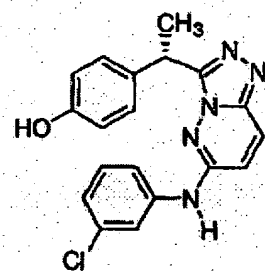
317



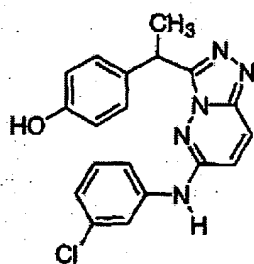
318



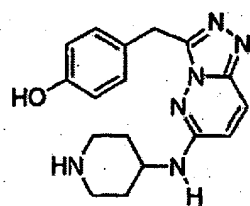
319



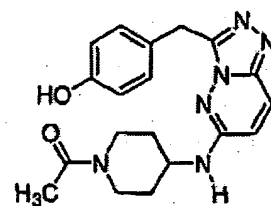
320



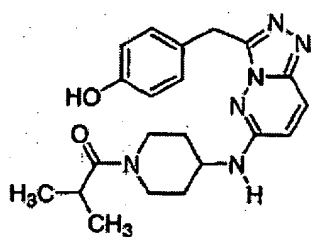
321



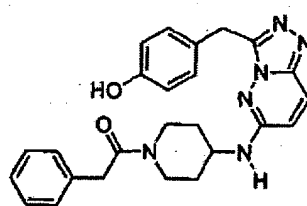
322



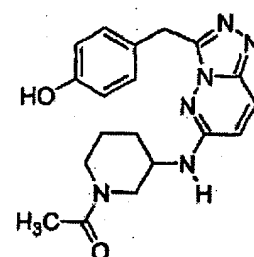
323



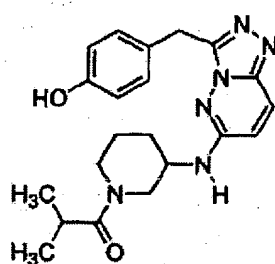
324



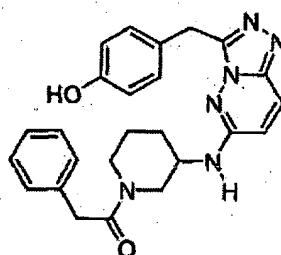
325



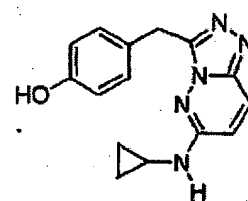
326



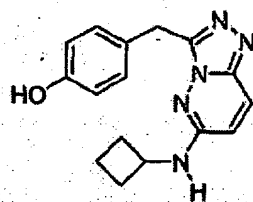
327



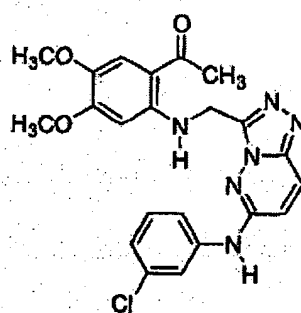
328



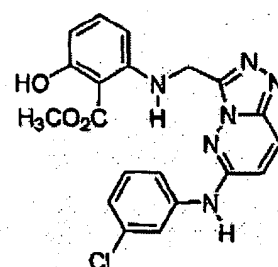
329



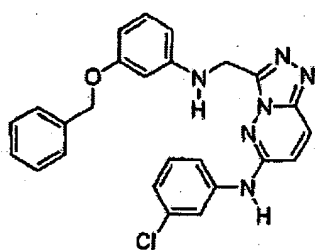
330



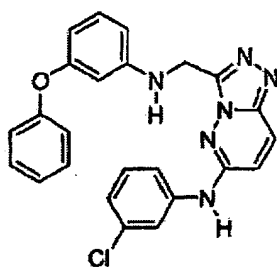
331



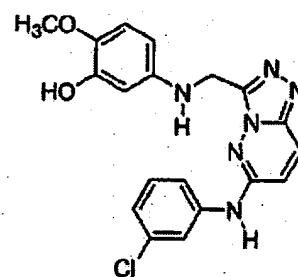
332



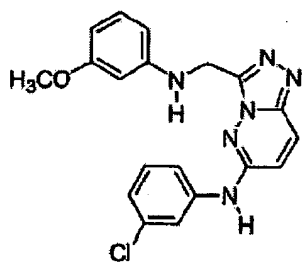
333



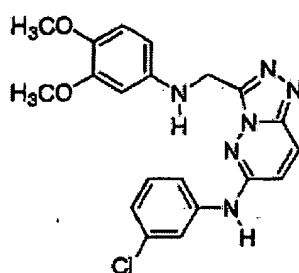
334



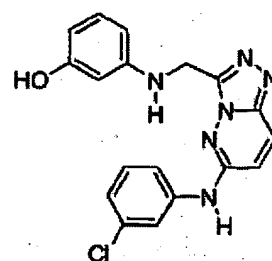
335



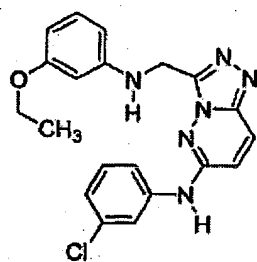
336



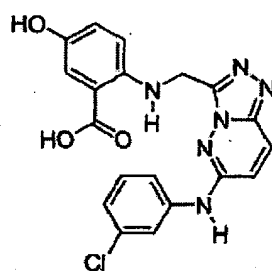
337



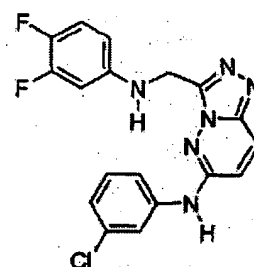
338



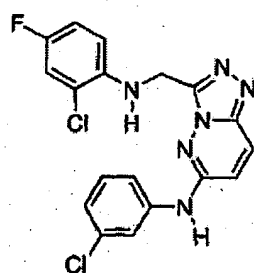
339



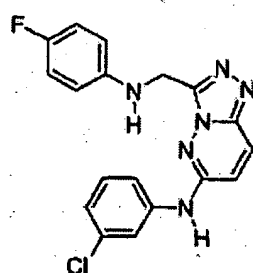
340



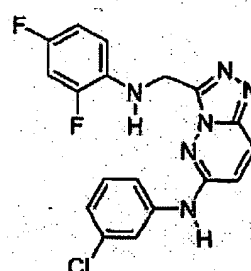
341



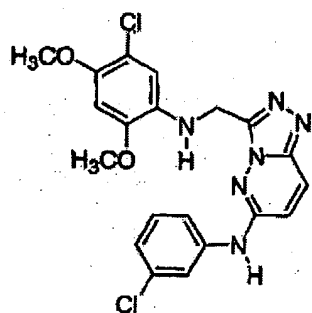
342



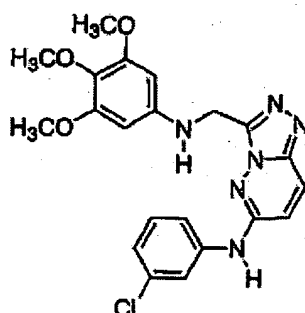
343



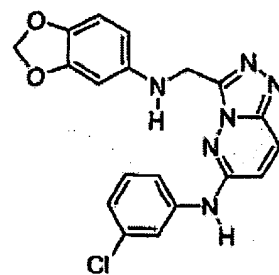
344



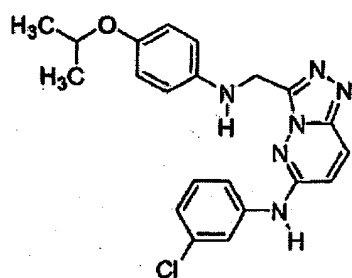
345



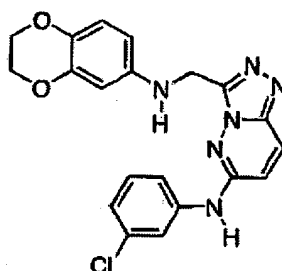
346



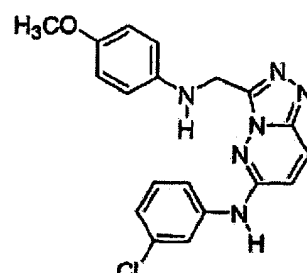
347



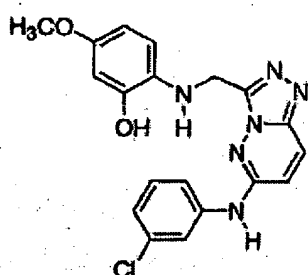
348



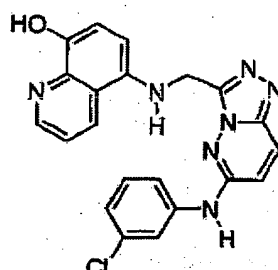
349



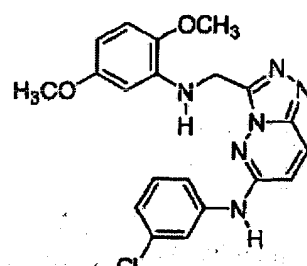
350



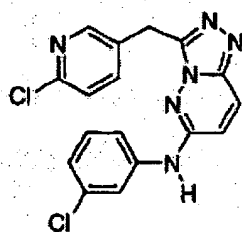
351



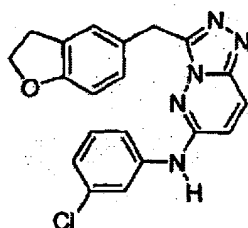
352



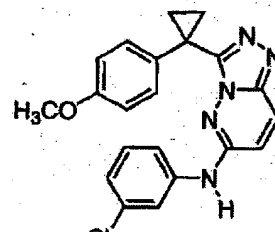
353



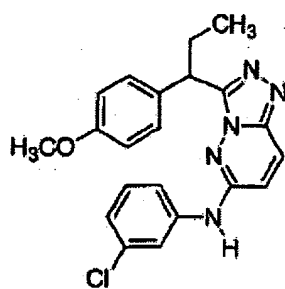
354



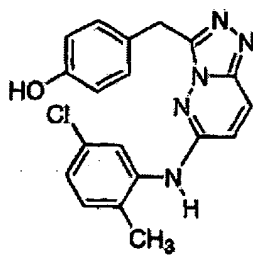
355



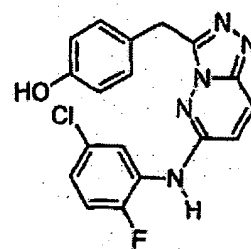
356



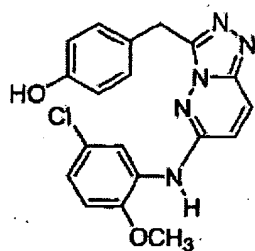
357



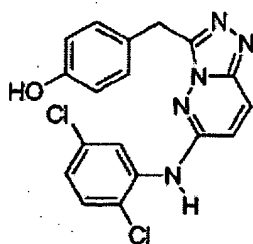
358



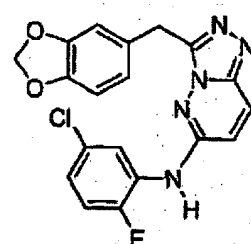
359



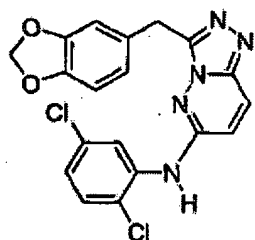
360



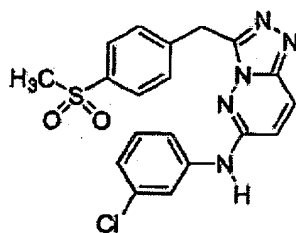
361



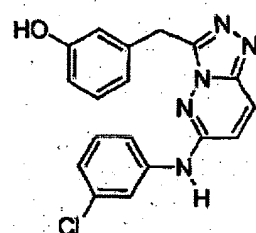
362



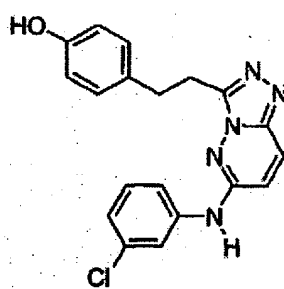
363



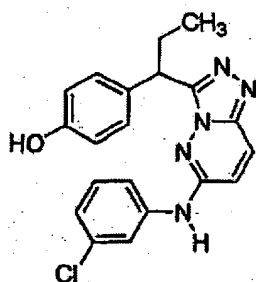
364



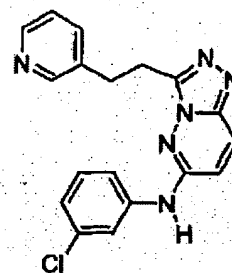
365



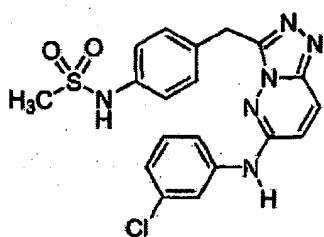
366



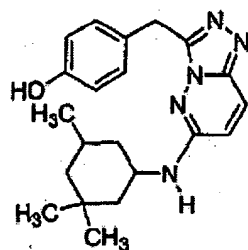
367



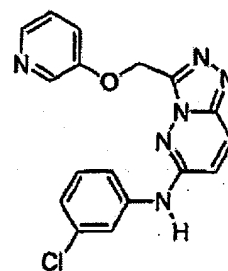
368



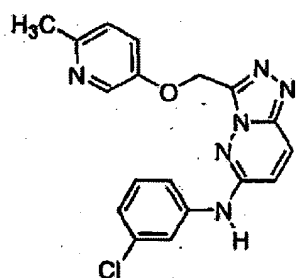
369



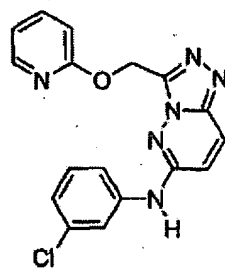
370



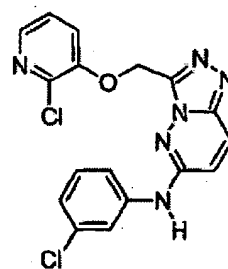
371



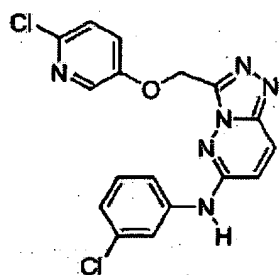
372



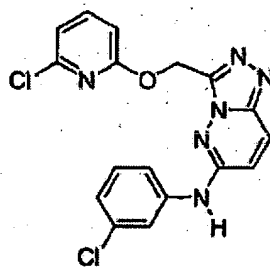
373



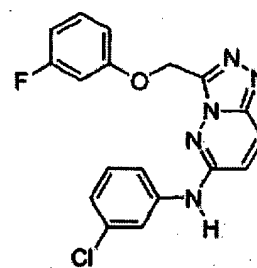
374



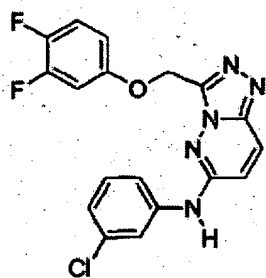
375



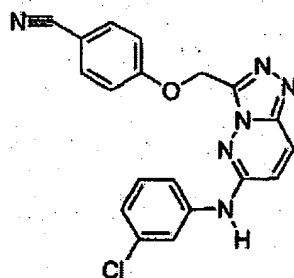
376



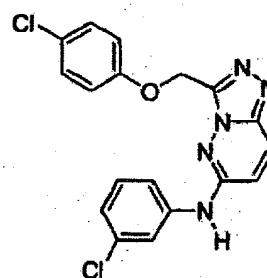
377



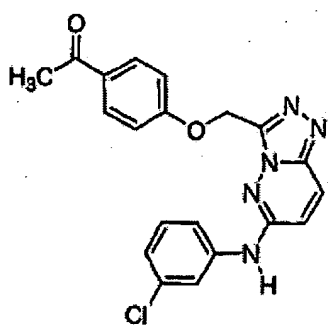
378



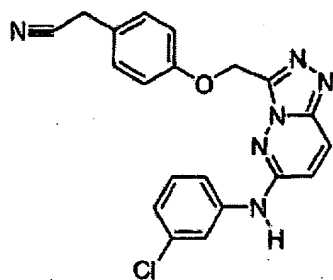
379



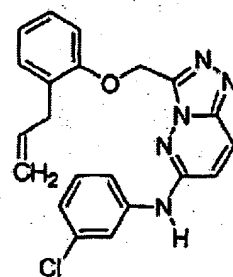
380



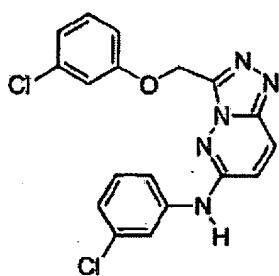
381



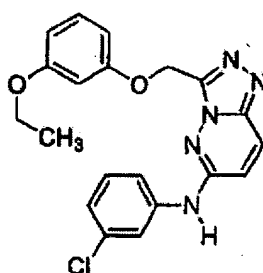
382



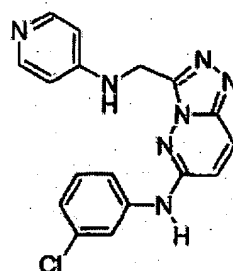
383



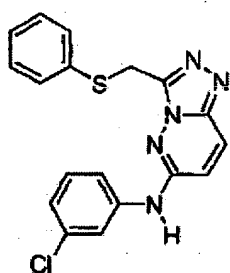
384



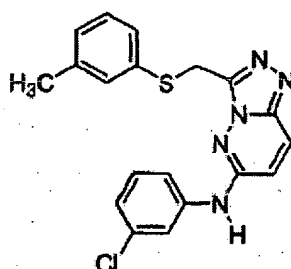
385



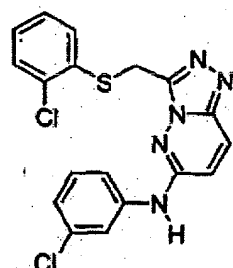
386



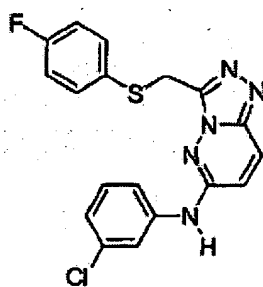
387



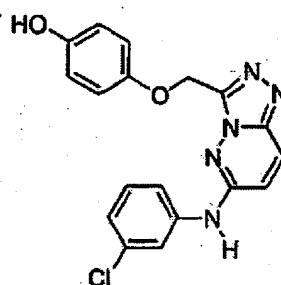
388



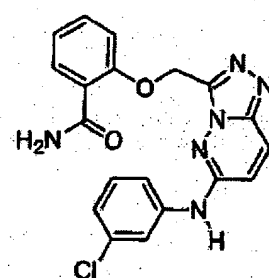
389



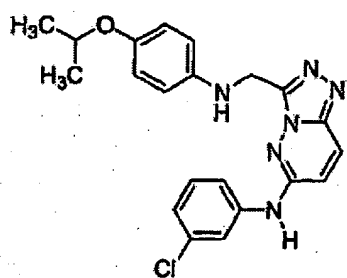
390



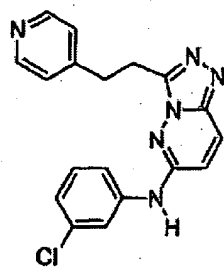
391



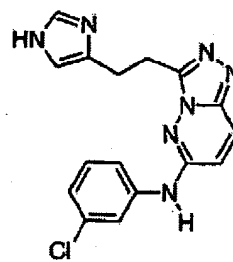
392



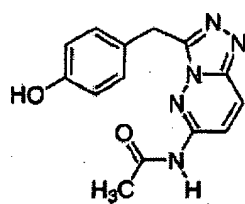
393



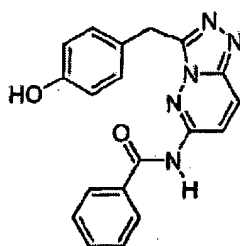
394



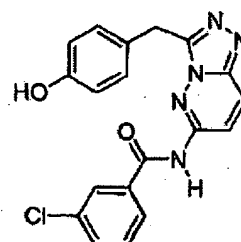
395



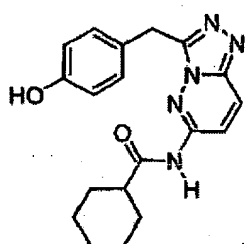
396



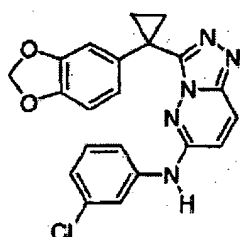
397



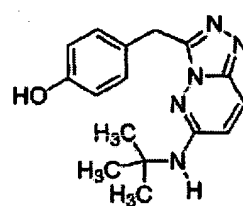
398



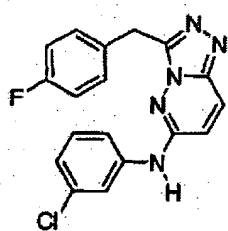
399



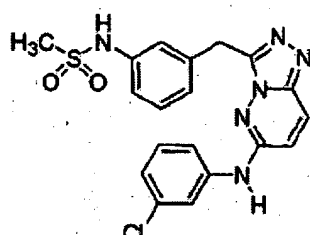
400



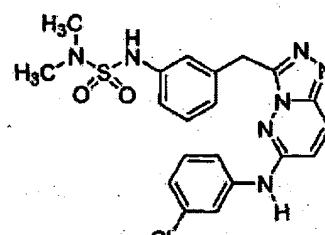
401



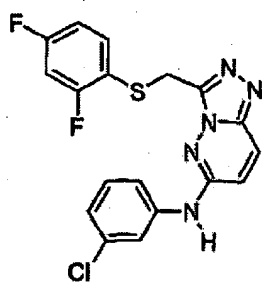
402



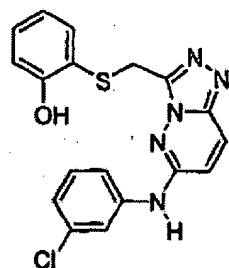
403



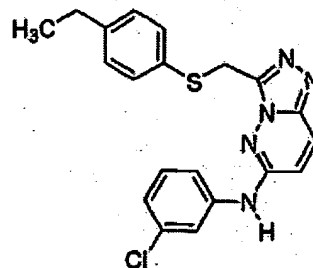
404



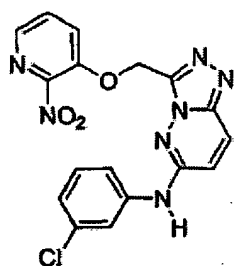
405



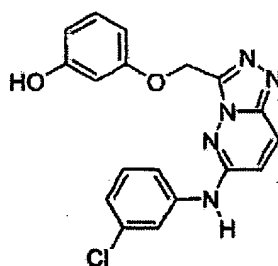
406



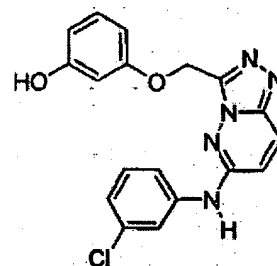
407



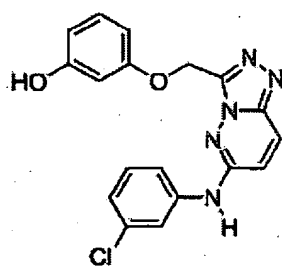
408



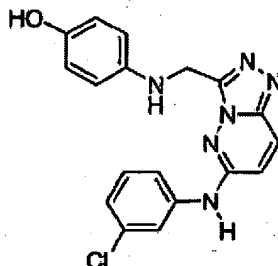
409



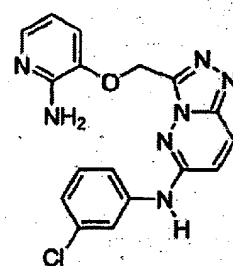
410



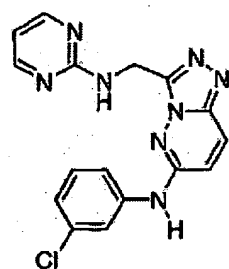
411



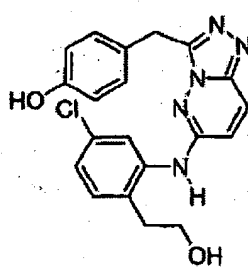
412



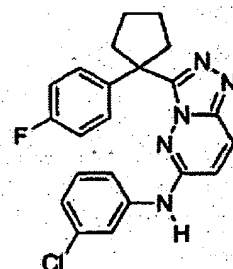
413



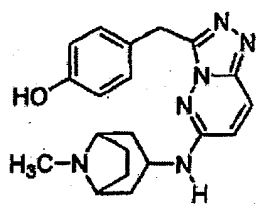
414



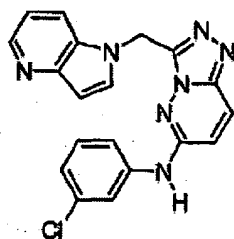
415



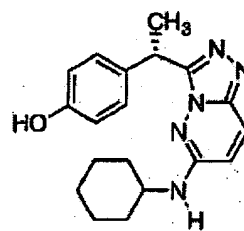
416



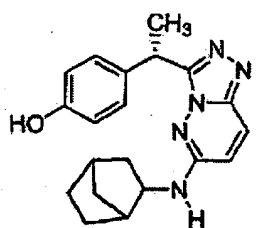
417



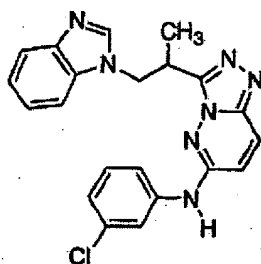
418



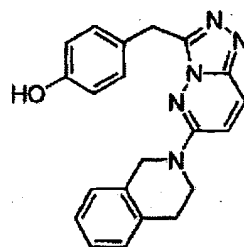
419



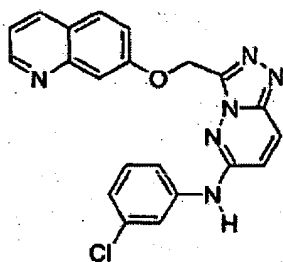
420



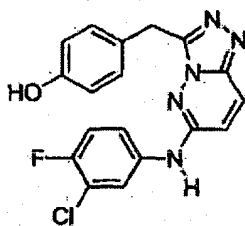
421



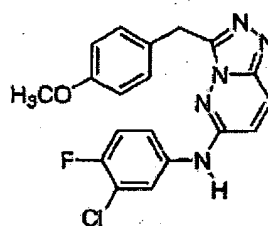
422



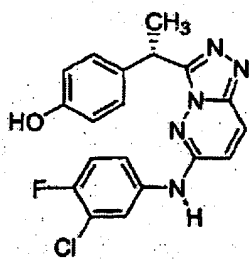
423



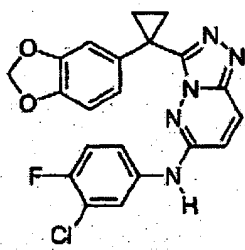
424



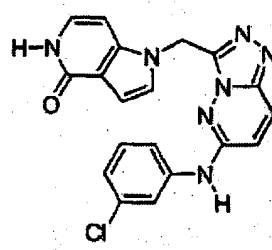
425



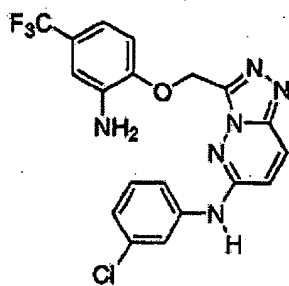
426



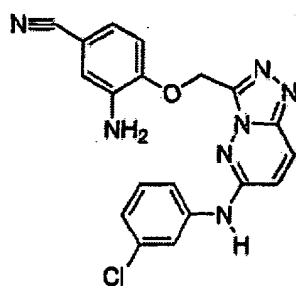
427



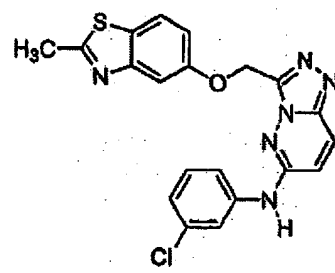
428



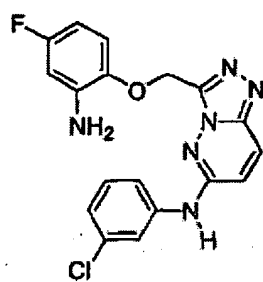
429



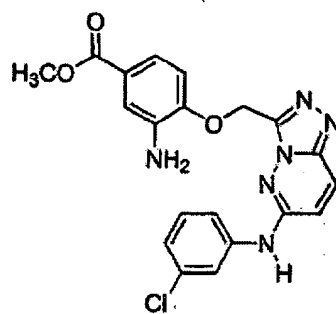
430



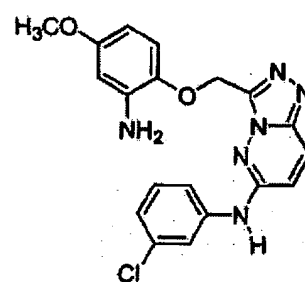
431



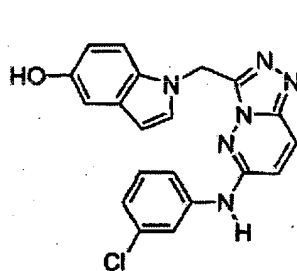
432



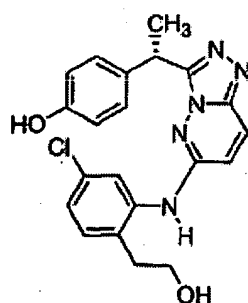
433



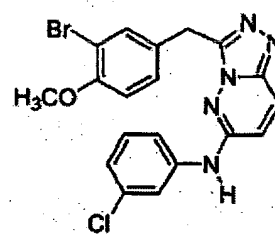
434



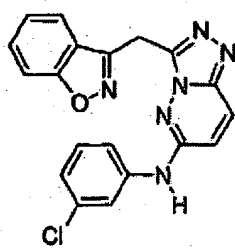
435



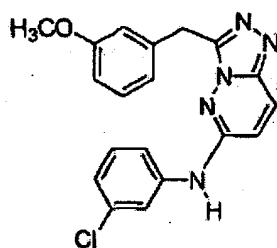
436



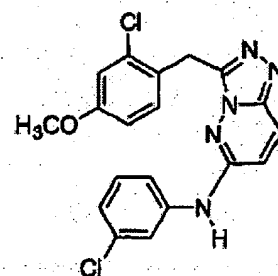
437



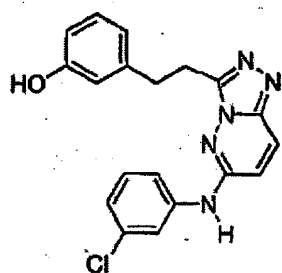
438



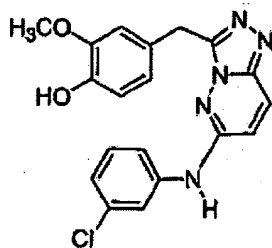
439



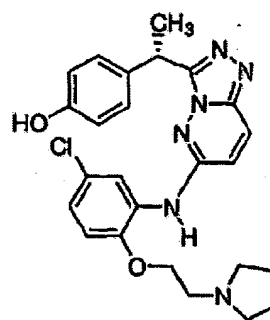
440



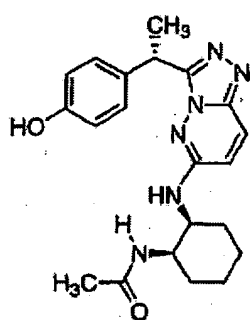
441



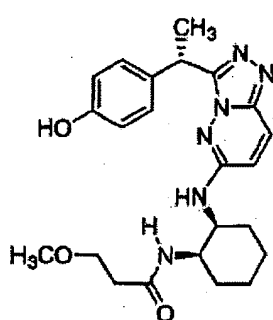
442



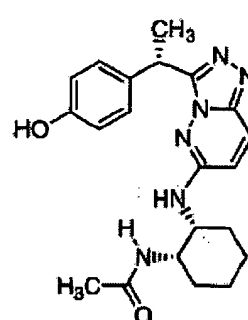
443



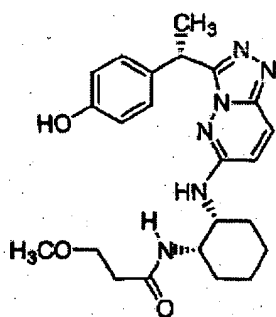
444



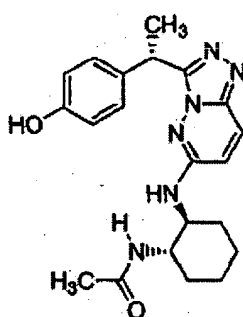
445



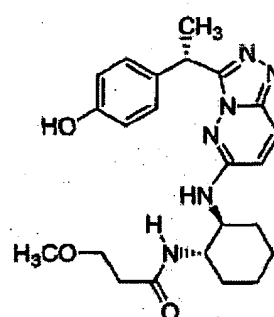
446



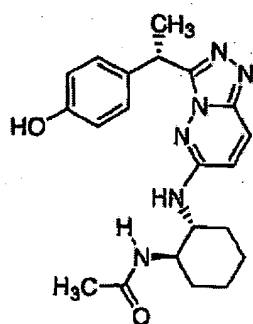
447



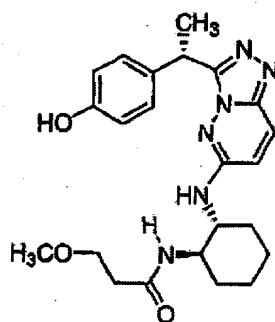
448



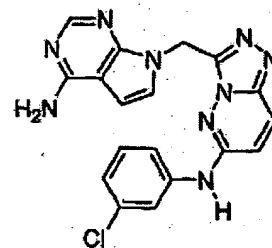
449



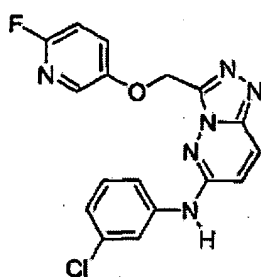
450



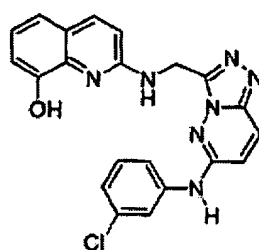
451



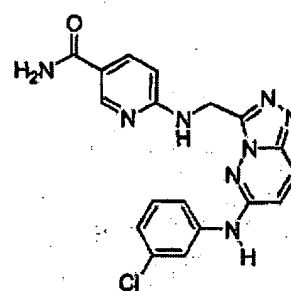
452



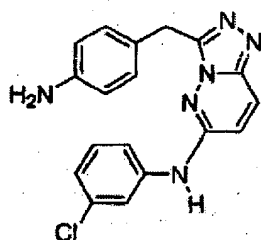
453



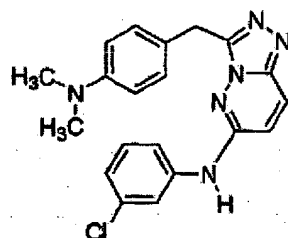
454



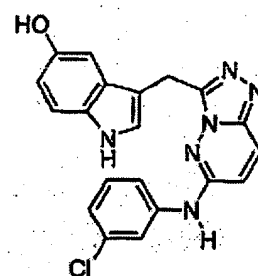
455



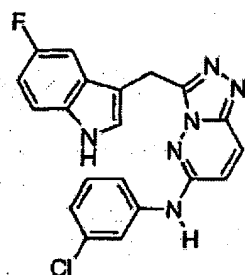
456



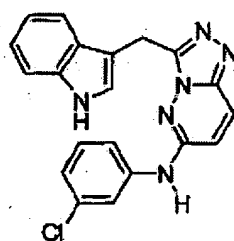
457



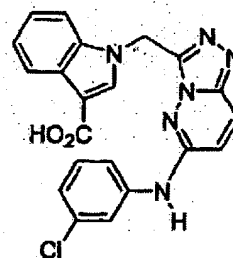
458



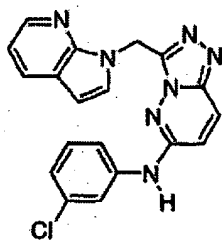
459



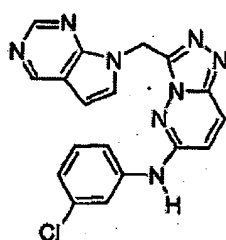
460



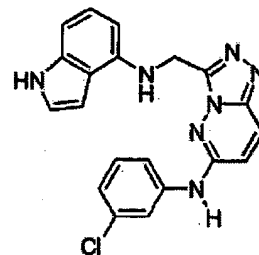
461



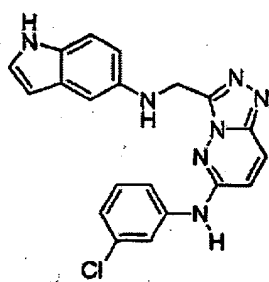
462



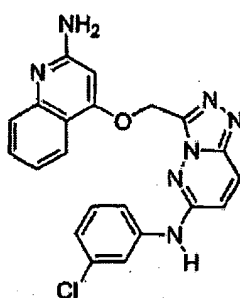
463



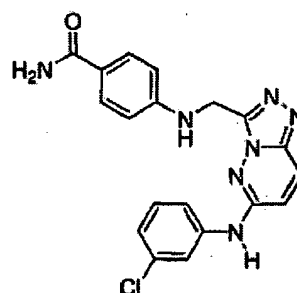
464



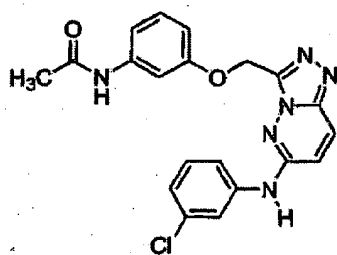
465



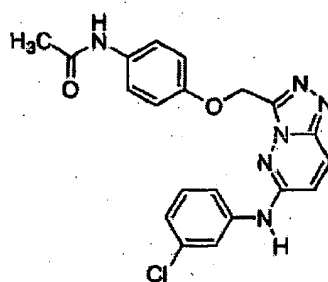
466



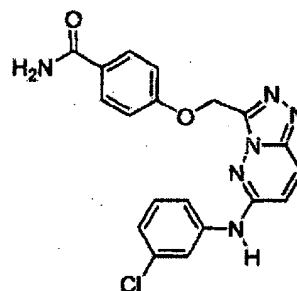
467



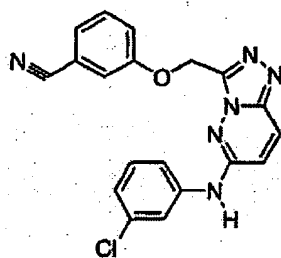
468



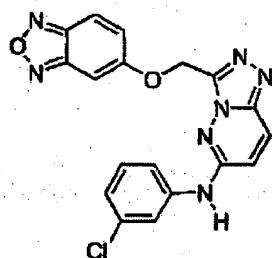
469



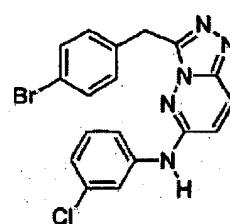
470



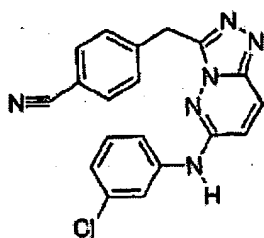
471



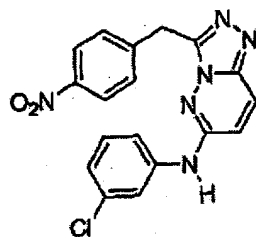
472



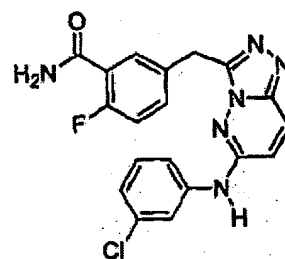
473



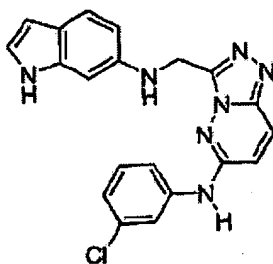
474



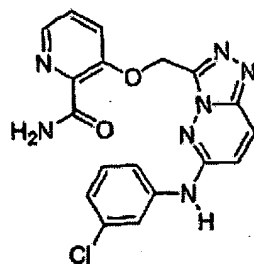
475



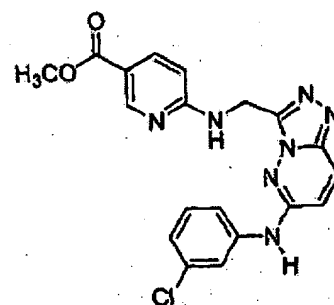
476



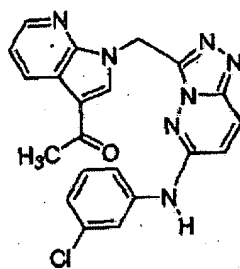
477



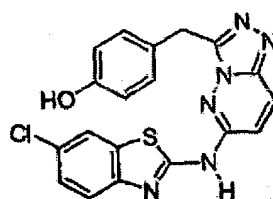
478



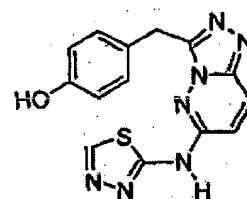
479



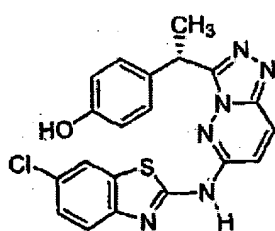
480



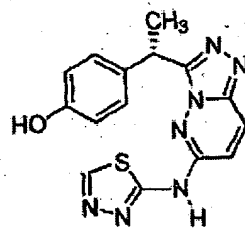
481



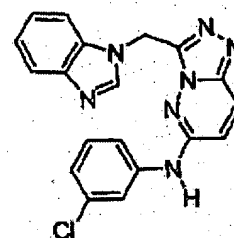
482



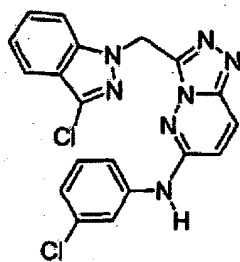
483



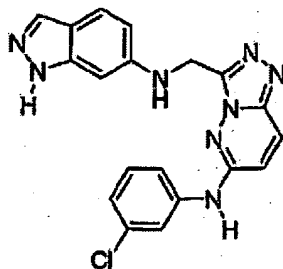
484



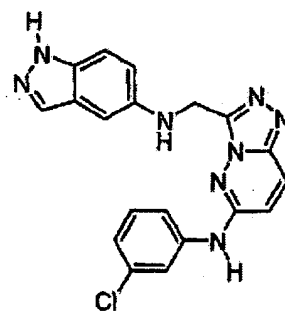
485



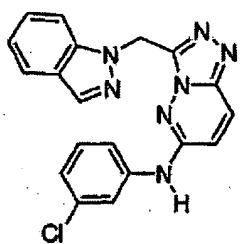
486



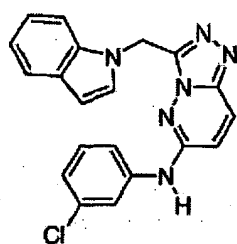
487



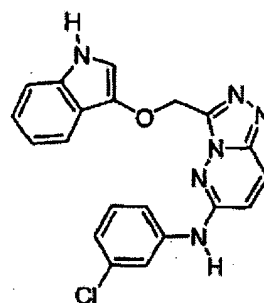
488



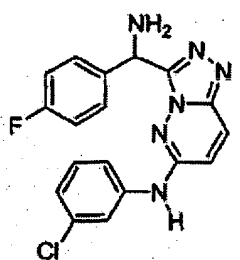
489



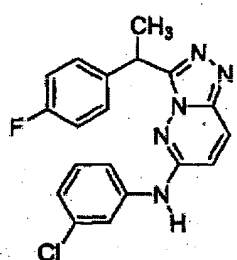
490



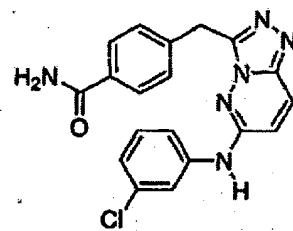
491



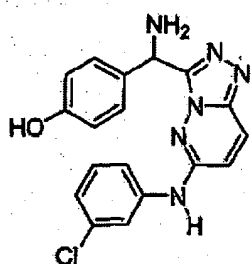
492



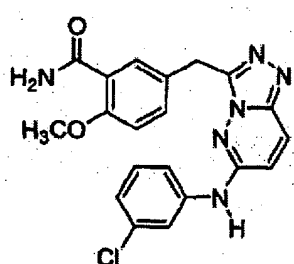
493



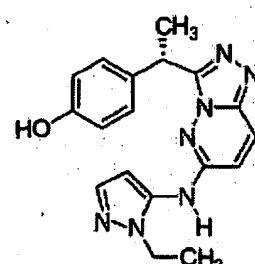
494



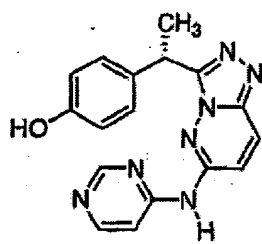
495



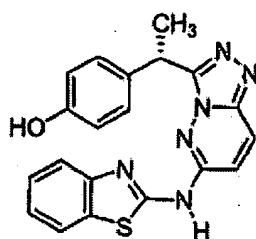
496



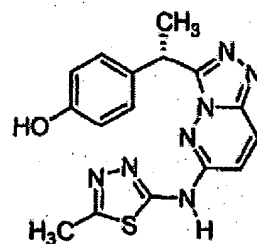
497



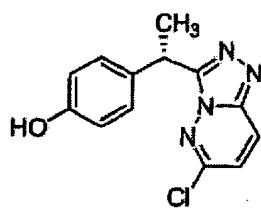
498



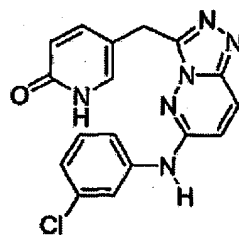
499



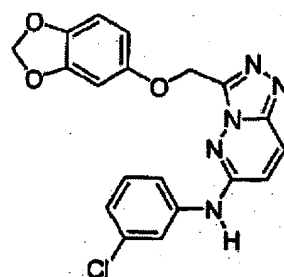
500



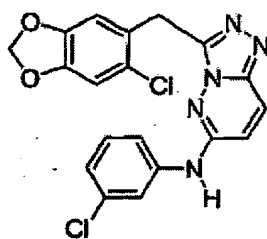
501



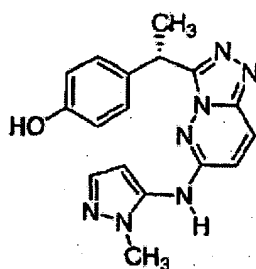
502



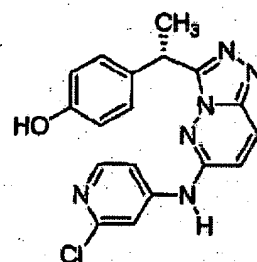
503



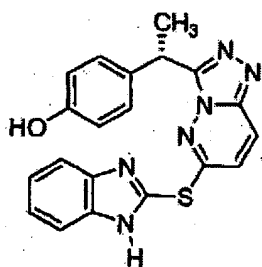
504



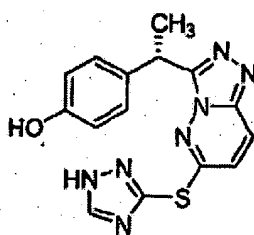
505



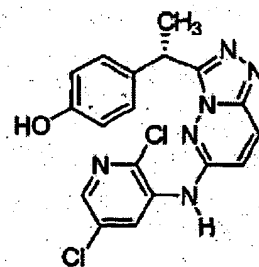
506



507



508



509

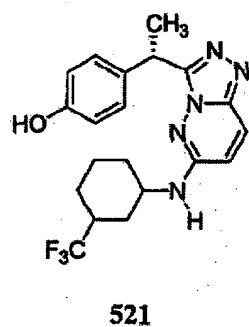
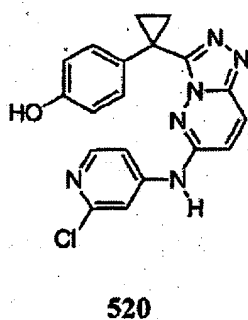
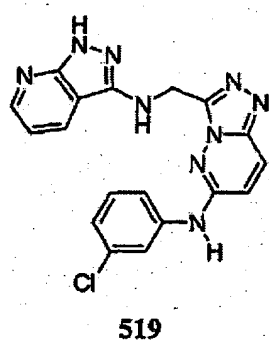
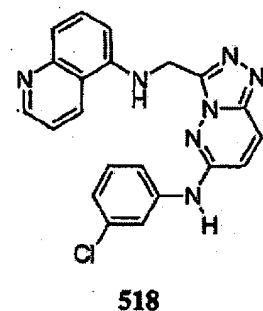
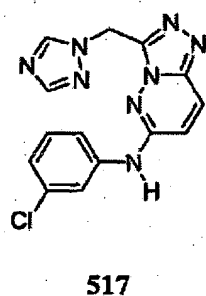
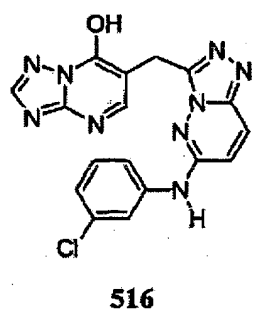
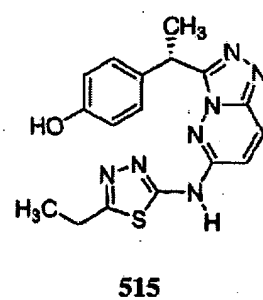
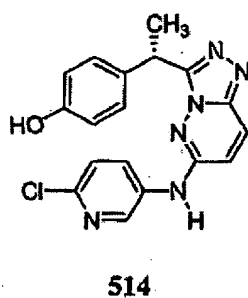
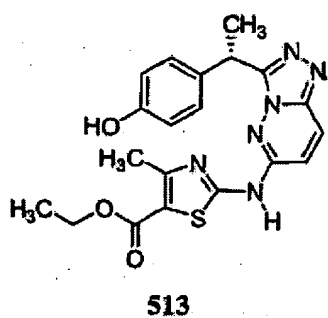
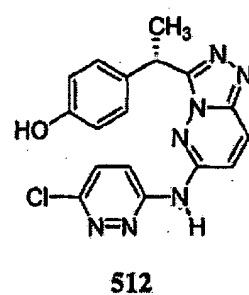
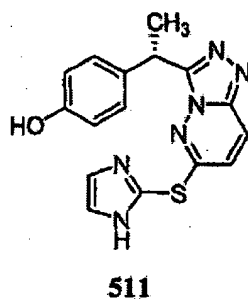
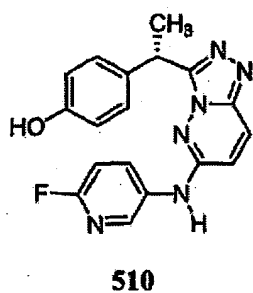
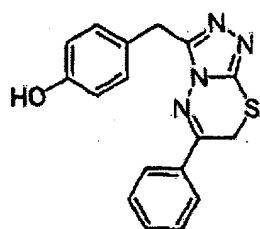
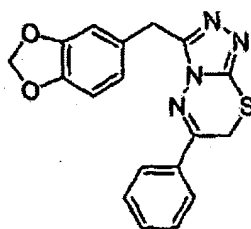


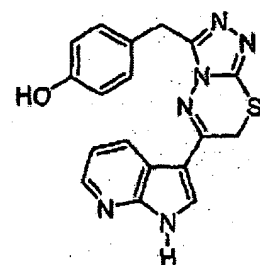
Tabela 3: Compostos das fórmulas I ou I-c



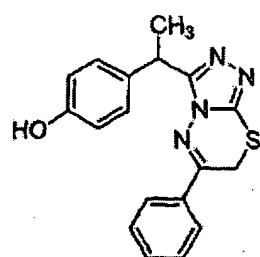
522



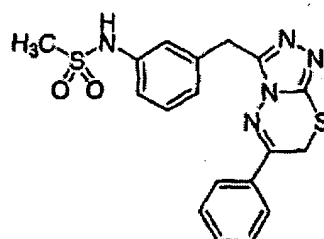
523



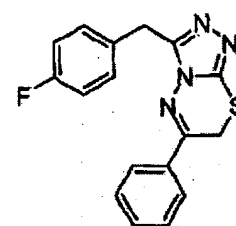
524



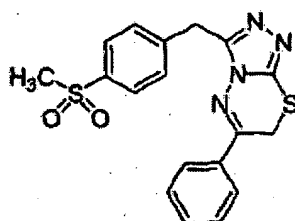
525



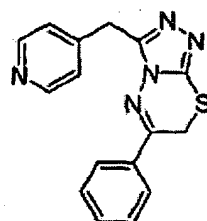
526



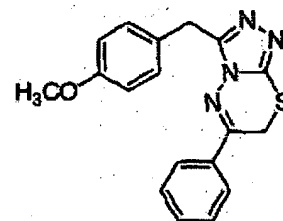
527



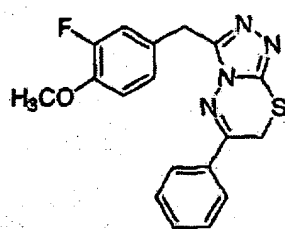
528



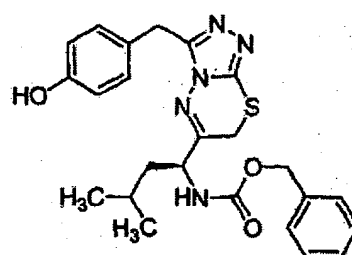
529



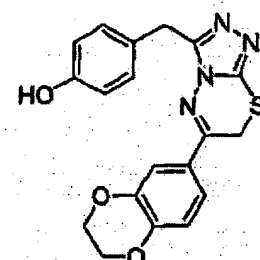
530



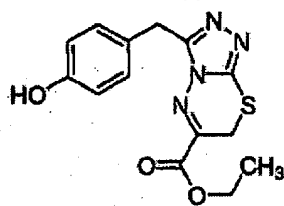
531



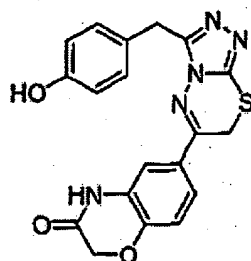
532



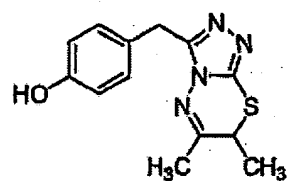
533



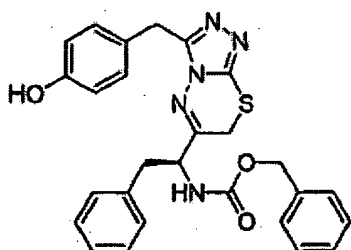
534



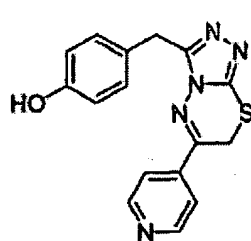
535



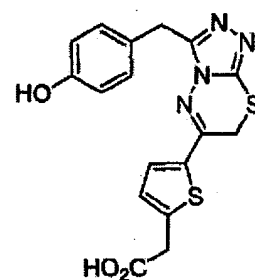
536



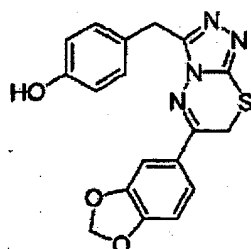
537



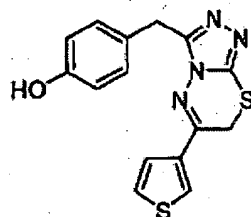
538



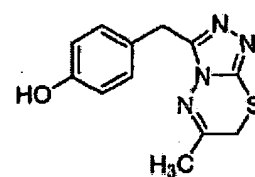
539



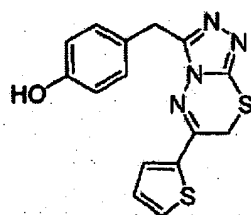
540



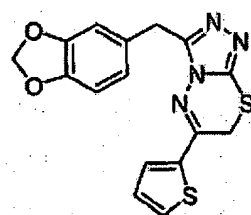
541



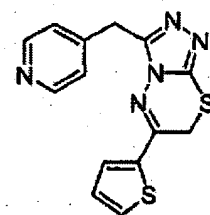
542



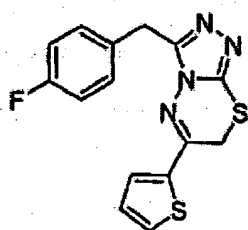
543



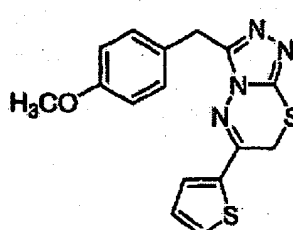
544



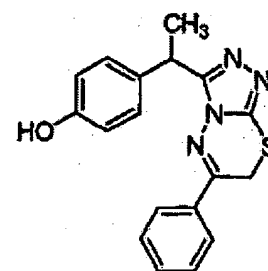
545



546



547



548

Composições, Formulações e Administração de Compostos da Invenção

De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a composições farmacêuticas que incluem um composto de fórmula I, I-a, I-b ou I-c, ou um composto listado nas Tabelas 1-3, e um veículo, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. A quantidade de composto nas composições da invenção é tal que é eficaz para detectavelmente inibir uma proteína cinase, particularmente c-Met, em uma amostra biológica ou em um paciente. O termo "c-Met" é sinônimo de "cMet", "MET", "Met" ou outras designações conhecidas de um versado na técnica. De preferência uma composição da presente invenção é formulada para administração a um paciente com necessidade de tal composição. Com mais preferência, a composição da invenção é formulada para administração oral a um paciente.

O termo "paciente", conforme aqui usado, significa um animal, de preferência um mamífero e com mais preferência um ser humano.

Será também compreendido que certos dos compostos da presente invenção podem existir em forma livre para tratamento, ou onde apropriado, como um derivado farmaceuticamente aceitável dele. De acordo com a presente invenção, um derivado farmaceuticamente aceitável inclui, mas não está limitado a, pró-fármacos, sais, ésteres, sais de tais ésteres farmaceuticamente aceitáveis ou qualquer outro aduto ou derivado cuja administração a um paciente com necessidade é capaz de prover, diretamente ou indiretamente, um composto conforme de outro modo aqui descrito, ou um metabólito ou resíduo dele.

Conforme aqui usado, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles sais que são, dentro do escopo e julgamento médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos humanos e animais inferiores sem toxidez, irritação, resposta alérgica indevida e similar, e são proporcionados com uma razão benefício/risco razoável. Um "sal farmaceuticamente aceitável" significa qualquer sal não-tóxico ou sal de um éster de um composto da presente invenção que, quando da administração a um recipiente, é capaz de prover, ou diretamente ou indiretamente, um composto da presente invenção ou um metabólito ativo inibidor ou um resíduo dele.

Conforme aqui usado, o termo "metabólito ativo inibidor ou resíduo dele" significa que um metabólito ou resíduo dele é também um inibidor de c-Met.

Sais farmaceuticamente aceitáveis são bem-conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge e outros descrevem sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em *J. Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19, 1977, que é aqui incorporado a título de referência. Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados. Exemplos de sais de adição de ácidos não-tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis, são sais de um grupo amino formados com ácidos inorgânicos tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos usados na técnica tal como troca de íon. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, glucoptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, iodrato, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, sais de valerato e similar. Sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metal alcalino, metal alcalino-terroso, amônio e $N^+(C_{1-4} \text{ alquila})_4$. A presente invenção também provê a quaternização de quaisquer grupos contendo nitrogênio básico dos compostos descritos aqui. Produtos solúveis ou dispersáveis em água ou óleo podem ser obtidos através de quaternização. Sais de metal alcalino ou alcalino-terroso representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e similar. Sais farmaceuticamente aceitáveis adicionais incluem, quando apropriado, cátions de amônio, amônio quaternário e amina não-tóxicos formados usando contra-íons tal como hale-

to, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, C₁₋₈ sulfonato e sulfonato de arila.

Conforme acima descrito, as composições farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção compreendem ainda um veículo, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável que, quando usado aqui, inclui qualquer um e todos os solventes, diluentes ou outro veículo líquido, auxiliares de dispersão ou suspensão, agentes tensoativos, agentes isotônicos, agentes de espessamento ou emulsificantes, preservativos, ligantes sólidos, lubrificantes e similar, conforme adequado à forma de dosagem particular desejada. Em Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edição, 2005, Ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia, e *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick e J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nova York, cujos conteúdos de cada um são aqui incorporados a título de referência, são descritos vários veículos usados em formulações de composições farmaceuticamente aceitáveis e técnicas conhecidas para a sua preparação. Exceto até o ponto onde qualquer meio veículo convencional for incompatível com os compostos da invenção, tal como através de produção de qualquer efeito biológico indesejado ou de outro modo interagindo de uma maneira prejudicial com qualquer outro(s) componente(s) da composição farmaceuticamente aceitável, seu uso é compreendido estar dentro do escopo da presente invenção.

Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, trocadores de íon, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, tal como albumina de soro humano, substâncias tampão tal como fosfato, glicina, ácido sórbico ou sorbato de potássio, misturas de glicerídeo parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tal como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de dissódio, hidrogeno fosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, lanolina, açúcares tal como lactose, glicose e sacarose; amidos tal como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados

tal como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes tal como manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos tal como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão; óleo de açafrão; óleo de sésamo; óleo de oliva; óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tal como propileno glicol ou polietileno glicol; ésteres, tal como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tampouamento tal como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool de etila e soluções tamponadas de fosfato, bem como outros lubrificantes compatíveis não-tóxicos tal como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes de coloração, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, aromatizantes e de perfume, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes na composição, de acordo com o julgamento do formulador.

As composições da presente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, através de *spray* de inalação, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente ou através de um reservatório implantado. O termo "parenteral" conforme aqui usado inclui injeção ou técnicas de infusão subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intra-sinoviais, intrasternais, intratecais, intra-oculares, intra-hepáticas, intralesionais e intracraniais. De preferência, as composições são administradas oralmente, intraperitonealmente ou intravenosamente. Formas injetáveis estéreis das composições da presente invenção podem ser suspensão aquosa ou oleagionosa. Essas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas no campo usando agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril pode ser também uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável, não-tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes adequados que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Ainda, óleos fixos, estéreis, são convencionalmente empregados como um meio solvente ou de suspensão.

Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tal como ácido oléico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, como o são os óleos farmaceuticamente aceitáveis, tal como óleo de
5 oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas. Essas soluções ou suspensões oleosas podem também conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, tal como carboximetil celulose ou agentes de dispersão similares que são geralmente usados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis incluindo emulsões e
10 suspensões. Outros tensoativos geralmente usados, tal como *Tweens*, *Spans* e outros agentes emulsificantes ou aumentadores de biodisponibilidade que são geralmente usados na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas ou outras farmaceuticamente aceitáveis podem ser também usados para os propósitos de formulação.

15 As composições farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser oralmente administradas em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, mas não limitado a, cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, veículos geralmente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tal como estearato de magnésio, são também tipicamente adiciona-
20 dos. Para administração oral em uma forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são requeridas para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, aromatizantes e de coloração podem ser também adicionados.
25

Alternativamente, as composições farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Esses podem ser preparados misturando o agente com um excipiente de não-irritação adequado que é sólido em temperatura
30 ambiente, mas líquido na temperatura retal e então vai derreter no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicóis.

As composições farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser também administradas topicamente, especialmente quando o alvo de tratamento inclui áreas ou órgãos prontamente acessíveis a aplicações tópicas, incluindo doenças do olho, da pele ou do trato intestinal inferior. Formulações tópicas adequadas são prontamente preparadas para cada uma dessas áreas ou órgãos.

Aplicação tópica ao trato intestinal inferior pode ser realizada em uma formulação supositório retal (vide acima) ou em uma formulação de enema adequada. Emplastos topicamente-transdermais podem ser também usados.

Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticamente aceitáveis podem ser formuladas em um unguento adequado contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais veículos. Veículos para administração tópica dos compostos da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, composto polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmacêuticamente aceitáveis podem ser formuladas em uma loção ou creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Veículos adequados incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, monoestearato sorbitano, polissorbato 60, cera de cetil ésteres, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

Para uso oftálmico, as composições farmacêuticamente aceitáveis podem ser formuladas, por exemplo, como suspensões micronizadas em solução salina estéril de pH ajustado, isotônica, ou outra solução aquosa, ou, de preferência, como soluções em solução salina estéril de pH ajustado, isotônica, ou outra solução aquosa, ou com ou sem um conservante tal como cloreto de benzalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticamente aceitáveis podem ser formuladas em um unguento tal como petrolato. As composições farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser também administradas através de aerossol nasal ou inalação. Tais composições são preparadas de acordo com técni-

cas bem-conhecidas na técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros preservativos adequados, promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorcarbonos e/ou outros agentes de solubilização ou dispersão convencionais.

Com mais preferência, as composições farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção são formuladas para administração oral.

Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, mas não estão limitadas a, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Em adição aos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes geralmente usados na técnica tal como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes tal como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (em particular óleos de semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, rícino e sésamo), glicerol, álcool de tetraidrofurfurila, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitanos e suas misturas. Além de diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tal como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, aromatizantes e de perfume.

Preparações injetáveis, para, por exemplo, suspensões aquosas ou oleagionosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com o conhecido na técnica usando agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril pode ser também uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não-tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes adequados que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, U.S.P. e solução de cloreto de sódio isotônica. Ainda, óleos fixos, estéreis, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerí-

deos sintéticos. Ainda, ácidos graxos tal como ácido oléico são usados na preparação de injetáveis.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, através de filtragem em um filtro de retenção bacteriana ou através da incor-
5 poração de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso.

A fim de prolongar o efeito de um composto da presente invenção, é freqüentemente desejável deixar mais lenta a absorção do composto
10 a partir de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado através do uso de uma solução líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade em água pobre. A taxa de absorção do composto então depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, dissolução ou suspensão do
15 composto em um veículo oleoso realiza absorção retardada de uma forma de composto parenteralmente administrada. Formas depósito injetáveis são feitas através da formação de matrizes microencapsuladas do composto em polímeros biodegradáveis tal como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão de composto para polímero e da natureza do polímero particular
20 empregado, a taxa de liberação de composto pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações depósito de injeção são também preparadas aprisionando o composto em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com tecidos do corpo.

25 Composições para administração retal ou vaginal são de preferência supositórios que podem ser preparados misturando os compostos da presente invenção com excipientes ou veículos não-irritantes adequados tal como manteiga de cacau, polietileno glicol ou cera de supositório que são sólidos em temperatura ambiente, mas líquidos em temperatura do corpo e
30 então derretem no reto ou cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem

sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável, inerte, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) cargas ou extensores tal como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) ligantes tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia, c) 5 umectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tal como agar-agar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, e) agentes de retardo de solução tal como parafina, f) aceleradores de absorção tal como compostos de amônio quaternário, 10 g) agentes umectantes tal como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato glicerol, h) absorventes tal como caulim e argila bentonita e i) lubrificantes tal como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes 15 de tamponamento.

Composições sólidas de um tipo similar podem ser também empregadas como cargas em cápsulas de gelatina cheias moles e duras usando excipientes tais como lactose ou açúcares de leite bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similar. As formas de dosagem sólidas de 20 comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tal como revestimentos entéricos e outros revestimento bem-conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem opcionalmente conter agentes opacificantes e podem ser também de uma composição que elas liberam o(s) ingrediente ativo apenas, ou de preferência, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente de maneira 25 retardada. Exemplos de composições de embebibimento que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas de um tipo similar podem ser também empregadas como cargas em cápsulas de gelatina cheia moles e duras usando tais excipientes tal como lactose ou 30 açúcar de leite bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similar.

Os compostos ativos podem estar também em forma microencapsulada com um ou mais excipientes conforme acima mencionado. As

formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimento e cascas tal como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação ou outros revestimentos bem-conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais

5 formas de dosagem sólidas, o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais outras que não diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de formação de comprimido e outros auxiliares de formação de comprimido

10 tal como estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes de tamponamento. Elas podem opcionalmente conter agentes de opacificação e podem ser também de uma composição que elas liberam o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou de preferência, em uma certa

15 parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de embebedimento, que podem ser usadas, incluem substâncias poliméricas e ceras.

Formas de dosagem para administração tópica ou transdermal de um composto da presente invenção incluem unguentos, pastas, cremes,

20 loções, géis, pós, soluções, *sprays*, inalantes ou emplastros. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável ou quaisquer conservantes ou tampões adequados conforme necessário. Formulações oftálmicas, gotas para o ouvido e gotas para o olho são também compreendidas como estando dentro do escopo da presente

25 invenção. Adicionalmente, a presente invenção compreende o uso de emplastros transdermais, que têm a vantagem adicionada de provisão de aplicação controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo ou aplicando o composto no meio apropriado. Aumentadores de absorção podem ser também usados para aumentar o

30 fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada ou através da provisão de uma membrana de controle de taxa ou dispersão do composto em uma matriz de polímero ou gel.

Os compostos da invenção são de preferência formulados em forma de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A expressão "forma de unidade de dosagem" conforme aqui usado refere-se a uma unidade fisicamente separada de agente apropriado para o paciente a ser tratado. Será compreendido, no entanto, que o uso diário total do composto e composições da presente invenção será decidido pelo médico atendente dentro do escopo de julgamento médico seguro. O nível de dose eficaz específico para qualquer paciente ou organismo particular vai depender de uma variedade de fatores incluindo o distúrbio sendo tratado e a gravidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso do corpo, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração e taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento, fármacos usado sem combinação ou coincidentes com o composto específico empregado e fatores similares bem-conhecidos na técnica médica.

A quantidade dos compostos da presente invenção que podem ser combinados com os materiais veículos para produzir uma composição em uma forma de dosagem única vai variar dependendo do hospedeiro tratado, do modo de administração particular. De preferência, a composição deve ser formulada de modo que uma dosagem entre 0,01-100 mg/kg de peso do corpo/dia do inibidor possa ser administrada a um paciente recebendo essas composições.

Dependendo da condição particular, ou doença, a ser tratada ou prevenida, agentes terapêuticos adicionais, que são normalmente administrados para tratar ou prevenir esta condição, podem também estar presentes nas composições da presente invenção. Conforme aqui usado, agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar ou prevenir uma doença particular, ou condição, são conhecidos como "apropriados para a doença, ou condição, sendo tratada".

A quantidade de agente terapêutico adicional presente nas composições da presente invenção será de não mais do que a quantidade que

- seria normalmente administrada em uma composição compreendendo o agente terapêutico como o único agente ativo. De preferência, a quantidade de agente terapêutico adicional nas composições aqui descritas vai variar de a partir de cerca de 50% a 100% da quantidade normalmente presente em uma composição compreendendo aquele agente como o único agente tera-
5 peuticamente ativo.

Usos de Compostos e Composições da Invenção

- Um composto ou composição da invenção pode ser usado como uma monoterapia para tratar ou diminuir a severidade de uma doença, con-
10 dição ou distúrbio proliferativo em um paciente através da administração ao paciente de um composto ou composição da invenção em uma quantidade eficaz. Tais doenças, condições ou distúrbios incluem câncer, particularmen- te câncer metastático, aterosclerose e fibrose pulmonar.

- Os termos "câncer" e "canceroso" referem-se a ou descrevem a
15 condição física em mamíferos que é tipicamente caracterizada por cresci- mento/proliferação celular não-regulada. Exemplos de câncer incluem, mas não estão limitados a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma e leucemia. Exemplos mais particulares de tais cânceres incluem câncer adrenocortical; câncer de bexiga; câncer do osso; câncer do cérebro; câncer de mama; cân-
20 cer do peritônio; câncer cervical; câncer de colo; câncer colorretal; carcino- ma endometrial ou uterino; câncer esofageal; câncer do olho; câncer da ve- sícula biliar; câncer gastrointestinal; glioblastoma; vários tipos de câncer de cabeça e pescoço; carcinoma hepático; câncer hepatocelular; câncer de rim; câncer laringeal; câncer de fígado; câncer de pulmão, tal como, por exemplo,
25 adenocarcinoma do pulmão, câncer de célula pequena, carcinoma escamo- so do pulmão, câncer de pulmão de célula não-pequena; melanoma e cân- cer de pele não-melanoma; distúrbios mieloproliferativos, tal como, por e- xemplo, *policitemia vera*, trombocitemia essencial, mielofibrose idiopática crônica, metaplasia mielóide com mielofibrose, leucemia mielóide crônica
30 (CML), leucemia mielonomocítica crônica, leucemia eosinofílica crônica, sín- drome hipereosinofílica, doença da célula masto sistemática, CML atípica ou leucemia mielomonocítica juvenil; câncer ovariano; câncer pancreático; cân-

cer de próstata, incluindo hiperplasia prostática benigna; câncer retal; carcinoma da glândula salivar; câncer de célula escamosa; câncer testicular; câncer da tireóide; e câncer vulvar.

O método de tratamento que inclui administração de um inibidor de c-Met da invenção pode ainda incluir administração ao paciente de um agente terapêutico adicional (terapia de combinação) selecionado de: um agente quimioterapêutico ou antiproliferativo ou um agente antiinflamatório, onde o agente terapêutico adicional é apropriado para a doença sendo tratada e o agente terapêutico adicional é administrado junto com um composto ou composição da invenção como uma forma de dosagem única ou separadamente do composto ou composição como parte de uma forma de dosagem múltipla. O agente terapêutico adicional pode ser administrado ao mesmo tempo que um composto da invenção ou em um momento diferente. No último caso, administração pode ser escalonada em, por exemplo, 6 horas, 12 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês ou 2 meses. Exemplos não-limitantes de agentes quimioterapêuticos ou outros agentes antiproliferativos que podem ser combinados com os compostos da presente invenção incluem tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, herceptin® (trastuzumab), Gleevec® (imatinib), Taxol® (paclitaxel), ciclofosfamida, lovastatina, minosina, araC, 5-fluoruracila (5-FU), metotrexato (MTX), Taxotere® (docetaxeol), Zoladex® (goserelina), vincristina, vinblastina, nocodazol, teniposídeo, etoposídeo, Gemzar® (gemcitabina), epotilona, nevelbina, camptotecina, daunorubicina, dectinomicina, mitoxantrona, amsacrina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina ou idarrubicina. Em outro aspecto, o agente quimioterapêutico adicional pode ser uma citocina tal como G-CSF (fator de estimulação de colônia de granulócito). Em outro aspecto, um composto da presente invenção, ou um seu sal, pró-fármaco, metabólito, análogo ou derivado, pode ser administrado em combinação com terapia de radiação. Em ainda outro aspecto, um composto da presente invenção, ou um seu sal, pró-fármaco, metabólito, análogo ou derivado farmaceuticamente aceitável, pode ser administrado em combinação com combinações de quimioterapia padrão tal como, mas não restrito a,

CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoruracila), CAF (ciclofosfamida, adriamicina e 5-fluoruracila), AC (adriamicina e ciclofosfamida), FEC (5-fluoruracila, epirrubicina e ciclofosfamida), ACT ou ATC (adriamicina, ciclofosfamida e paclitaxel) ou CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluoruracila e prednisona).

A invenção refere-se também a um método de inibição do crescimento de uma célula que expressa c-Met ou um fator de crescimento de hepatócito, que inclui contato da célula com um composto ou composição da invenção, deste modo causando inibição de crescimento da célula. Exemplos de uma célula cujo crescimento pode ser inibido incluem: uma célula de câncer de mama, uma célula de câncer colorretal, uma célula de câncer de pulmão, uma célula de carcinoma papilar, uma célula de câncer de próstata, uma célula de linfoma, uma célula de câncer colorretal, uma célula de câncer pancreático, uma célula de câncer ovariano, uma célula de câncer cervical, uma célula de câncer de sistema nervoso central, uma célula de sarcoma osteogênico, uma célula de carcinoma renal, uma célula de carcinoma hepatocelular, uma célula de câncer de bexiga, uma célula de carcinoma gástrico, uma célula de carcinoma escamoso de cabeça e pescoço, uma célula de melanoma ou uma célula de leucemia.

A invenção provê um método de inibição de atividade de c-Met cinase em uma amostra biológica que inclui contato da amostra biológica com um composto ou composição da invenção. O termo "amostra biológica", conforme aqui usado, significa uma amostra fora de um organismo vivo e inclui, sem limitação, culturas de célula ou seus extratos; material que sofreu biópsia obtido de um mamífero ou seus extratos; e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas ou outros fluidos do corpo ou seus extratos. Inibição de atividade de cinase, particularmente atividade de c-Met cinase, em uma amostra biológica é útil para uma variedade de propósitos conhecidos de um versado na técnica e é limitada a métodos não-terapêuticos. Exemplos de tais propósitos incluem, mas não estão limitados a, armazenamento de espécime biológico e ensaios biológicos.

A invenção também provê um método de inibição de atividade

de c-Met cinase em um paciente compreendendo administrar ao paciente um composto ou composição da invenção. Em uma modalidade, a invenção compreende um método de tratamento ou diminuição da severidade de uma condição ou doença mediada por c-Met em um paciente. O termo "doença mediada por c-Met" ou "condição mediada por c-Met", conforme aqui usado, significa qualquer estado de doença ou outra condição prejudicial onde c-Met é conhecida desempenhar um papel. O termo "doença mediada por c-Met" ou "condição mediada por c-Met" também significa aquelas doenças ou condições que são aliviadas por tratamento com um inibidor de c-Met. Tais condições incluem, sem limitação, cânceres, tal como, por exemplo, adenocarcinoma gástrico, glioblastoma, câncer renal, carcinoma de pulmão de célula pequena, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer de cérebro, câncer de fígado, câncer pancreático e câncer de mama e outras doenças proliferativas tal como, por exemplo, aterosclerose e fibrose pulmonar.

Em certas modalidades da presente invenção uma "quantidade eficaz" ou "dose eficaz" do composto ou composição farmacêuticamente aceitável é aquela quantidade eficaz para tratar ou diminuir a severidade de um ou mais dos distúrbios acima mencionados. Os compostos e composições, de acordo com o método da presente invenção, podem ser administrados usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para tratar ou diminuir a severidade do distúrbio ou doença. A quantidade exata requerida vai variar de indivíduo para indivíduo, dependendo da espécie, idade e condição geral do indivíduo, da severidade da infecção, do agente particular, seu modo de administração e similar. Um composto ou composição pode ser também administrado com um ou mais outros agentes terapêuticos, conforme acima discutido.

Os compostos da invenção ou suas composições farmacêuticas podem ser também usados para revestimento de um dispositivo médico implantável, tal como próteses, válvulas artificiais, enxertos vasculares, *stents* e cateteres. *Stents* vasculares, por exemplo, têm sido usados para superar restenose (reestreitamento da parede do vaso após dano). No entanto, pacientes usando *stents* ou outros dispositivos implantáveis têm o risco de for-

mação de coágulo ou ativação de plaqueta. Esses efeitos indesejados podem ser prevenidos ou mitigados através de pré-revestimento do dispositivo com uma composição farmacêuticamente aceitável compreendendo um composto da presente invenção.

- 5 Revestimentos adequados e preparação geral de dispositivos implantáveis revestidos são descritos nas Patentes U.S. Nos. 6.099.562; 5.886.026; e 5.304.121, os conteúdos de cada uma estão aqui incorporados a título de referência. Os revestimentos são tipicamente materiais poliméricos biocompatíveis tal como um polímero de hidrogel, polidimetilsiloxana, 10 policaprolactona, polietieno glicol, ácido polilático, acetato de etileno vinila e suas misturas. Os revestimentos podem ser opcionalmente cobertos mais por um revestimento adequado de fluorsilicone, polissacarídeos, polietileno glicol, fosfolipídeos ou suas combinações para dar características de liberação controlada à composição. Dispositivos implantáveis revestidos com um 15 composto da presente invenção são outra modalidade da presente invenção. Os compostos podem ser também revestidos em dispositivos médicos implantáveis, tal como contas, ou co-formulados com um polímero ou outra molécula, para proverem um "depósito de fármaco", então permitindo que o fármaco seja liberado durante um período de tempo mais longo que a administração de uma solução aquosa do fármaco. 20

Preparação de Compostos da Invenção

As definições que seguem descrevem termos e abreviações usados aqui:

	ATP	trifosfato de adenosina
25	Boc	t-butoxicarbonila
	DMF	dimetilformamida
	DTT	ditiotretol
	ESMS	espectrometria de massa de eletropulverização
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanossulfônico
30	HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
	LC-MS	cromatografia líquida-espectrometria de massa
	Me	metila

MeOH	metanol
NADH	hidreto de nicotinamida adenina dinucleotídeo
Ph	fenila
r.t.	temperatura ambiente
5 tBu	butila terciária
Tf	trifluorsulfonila
TFA	ácido trifluoracético
Ts	toluenossulfonila

Purificações através de HPLC de fase reversa foram conduzidas em uma coluna Waters 20x 100 mm YMC-Pack Pro C18 usado um gradiente de água/acetonitrila linear (TFA a 0,1%) em uma taxa de fluxo de 28 mL/minuto. Composições inicial e final do gradiente variaram para cada composto entre 10-40 e 50-90% de acetonitrila, respectivamente.

Em geral, os compostos da presente invenção podem ser preparados através de métodos descritos aqui ou conhecidos daqueles versados na técnica para a preparação de compostos análogos. A fim de que a invenção descrita aqui possa ser mais completamente entendida, os exemplos que seguem são mostrados. Deve ser compreendido que esses exemplos são para propósitos ilustrativos apenas e não devem ser considerados como limitantes da presente invenção de modo algum.

Preparação de triazoltiadiazóis (compostos de fórmula I-a)

Conforme mostrado na Figura 1, um ácido carboxílico de fórmula II é reagido puro com tiocarbonidrazina com aquecimento (cerca de 170° C) em uma reação de condensação para produzir um 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiol de fórmula III. O composto de fórmula III é reagido com um ácido carboxílico de fórmula IV em oxicloreto fosforoso em refluxo para produzir um composto de fórmula I-a, onde R^A, L^B e R^B são conforme aqui definido para compostos de fórmula I.

Para produzir um composto de fórmula I-d, onde R^A e R^B são conforme aqui definido para um composto de fórmula I, o intermediário de fórmula III é reagido com um isotiocianato de fórmula V em DMF com aquecimento. Ainda, para a preparação de compostos que incluem uma porção

de ácido aril borônico ou boronato como parte de R^A , esses grupos podem ser introduzidos usando aqueles métodos conhecidos de um versado na técnica ou através de métodos descritos nas Patentes U.S. Nos. 6.939.985 e 6.559.310 e no Pedido de Patente U.S. No. 20040133028.

5 Compostos triazoltiadiazóis da invenção preparados através desses métodos incluem aqueles compostos listados na Tabela 1. Dados de caracterização analítica de compostos representativos são providos na Tabela 4.

Exemplo 1. Síntese do Composto 2

10 Conforme mostrado na Figura 2, ácido 2-benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acético (1 mmol) e tiocarbonidrazida (1,5 mmol) foram aquecidos a 170° C por 15 minutos. A mistura foi esfriada e tomada em MeOH/CH₂Cl₂ a 5% e NaHCO₃ saturado. Os orgânicos foram lavados com água, NaCl saturado, secos em Na₂SO₄ e concentrados *in vacuo*. O 5-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-4H-4-amino-3-mercaptop-1,2,4-triazol (composto **1001**) foi usado co-
15 mo na reação seguinte. Deste modo, uma mistura de composto **1001** e cloreto de tiofeno-2-carbonila (0,176 g, 1,2 mmol) suspensa em cloreto de fosforila em excesso (~10 mL) foi refluxada por 5 horas. O cloreto de fosforila em excesso foi removido sob pressão reduzida e o resíduo subsequente foi
20 misturado com gelo moído. Os sólidos foram filtrados, lavados com água e secos *in vacuo*. Purificação através de HPLC de fase reversa produziu 3-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-6-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazol[4,3-b][1,3,4]tiadiazol (composto **2**) puro.

Exemplo 2. Síntese de Composto 5

25 Conforme mostrado na Figura 3, ácido 4-hidroxifenilacético (1 mmol) e tiocarbonidrazida (1,5 mmol) foram aquecidos a 170° C por 15 minutos. A mistura foi esfriada para t.a. e tomada em MeOH a 5%/CH₂Cl₂ e NaHCO₃ saturado. Os orgânicos foram lavados com água, NaCl saturado, secos em Na₂SO₄ e concentrados *in vacuo*. O 4-((5-mercaptop-4H-1,2,4-triazol-3-il)-metil)fenol resultante (composto **1002**) foi usado como na reação
30 seguinte. Deste modo, a uma solução de composto **1002** (50 mg, 0,224 mmol) em DMF (2,5 mL) foi adicionado 1-(isotiocianaetometil)benzeno (65

μL, 0,50 mmol). A reação foi agitada a 100° C da noite para o dia em pressão ambiente, ponto onde análise LCMS indicou desaparecimento de material de partida e a presença do tiadiazol desejado. A mistura de reação foi concentrada para dar um óleo escuro, que foi purificado através de HPLC de fase reversa para dar composto **5** (30 mg, 40% de rendimento) como um sólido branco.

Preparação de triazolpiridinas (compostos de fórmulas **I-b**, **I-e** e **I-f**)

Conforme mostrado na Figura 4, um composto de fórmula **VI**, contendo grupos de saída Z e Z' (por exemplo, halogênio, fosfonato, tosilato ou triflato), que podem ser iguais ou diferentes, é reagido com hidrazina em um solvente adequado, tal como, por exemplo, isopropanol em uma temperatura elevada sob irradiação de microondas para produzir um composto de fórmula **VII**. Tipicamente, a temperatura de reação está acima de 60° C. Se R^C não for hidrogênio, a regioquímica de substituição pode ser governada pela facilidade de deslocamento de grupo de saída e/ou volume estérico de R^C. Reação subsequente do composto de fórmula **III** com um éster imidato de fórmula **VIII** produz um composto de fórmula **IX**, onde cada um de R^A e R^C é conforme descrito para um composto de fórmula **I** e L^A é um C₁₋₂ alquilo opcionalmente substituído. Tipicamente, esta reação é realizada em solvente polar em uma temperatura elevada, tal como, por exemplo, metanol ou etanol em refluxo. Em uma variação, um éster imidato pode ser substituído por um ácido carboxílico ou éster e a reação realizada pura com aquecimento. O composto de fórmula **IX** pode ser então reagido com um composto de fórmula **X** em uma reação de acoplamento cruzado mediada por catalisador para formar um composto de fórmula **I-b**. Um composto de fórmula **I-e** é um composto de fórmula **I-b** onde R^C é hidrogênio. O catalisador usado na reação de acoplamento cruzado pode ser, por exemplo, um sistema de catalisador de paládio/ligante (tal como, por exemplo, Pd(PPh₃)₄, Pd(PtBu₃)₄, Pd[P(Me)(tBu)₃]₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(dppf)₂, Pd₂(dba)₃BINAP ou Pd₂(dba)₃P(o-tol)₃ (vide Fu e Littke, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41:4176-4211, 2002; Nicolaou e outros, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44:4442-4489, 2005; ou Hassen e outros, *Clinical Reviews* 102(5):1359-1469, 2002). A reação é ge-

ralmente realizada na presença de uma base. O grupo M do composto de fórmula **X** pode ser, por exemplo, -B(OAlquila)₂ ou -B(OH)₂ (reação Suzuki), -Mg-Hal (reação Kumada), -Zn-Hal (reação Negishi), -Sn(Alquila)₂ (reação Stille), -Si(Alquila)₃ (reação Hiyama), -Cu-Hal, -ZrCp₂Cl ou -AlMe₂. Na preparação de compostos que incluem um ácido aril borônico ou porção boronato como parte de R^A ou R^B-L^B-M, esses grupos podem ser introduzidos usando aqueles métodos conhecidos de um versado na técnica ou através de métodos descritos nas Patentes U.S. Nos. 6.939.985 e 6.559.310 e no Pedido de Patente U.S. No. 20040133028. Se assim desejado, a ordem da funcionalização de anel pirimidina pode ser mudada de modo que a reação de acoplamento cruzado é realizada primeiro, seguido por reação com hidrazina.

Como uma alternativa a anexar o grupo L^BR^B à estrutura do núcleo triazolpiridazina através de uma reação de acoplamento cruzado mediada por catalisador, uma vez um composto de fórmula **IX** sendo obtido, o grupo Z pode ser reagido com uma porção nucleofílica, tal como, por exemplo, uma amina, para formar um composto tendo a fórmula **I-f**.

Compostos triazolpiridazina da invenção preparados através desses métodos incluem aqueles compostos listados na Tabela 2. Dados de caracterização analítica dos compostos representativos são providos na Tabela 4.

Exemplo 3. Síntese do Composto 175

Conforme mostrado na Figura 5, uma mistura de 40 g (0,27 mol) de 3,6-dicloropiridazina e 40 mL de hidrato de hidrazina a 80% em 80 mL de etanol foi refluxada por uma hora. A mistura de reação foi evaporada até secar e o resíduo foi recristalizado a partir de benzeno para dar 39 g de 1-(6-cloropiridazin-3-il)hidrazina (composto **1003**) (vide Takahayashi, *J. Pharm. Soc. Japan*. 75:778-781, 1955).

Separadamente, HCl foi borbulhado através de uma solução de 2-(4-hidroxifenil)acetonitrila (5,00 g, 37,58 mmols) em etanol (2,16 mL, 37,58 mmols) a 0° C por aproximadamente 15 minutos. A mistura foi armazenada a 0° C da noite para o dia. Após aquecer a mistura de reação para temperatura ambiente e tratamento com um volume igual de éter, o precipitado foi

filtrado e triturado com éter para dar um éster imidato (composto **1004**, 7 g, 32,5 mmoles, 87% de rendimento).

Uma solução de composto **1003** (0,200 g, 1,4 mmol) e composto **1004** (0,636 g, 2,78 mmols) foi refluxada em etanol até que a reação foi julgada estar completa através de análise de HPLC. A mistura de reação foi concentrada e diluída com acetato de etila. Os orgânicos foram lavados com água, salmoura e concentrados *in vacuo*. Purificação através de HPLC preparativa deu 4-((6-cloro-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazin-3-il)metil)fenol (composto **1005**, 0,147 g, 0,565 mmol, 40,4% de rendimento).

Uma mistura de composto **1005** (0,050 g, 0,19 mmol), ácido 2-tiofeno borônico (0,029 g, 0,23 mmol) e PdCl₂dppf (0,005 g) em DMF:NaHCO₃ saturado (1:1) recebeu fluxo de nitrogênio e microondas a 130° C por 700 segundos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e a camada orgânica lavada com água e concentrada *in vacuo*. Purificação através de HPLC preparativa deu 4-((6-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazin-3-il)metil)fenol (composto **175**, 0,0109 g, 0,035 mmol, 18,6% de rendimento).

Exemplo 4. Síntese do Composto **190**

Conforme mostrado na Figura 6, o composto **1005** (35 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em NMP (1 mL) com 1,4-diazepan-5-ona (100 mg, 0,88 mmol) e a mistura aquecida a 200° C por 15 minutos em um reator de microondas. A mistura de reação foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa para dar composto **190** (34 mg, 0,1 mmol, 77% de rendimento).

Exemplo 5. Síntese do Composto **206**

Conforme mostrado na Figura 7, uma mistura de 3-cloro-6-fenilpiridazina (composto **1006**, 1 g, 5,3 mmols) e monoidrato de hidrazina (0,51 mL, 10,53 mmols) em isopropanol recebeu microondas a 180° C por 30 minutos. A reação foi tratada com éter, o precipitado resultante filtrado e lavado com éter para dar 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina, que pode ser tratada com HCl a 2M em éter para dar o sal de cloridrato correspondente (composto **1007**) em rendimento quantitativo. Composto **1007** (0,050 g, 0,22

mmol) e ácido 2-(4-metoxifenil)acético (0,044 g, 0,22 mmol) foram aquecidos puros para 100° C por 10 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura. Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa deu 3-(3,4-dimetoxibenzil)-6-fenil-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazina (Composto **206**, 0,0073 g, 0,021 mmol, 10% de rendimento).

Preparação de triazoltiadiazinas (compostos de fórmulas I-c e I-g)

Conforme mostrado na Figura 8, um ácido carboxílico de fórmula II é reagido puro com uma quantidade estequiométrica de tiocarbonidrazida sob uma atmosfera inerte com aquecimento (cerca de 170° C) em uma reação de condensação para produzir um 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiol de fórmula III, onde R^A e L^A são conforme aqui definido para um composto de fórmula I. O composto de fórmula III é reagido com um composto de fórmula XII sob condições básicas, onde LG é um grupo de saída tal como, por exemplo, cloro, bromo, iodo, toсила ou trifila, para produzir um composto de fórmula I-c, onde R^A , L^A , R^B , L^B e R^{++} são conforme aqui definido para um composto de fórmula I. Um composto de fórmula I-g é um composto de fórmula I-c onde cada R^{++} é hidrogênio. Bases adequadas para esta reação incluem bases de amina impedida tal como, por exemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, 2,6-di-terc-butilpiridina ou 2,6-di-terc-butil-4-metil-piridina. Se necessário, a mistura de reação é aquecida para levar a reação para o término. Se necessário, qualquer um dos grupos funcionais residindo no substituinte L^A , R^A , L^B ou R^B pode ser adequadamente protegido com um grupo de proteção através de métodos conhecidos daqueles versados na técnica.

Compostos triazoltiadiazina da invenção preparados através deste método incluem aqueles compostos listados na Tabela 3. Dados de caracterização analítica de compostos representativos são providos na Tabela 4.

Exemplo 6. Síntese do Composto 541

Conforme mostrado na Figura 9, o composto **1002** pode ser preparado conforme acima descrito no Exemplo 2. Ao composto **1002** (50 mg, 0,224 mmol) em tetraidrofurano (2,5 mL) foi adicionada trietilamina (60 μ L,

0,50 mmol), seguido por 2-cloro-1-(tiofen-3-il)-etanona (80 mg, 0,50 mmol). A mistura de reação foi agitada a 65° C da noite para o dia, ponto onde análise LC-MS indicou o desaparecimento de material de partida e a presença do produto desejado. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* para dar um
 5 óleo escuro, que foi purificado através de HPLC de fase reversa para dar composto **541** (40 mg, 75%) como um sólido branco.

Exemplo 7. Determinação de K_i para a Inibição de c-Met

Os compostos da invenção foram avaliados quanto à sua habilidade em inibir atividade de c-Met cinase usando um sistema de enzima acoplada padrão (Fox e outros, *Protein Sci.*, 7:2249, 1998). As reações foram
 10 realizadas em uma solução contendo HEPES a 100 mM (pH 7,5), 10 $MgCl_2$ a 10 mM, NaCl a 25 mM, NADH a 300 μM , DTT a 1 mM e DMSO a 1,5%. Concentrações de substrato final no ensaio eram ATP a 200 μM (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) e poliGlyTyr a 10 μM (Sigma Chemical Company,
 15 St. Louis). As reações foram realizadas a 30° C e c-Met a 80 nM. As concentrações finais dos componentes do sistema de enzima acoplada eram fosfoenopiruvato a 2,5 mM, NACH a 300 μM , 30 $\mu g/ml$ de piruvato cinase e 10 $\mu l/ml$ de lactato desidrogenase.

Uma solução tampão de estoque de ensaio foi preparada contendo todos os reagentes listados acima com a exceção de ATP e um composto de teste da presente invenção. A solução tampão de estoque de ensaio (175 μL) foi incubada em uma placa de 96 cavidades por 5 μL do composto de teste da presente invenção em concentrações finais abrangendo 0,006 μM a 12,5 μM a 30° C por 10 minutos. Tipicamente, uma titulação de
 20 12 pontos foi conduzida através de preparação de diluições seriais (a partir de estoques de composto a 10 mM) com DMSO dos compostos de teste da presente invenção em placas filhas. A reação foi iniciada através da adição de 20 μL de ATP (concentração final a 200 μM). Taxas de reação foram obtidas usando uma leitora de placa Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 10 minutos a 30° C. Os valores K_i foram determinados a partir dos dados de taxa como uma função de concentração de inibidor. Valores
 25 K_i selecionados são providos na Tabela 4 como uma faixa, onde "A" repre-

sentam um K_i de menos do que $0,10 \mu\text{M}$, "B" representa um K_i de $0,10 \mu\text{M}$ a $2,0 \mu\text{M}$ e "C" representa um K_i de mais do que $2,0 \mu\text{M}$.

Tabela 4. Dados físicos e biológicos de compostos de fórmula I.

Nº	c-Met K_i	^1H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
1	C	(metanol- d_4): 7,40 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,28 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 5,06 - 5,04 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, H)	338
2	B	(DMSO- d_6): 8,00 (dd, $J = 1,1, 5,0\text{ Hz}$, 1H), 7,93 (dd, $J = 1,1, 3,8\text{ Hz}$, 1H), 7,30 (dd, $J = 3,8, 5,0\text{ Hz}$, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,98 (d, $J = 2,0\text{ Hz}$, 2H), 4,33 (s, 2H)	343
3	C	(DMSO- d_6): 7,94 (d, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 2H), 6,90 (dd, $J = 2,0, 6,7\text{ Hz}$, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,71 (s, 3H)	323
4	B		309
5	A	(DMSO- d_6): 10,58 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,7\text{ Hz}$, 2), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 2H), 7,09 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 1H), 6,72 (dd, $J = 2,0, 6,5\text{ Hz}$, 2H), 4,20 (s, 2H)	324
6	C	(metanol- d_4): 7,15 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 2H), 6,73 - 6,70 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,71-2,70 (s, 3H)	248
7	B	(DMSO- d_6): 7,7 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H), 6,68 (dd, $J = 1,9, 6,6\text{ Hz}$, 2H), 4,08 (s, 2H)	248
8	B	(DMSO- d_6): 8,64 (t, $J = 5,6\text{ Hz}$, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 3,2, 5,5\text{ Hz}$, 2H), 7,07 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 6,66 (d, $J = 8,3\text{ Hz}$, 2H), 4,47 (d, $J = 5,7\text{ Hz}$, 2H), 4,08 (s, 2H)	338
9	B	(DMSO- d_6): 8,73 (d, $J = 12,4\text{ Hz}$, 2H), 8,00 (d, $J = 7,5\text{ Hz}$, 1H), 7,59 - 7,58 (m, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 6,67 - 6,64 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 5,7\text{ Hz}$, 2H), 4,07 (s, 2H)	340
10	C	(DMSO- d_6): 9,26 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 3,8\text{ Hz}$, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 2H), 4,19 (s, 2H)	325

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
11	C	(DMSO-d ₆): 8,25 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz, 2H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,33 - 7,30 (m, 2H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,62 (s, 4 H)	351
		(DMSO-d ₆): 7,24 - 7,22 (m, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,99 - 3,96 (m, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 4 H), 3,50 - 3,37 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 4 H)	
12	C		360
13			349,20
14	B	(DMSO-d ₆): 13,46 (s, H), 9,26 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 6,68 (d, J == 8,4 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H)	262,20
15	C		361,30
16	A	(DMSO-d ₆): 10,97 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (d, J == 8,5 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)	382,30
17	B	(DMSO-d ₆): 9,27 (s, H), 9,24 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 2H), 1,98 - 1,78 (m, 3H), 1,59 - 1,52 (m, 1H)	332,30
18	C	(DMSO-d ₆): 13,26 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H)	349,20
19	C	(DMSO-d ₆): 9,25 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,51 (m, 1H), 0,77 (dd, J = 1,9, 6,6 Hz, 2H), 0,59 - 0,57 (m, 2H)	288,20

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
20	B	(DMSO-d ₆): 9,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,84 - 8,83 (m, 1H), 8,35 - 8,32 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 4,9,8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,68 (s, 3H)	324,20
21	C	(DMSO-d ₆): 7,38 (d, J = 4,3 Hz, 4 H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,32 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 11,9 Hz, 3H)	337,20
22	B	(DMSO-d ₆): 8,01- 8,00 (m, 1H), 7,92 -7,92 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 6,90 - 6,88 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,72 (s, 2H)	329,20
23	C		318,20
24	C		330,20
25	C		321,20
26	B	(DMSO-d ₆): 10,58 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,09 (td, J = 7,3,2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 1,7,8,1 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,73 (d, J = 11,1 Hz, 3H),	354,00
27	B	(DMSO-d ₆): 10,60 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 1,8, 12,2Hz; 1H), 7,10 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 0,8, 14,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2Hz, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 1H), 4,24 (s, 2H)	342,00
28	B	(DMSO-d ₆): 10,08 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 2H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 5,97 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,26 - 4,23 (m, 2 H), 3,87 (s, 3H)	382,10
29	B	(DMSO-d ₆): 10,05 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,99 - 7,97 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 4 H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 2,0,6,5 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,14 (s, 3H)	354,10

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
30	B	(DMSO-d ₆): 10,06 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 7,01 - 6,94 (m, 2 H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)	372,00
31	B	(DMSO-d ₆): 10,05 (d, J = 10,1Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,09 - 7,08 (m, 3H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)	388,00
32	B	(DMSO-d ₆): 10,02 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 4 H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,42 (q, J = 7,1Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H)	368,10
33	C	(DMSO-d ₆): 10,06 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,09 (m, 2H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,72 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (s, 3H)	384,10
34	B	(DMSO-d ₆): 10,62 (s, 1H), 7,29 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 0,4 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,77 (s, 3H)	382,10
35	B	(DMSO-d ₆): 10,62 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,29 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 2,1Hz, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 1,8, 8,1Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,76 (s, 3H)	372,10
36	B	(DMSO-d ₆): 14,43 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,77 (s, 3H)	388,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
37	A	(DMSO-d ₆): 10,57 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,14(d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,95 - 6,94 (m, 1H), 6,71 - 6,65 (m, 3H), 4,45 (q, J = 7, 1Hz, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 3H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3 H)	368,10
38	B	(DMSO-d ₆): 10,61 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,29 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 2,1Hz, 1H), 7,02 - 7,00 (m, 1H), 6,86 - 6,84 (m, 1H), 6,73 - 6,72 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 2,4, 8,2Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,79 - 3,76 (m, 3H), 3,73 - 3,69 (m, 3H)	384,10
39	B	(DMSO-d ₆): 10,42 (s,1H), 10,05 (s, 1H), 7,43 - 7,41 (m, 2H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,1, 8,3 Hz, 1 H), 6,99 - 6,96 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,75 (d, J = 9,0 Hz, 3H)	388,00
40	A	(DMSO-d ₆): 10,37 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 2,1, 6,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 2,1, 7,0 Hz, 2H), 6,72 (dd, J = 1,8, 6,7 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H)	368,10
41	C	(DMSO-d ₆): 9,26 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,07 (s, 6H)	276,00
42	C	(DMSO-d ₆): 9,99 (s, 1H), 8,33 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 8,0, 17,0 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 3,1Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,04 - 3,99 (m, 1H), 3,81 - 3,76 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 7,5, 14,3 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,42 - 3,24 (m, 1H), 1,98 - 1,78 (m, 3H), 1,59 - 1,52 (m, 1H)	360,30
43	A	(DMSO-d ₆): 10,98 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H)	392,30

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
44	A	(DMSO-d ₆): 10,51 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)	338,30
45	A	(metanol-d ₄): 7,95 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 2,0, 6,6 Hz, 2H), 6,76 - 6,71 (m, 2H), 4,24 (s, 2H)	392,20
46	A	(DMSO-d ₆): 10,61 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 4,7, 9,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H)	342,10
47	C	(DMSO-d ₆): 7,33 - 7,30 (m, 2H), 7,25 - 7,22 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 2H)	377,40
48	C	(DMSO-d ₆): 8,10 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 3H), 5,98 (s, 2H), 4,34 (s, 2H)	327,30
49	C	(DMSO-d ₆): 7,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,05 - 7,03 (m, 1H), 6,97 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,30 (s, 2H)	357,30
50	A	(DMSO-d ₆): 10,97 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H)	392,20
51	C		355,00
52	A	(DMSO-d ₆): 10,73 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 - 6,71 (m, 2H), 4,20 (s, 2H)	358,00;

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
53	A	(DMSO-d ₆): 10,68 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,47 (s, 4 H), 7,43 (t, J = 9,1Hz, 4 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74-6,72 (m, 2H), 4,44 (q, J = 7,2Hz, 1H), 1,69 (d, J = 7,2 HZ, 3H)	372,00
54	A	(DMSO-d ₆): 10,73 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 1,9, 12,2Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 4,24 (s, 2H),	376,00
55	B		392,10
56	B	(DMSO-d ₆): 10,74 (s, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,45 - 7,43 (m, 2H), 6,93 - 6,84 (m, 3H), 5,96 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H)	386,00
57	C	(DMSO-d ₆): 9,28 (s, 1H), 8,10 - 8,09 (m, 2H), 7,69 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 - 6,69 (m, 2H), 4,25 (s, 2H)	352,00
58	B	(DMSO-d ₆): 10,51 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)	388,00
59	A	(DMSO-d ₆): 10,81 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,49 (dt, J = 11,5, 3,4Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 15,1Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 1,4, 8,2Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (td, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,21 (2H)	342,00
60	A	(DMSO-d ₆): 10,48 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,29 (s, 3H)	338,00
61	A	(DMSO-d ₆): 10,84 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,33 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 1,2Hz, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,91 (s, 3H)	382,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
62	A	(DMSO-d ₆): 10,80 (s, 1H), 9,28(s, 1H), 7,76 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, H), 7,41 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,33 - 7,31 (m,1H), 7,19 -7,14 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 1,9, 6,6 Hz, 2H), , 4,20 (s, 2H), 3,72 (s, 1H)	358,00
63	A	(DMSO-d ₆): 10,78 (s, H), 9,27 (s,1H), 7,73 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,99 (3, 1H), 4,46 (q, J = 7,2Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,2Hz, 3H)	372,00
64	B	(DMSO-d ₆): 10,41 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 3,5, 12,5 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 1,8, 12,2Hz, 1H), 6,97 - 6,95 (m, 3H), 6,92 - 6,89 (m, 1H), 4,21 (s,2H), 3,76 (3, 3H)	372,00
65	B		382,00
66	A	(DMSO-d ₆): 10,11 (s, 1H), 9,25 (3,1H), 7,88 (dd, J= 1,3, 8,2Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,2, 15,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 1,4, 15,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,40 (q, J = 7,2Hz, 1H), 1,66 (d, J = 7,2Hz, 3H)	372,00
67	B	(DMSO-d ₆): 10,16 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 1,4,8,2Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,07 (dd, J= 2,1,8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H)	391,90
68	B		386,00
69	C	(metanol-d ₄): 7,96 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,75 - 7,72 (t, J = 8,0, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	382,00
70	C	(metanol-d ₄): 8,83 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,1Hz, 1H), 7,02 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H)	381,90

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN	ESMS (M+H)
		Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	
71	A	(metanol-d ₄): 8,19 (s, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 2H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,80 - 6,78 (d, J = 8,2, 2H), 6,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H)	390,00
72	B	(metanol-d ₄): 7,30 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)	352,10
73	B	(metanol-d ₄): 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,36 (s, 3H)	372,00
74	B	(DMSO-d ₆): 10,27 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,91 (s, 6 H)	367,10
75	A	(DMSO-d ₆): 9,82 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 2,6, 11,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (td, J = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,25 (s, 3H)	356,10
76	B	(DMSO-d ₆): 9,78 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 5,4, 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,9, 9,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,26 (s, 3H)	356,10
77	A	(DMSO-d ₆): 9,97 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H)	391,90
78	A	(DMSO-d ₆): 10,15 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 2,8, 11,3 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 2,8, 11,3 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H)	358,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
79	B	(DMSO-d ₆): 10,16 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 1,2, 8,2Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (m, 1 H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 1,6, 12,2HZ, 1 H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 4,19 (s, 2H)	376,00
80	A	(DMSO-d ₆): 10,40 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,98 - 6,97 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,75 (d, J = 12,5 Hz, 3H)	354,10
81	A	(DMSO-d ₆): 10,95 (s, 1H), 9,29 (s amplo, 1H), 8,74 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 1,1, 4,8 Hz, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 4,8, 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,72 (dd, J = 2,9, 11,3 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H)	325,00
82	A	(DMSO-d ₆): 10,98 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 1,1, 4,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 8,4, -2,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 4,9, 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (q, J = 7,2Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,2Hz, 3H)	339,00
83	B	(DMSO-d ₆): 10,99 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,07 (dt, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 4,8, 8,4Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 1,9, 12,2Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 1,4, 8,3 Hz, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 2H), 4,26 (s, 2H)	343,00
84	B	(DMSO-d ₆): 11,01 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (dt, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 4,8, 8,4 Hz, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 3H), 5,97 (s, 1H), 4,28 (s, 1H)	353,00
85	B	(DMSO-d ₆): 10,37 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2Hz, 2H), 5,99 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,94 (s, 6 H)	395,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
86	B	(DMSO-d ₆): 9,26 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,09 (s, H), 3,52 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,71 - 1,69 (m, 2H), 1,56 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,35 - 1,20 (m, 5 H)	330,10
87	C	(DMSO-d ₆): 9,29 (s, 1H), 9,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 - 6,69 (m, 2H), 4,55 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,77 (s, 3H)	304,00
88	C	(DMSO-d ₆): 9,34 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 6,74 - 6,65 (m, 2H), 4,56 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 3H)	290,00
89	C	(DMSO-d ₆): 9,34 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,72 (s, 2H), 6,67 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 4,58 - 4,52 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 8R), 1,80 (s, 3H)	344,00
90	C	(DMSO-d ₆): 9,34 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,74 - 6,68 (m, 2H), 4,61 - 4,50 (m, 1H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 1,72 (td, J = 20,1, 9,0 Hz, 3H), 0,82 (m, 4H).	330,00
91	C	(DMSO-d ₆): 10,02 (s, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 6H), 7,16 (s, 2H), 3,66 (s, 2H)	376,00
92	C	(DMSO-d ₆): 10,71 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 3,1, 7,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,60 - 6,59 (m, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 2H)	372,00
93	C	(DMSO-d ₆): 10,84 (s, 1H), 9,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 8,2, 5,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,21 - 3,18 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,02 - 2,99 (t, J = 7,7 Hz, 2H)	356,10

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
94	C	(DMSO-d ₆): 10,82 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,78 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,7 Hz, 2H)	372,00
95	C	(DMSO-d ₆): 10,84 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,51 (dt, J = 11,4,3,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 15,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,6,8,1Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,4, 3,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,58 - 6,56 (m, 1H), 3,22 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,7 Hz, 2H)	356,10
96	B	(DMSO-d ₆): 10,80 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,67 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,2Hz, 2H), 6,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,7, 8,2Hz, 1H), 4,22 (d, J = 15,8 Hz, 2H)	358,00
97	A	(DMSO-d ₆): 10,83 (3, 1H), 10,04 (3, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 1,8, 8,1Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 2,1,8,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,25 (3,2H)	376,00
98	A	(DMSO-d ₆): 10,81 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,67 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 6,93 (t, J = 4,2Hz, 1H), 4,24 (s, 2H)	391,90
99	B	(DMSO-d ₆): 10,69 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 1H), 4,23 (s, 2H)	378,00
100	A	(DMSO-d ₆): 10,79 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 3H), 6,91 (td, J = 8,4,3,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (q, J = 7,2Hz, 1H), 1,69 (d, J = 7,2Hz, 3H)	356,10

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
101	A	(metanol-d ₄): 7,74 (td, J= 7,0,2,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 3H), 7,01 (dt, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,49 (dd, J = 3,8, 7,2 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 7,3 Hz, 3H)	374,10
102	B	(DMSO-d ₆): 10,66 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 2H), 3,00 - 2,97 (m, 2H)	390,00
103	B	(DMSO-d ₆): 10,66 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,37 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 2,1,8,3 HZ,2H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H)	410,00
104	A	(DMSO-d ₆): 11,03 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,0, 9,2Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,26 (s, 2H)	394,00
105	A	(metanol-d ₄): 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,55 (dd, J = 4,8, 7,2Hz, 1H), 1,81 (d, J = 7,3,3H)	356,10
106	A	(metanol-d ₄): 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,55 (dd, J = 4,8, 7,2Hz, 1H), 1,81 (d, J = 7,3,3H)	356,10
107	A	(metanol-d ₄): 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 7,56 (s,2H), 6,67 (s, 2H), 4,98 (s, 2H)	370,00
108	A	(DMSO-d ₆): 7,43 (dt, J = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 14,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,9, 11,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,6 HZ, 1H), 6,84 (td, J = 8,3, 3,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H)	360,45
109	B	(metanol-d ₄): 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,04 (td, J = 7,8,3,9 Hz, 1H), 6,62 - 6,56 (m, 3H), 3,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,4 Hz, 2H)	390,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
110	B	(metanol-d ₄): 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H)	376,00
111	B	(metanol-d ₄): 7,20 (dd, J = 2,0,9,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,73 - 6,64 (m, 3H), 3,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,4 Hz, 2H)	374,10
112	C	(DMSO-d ₆): 10,41 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 1,9,6,6 Hz, 2H), 7,11 - 7,09 (m, 1H), 4,25 (s, 2H)	401,00
113	C	(DMSO-d ₆): 10,18 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H)	367,00
114	C	(DMSO-d ₆): 10,23 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,50 (dd, J = 4,9, 8,9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 4 H), 4,25 (s, 2H)	385,00
115	C	(DMSO-d ₆): 9,99 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,72 (s, 3H)	397,10
116	A	(DMSO-d ₆): 10,77 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,73 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 3H)	372,00
117	A	(DMSO-d ₆): 10,68 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,43 (t, J = 9,7 Hz, 4 H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H)	372,00
118	B	(DMSO-d ₆): 10,68 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,43 (t, J = 9,7 Hz, 4H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H)	372,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
119	A	(DMSO-d ₆): 11,38 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,8, 8,3 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,16 (m, 1H), 6,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H)	382,00
120	C	(DMSO-d ₆): 11,04 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,05 Hz, 1H), 6,97 - 6,94 (m, 1H), 6,67 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H)	374,40
121	C	(DMSO-d ₆): 10,70 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,57 (dd, J = 1,9, 8,0 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 7,7, 2H), 3,0 (t, J = 7,7, 2H)	374,00
122	B	(metanol-c ₄): 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 8,4, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H)	342,00
123	B	(DMSO-d ₆): 10,70 (s, 1H), 9,34 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H)	360,41
124	B	(DMSO-d ₆): 11,02 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,2, 9,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 1,9, 8,0 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H)	360,40
125	A	(DMSO-d ₆): 10,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 - 6,68 (m, 3H), 5,95 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H)	386,40

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
126	B	(DMSO-d ₆): 8,09 - 8,06 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, J == 7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,25 (s, 2H)	404,30
127	A		388,20
128	A	(DMSO-d ₆): 10,69 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 17,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H)	394,30
129	A	(DMSO-d ₆): 10,81 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,69 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 4,24 (s, 2 H)	376,00
130	B	(DMSO-d ₆): 10,66 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J == 8,5 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H)	394,30
131	A	(metanol-d ₄): 7,17 (d, J == 7,3 Hz, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 2 H), 6,89 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,2, 9,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H)	378,10
132	A	(metanol-d ₄): 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 1,9, 6,7 Hz, 2H), 4,48 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,82 - 1,77 (m, 3H)	390,30
133	A	(metanol-d ₄): 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,69 - 6,64 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 7,3 Hz, 3H)	374,10
134	B	(DMSO-d ₆): 10,89 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,5 Hz, 1), 8,64 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H)	365,90

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
135	B	(DMSO-d ₆): 10,58 (s, 1H), 8,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 6,94 (d, J = 7,1Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,1Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 2,35 (s, 3H)	362,00
136	A	(DMSO-d ₆): 11,03 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2Hz, 1H), 8,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,55 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,12 (s, 2H)	416,00
137	B		392,00
138	A	(DMSO-d ₆): 10,97 (d, J = 9,2Hz, 1H), 9,27 (s amplo, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,2Hz, 2H), 4,45 (q, J = 7,2Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,2Hz, 3H),	406,40
139	A	(DMSO-d ₆): 10,96 (s, 1H), 9,26 (s amplo, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,45 (q, J = 7,2Hz, 1H), 1,70 (d, J = 7,2Hz, 3H)	406,40
140	A	(DMSO-d ₆): 10,98 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,25 (s, 2H)	420,00
141	A	(DMSO-d ₆): 10,97 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 1,8, 12,1Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 1,4, 8,3 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H)	410,40
142	B	(DMSO-d ₆): 11,00 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H)	426,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
143	B	(DMSO-d ₆): 10,99 (s, 1H), 9,24 (s amplo, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,58 (dd, J = 2,1,8,0 Hz, 1H), 3,23 - 3,20 (m, 2H), 3,06 - 3,03 (m, 2H)	406,00
144	B	(DMSO-d ₆): 10,52 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,2, 18,4 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)	338,10
145	A		366,10
146	A	(DMSO-d ₆): 10,52 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,1, 14,5 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 1,9, 12,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)	356,20
147	C	(DMSO-d ₆): 10,53 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 4H), 7,12 (dd, J = 2,1,8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)	372,10
148	B	(DMSO-d ₆): 10,54 (s, 1H), 9,12 (s amplo, H), 7,37 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,3, 14,0 Hz, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 2H), 3,02 - 2,99 (m, 2H), 2,34 (s, 3H)	352,20
149	A	(DMSO-d ₆): 10,99 (s, 1H), 9,51 (s amplo, 1H), 9,51 (s amplo, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,66 - 6,62 (m, 2H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 3,02 - 2,98 (m, 2H)	406,40
150	B		376,40
151	A		404,40
152	A		390,60
153	A		266,20

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
154	A	(DMSO-d ₆): 10,92 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,2,4,8 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 4,8,8,4 Hz, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 6,71 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,48 (q, J = 7,3 Hz, 1 H), 1,70 (d, J = 7,2Hz, 3H)	339,20
155	B	(DMSO-d ₆): 11,23 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H)	281,90
156	A	(metanol-d ₄): 9,98 (s, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 4 H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,12 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,38 (d, J = 7,3 Hz, 3H)	386,10
157	B		386,00
158	B		370,10
159	A	(DMSO-d ₆): 10,78 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 2,7, 6,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H),	390,10
160	A	(DMSO-d ₆): 11,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4,19,1Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 0,4, 7,5 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,75 (s, 2H),	431,00
161	A	(DMSO-d ₆): 11,52 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 5,8, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 1,4, 8,2Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,76 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 7,0 Hz, 3R)	395,90
162	A		373,00

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
163	C	Lote 1: em DMSO-d ₆ : 9,24 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,78 (amplo, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 2,25 (d, 3H)	423,18
164	C	Lote 1: :em DMSO-d ₆ : 8,13 (s amplo, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,54 (d, 2H), 6,43 (amplo, 2H), 2,00 (d, 3H)	422,90
165	A		455,10
166	A		427,20
167	A		443,10
168	A		471,00
169	A	(DMSO-d ₆): 10,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,74 (s, 2H)	408,90
170	B		452,00
171	A	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): 10,85 (s, 1H), 7,70 (1H, s), 7,48 - 7,26 (m, 4R), 7,25-7,10 (m, 3R), 4,38 (s, 2H)	360,20
172	B	(DMSO-d ₆ , 300 MHz): 10,85 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,45 (q, 1H), 1,68 (d, 3H), 1,28 (s, 9H)	412,10
173	A		396,30
174	B	(DMSO-d ₆): 9,26 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 4,38 (s, 2H)	261,30
175	A	(metanol-d ₄): 8,15 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,28(d, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,72 (d, 2H), 4,48 (s, 2H)	309,30
176	B	(metanol-d ₄): 8,24 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,57 (m, 3R), 7,25 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 4,52 (s, 2H)	303,40

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
177	B	(DMSO-d ₆): 8,01 (d, J == 10,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J == 10,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J == 8,4 Hz, 2H), 6,67 (d, J == 8,4 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,58 - 3,56 (m, 4R), 1,64 - 1,58 (m, 6H)	310,30
178	A	(DMSO-d ₆): 9,61 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,04 (d, J == 9,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,64 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 7,5, 8,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 2H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 6,70 - 6,67 (m, 2H), 4,30(s, 2H)	318,40
179	C		353,50
180	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,64 - 6,63 (m, 2H), 4,27 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,27 (dd, J = 6,5, 12,2 Hz, 2H), 2,15 (t, J = 6,9 Hz, 2H)	350,30
181	A	(DMSO-d ₆): 9,62 (s, 1H), 9,23 (s amplo, 1H), 8,04 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 3H), 6,98 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 1,9, 6,6 Hz, 2H), 6,60 (dd, J == 2,1, 8,0 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H)	376,50
182	A	(DMSO-d ₆): 9,61 (s, H), 9,22 (s amplo, 1H), 8,04 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J == 7,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 11,5 Hz, 3H), 7,00 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 1,9, 6,6 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 1,28 - 1,23 (m, 9H)	374,50
183	B	(DMSO-d ₆): 0,56 (s, 1H), 9,23 (s amplo, 1H), 8,02 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 1,8, 6,6 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 3R)	374,50

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN	ESMS (M+H)
		Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	
184	A		348,40
185	A	(DMSO-d ₆): 9,85 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H)	352,40
186	B		352,40
187	B		326,30
188	B		342,50
189	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, 1H), 7,86 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 1,9, 6,6 Hz, 2H), 4,19 (3, 2H), 3,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 1,71-1,4 (m, J = 9,4 Hz, 5H), 1,18-1,00 (m, 9H)	352,77
190	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, 1H), 8,04 (d, J = 10,2Hz, 1H), 7,61 (3, 1H), 7,34 (d, J = 10,2Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,66 (d J=8,5 Hz, 2H), 4,23 (3, 2H), 3,80 - 3,76 (m,4H), 3,23 - 3,21 (m, 2H), 2,63 (t, J = 1,8 Hz, 2H)	339,30
191	C		376,40
192	C		358,65
193	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, 1H), 7,89 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,20 (3, 2H), 3,76 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3R), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	312,30

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
194	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, 1H), 8,07 (d, J= 10,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 10,2Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,70 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 1,8, 6,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 2,2,8,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,28 (m, 4H)	417,50
195	B	(DMSO-d ₆): 9,22 (s amplo, 1H), 7,87 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,68 (3, 1H), 6,66 (dd, J = 1,9, 6,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,1Hz, 2H), 1,75-1,59 (m, 6H), 1,22 - 1,15 (m, 3H), 0,95 (m, 2H).	338,40
196	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, 1H), 8,01 (d, J = 10,2Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 6,68 - 6,65 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,09 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,66 (m, 3H), 1,59 - 1,51 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,17 - 1,14 (m, 1H)	338,40
197	C		353,40
198	B		314,30
199	C	(DMSO-d ₆): 9,24 (br s, 1H), 7,91 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,69 - 6,66 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 4H), 2,20 (t, J = 8,1Hz, 2H), 1,90 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,77 (qn, J = 7,0 Hz, 2H),	367,40
200	C		379,50
201	e		372,40
202	C		390,40
203	C		353,40
204	e		355,40
205	B		400,50

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
206	C	(CDCl ₃): 8,38 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,85 (s, 6H)	346,90
207	B	(CDCl ₃): 8,44 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 3H), 6,97 - 6,95 (m, 2H), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,52 (s, 2H)	330,80
208	C		303,30
209	C		359,40
210	C		359,40
211	C		303,30
212	C	(CDCl ₃): 8,34 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,69 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 5H), 7,44 (dd, J = 1,7,6,9 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,10 (s, 6H)	330,40
213	B	(CDCl ₃): 8,27 (d, 1H), 7,96 (dd, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,58 (s, 2H)	321,40
214	A		324,30
215	A		366,30
216	A		374,40
217	B		374,40
218	C		304,10
219	A		370,00
220	B		321,10
221	A		371,10
222	C		331,10
223	A		386,10
224	A		420,10
225	B		400,20
226	B		414,10
227	B		371,10
228	B		366,10

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
229	B		346,10
230	B		360,10
231	C		317,10
232	B		375,10
233	B		393,10
234	B		409,10
235	B		389,20
236	B		403,10
237	A		386,00
238	A		366,10
239	A		380,10
240	B		337,00
241	B		382,10
242	B		362,10
243	B		376,10
244	C		333,10
245	A		404,00
246	B		414,00
247	B		371,00
248	B		374,10
249	C		331,10
250	A		354,10
251	A		388,10
252	A		368,10
253	A		382,10
254	B		339,10
255	A		362,10
256	B		380,10
257	B		376,10
258	B		390,20
259	A		348,10
260	B		366,10
261	B		382,10

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
262	B		362,10
263	B		376,10
264	A		362,10
265	B		380,10
266	B		376,10
267	B	(DMSO-d ₆): 9,24 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,89 - 6,85 (m, 3H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,82 (s, 3H)	362,10
268	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s, 1H), 8,03 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 6,62 - 6,58 (m, 2H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H)	350,10
269	B	(DMSO-d ₆): 9,26 (s, 1H) 7,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,2Hz, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 6,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 4H), 1,52 - 1,47 (m, 2H)	310,10
270	B		352,20
271	B		338,10
272	B		340,10
273	B		401,20
274	B		312,10
275	A	(DMSO-d ₆): 9,23 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9:8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,59 - 1,25 (m, 5H), 1,19 - 1,13 (m, 2H)	336,10

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
276	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,92 (q, J = 65 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 6H)	284,10
277	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s, 1H), 7,97 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 5H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,89 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H)	332,10
278	B	(DMSO-d ₆): 9,24 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,76 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,62-1,47 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,92-0,86 (m, 3H)	298,10
279	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,00-3,91 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,5 Hz, 3H)	326,10
280	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,85 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,86 (qn, J = 6,6 Hz, 1H), 1,60-1,30 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	312,10
281	B	(DMSO-d ₆): 9,24 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 6,8, 13,0 Hz, 1H), 1,62-1,47 (m, 4H), 0,90-0,83 (m, 6H)	312,10
282	B		328,10

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
283	B		339,10
284	A		338,40
285	A		350,40
286	A		364,40
287	A		357,40
288	A		346,40
289	B		364,40
290	B		380,40
291	B		360,50
292	A		404,40
293	B		366,40
294	A		386,30
295	A		346,40
296	A		380,40
297	B		360,40
298	A		372,20
299	B		396,40
300	B		396,40
301	B		390,40
302	B		354,50
303	B		300,10
304	B	(DMSO-d ₆): 9,24 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,21 (s, 3R), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 5,4, 9,6 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 5,4, 9,6 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H)	314,10
305	A	(DMSO-d ₆): 9,23 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,61 - 6,59 (m, 2H), 4,09 (s, 2H)	369,10
306	B		397,20
307	C		353,20

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
308	B		314,10
309	B		326,20
310	B		346,10
311	C		355,20
312	B		314,10
313	B		346,10
314	B	(metanol-d ₄): 7,96 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 7,02 (dt, 1H), 4,68 (s, 2H); Lote 2: H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,88 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,16 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 1H), 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H)	388,30
315	C	(metanol-d ₄): 7,96 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,58 (s, 2H)	336,30
316	C	(metanol-d ₄): 9,0 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,84 (s, 2H)	365,30
317	C	(metanol-d ₄): 7,98 - 7,95 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21, 7,19 (m, 2H), 7,08 - 7,05 (m, 2H), 4,59 (s, 2H)	351,40
318	B	(DMSO-d ₆): 9,3 (s amplo, 1H), 7,92 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,68 - 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,89 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 2H)	326,10
319	A	(DMSO-d ₆): 9,85 (s, 1H), 9,25 (s amplo, 1H), 8,09 (dd, J = 1,6, 9,8 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 6,99 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,67 (m, 2H), 4,58 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3H)	366,20

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
320	A	(DMSO-d ₆): 9,85 (s, 1H), 9,25 (s amplo, 1H), 8,09 (dd, J = 1,6, 9,8 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 6,99 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,67 (m, 2H), 4,58 (q, J = 7,2Hz, 1H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3H)	366,20
321	A	(DMSO-d ₆): 9,85 (s, 1H), 9,25 (s amplos, 1H), 8,09 (dd, J = 1,6, 9,8 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 6,99 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,67 (m, 2H), 4,58 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 7,2 Hz, 3H)	366,20
322	C		325,10
323	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, 1H), 8,03 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,13 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,85 - 1,80 (m, 5R), 1,43 - 1,35 (m, 2H)	367,10
324	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, 1H), 8,03 (d, J = 10,2Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,13 (d, 8,5 Hz, 2H), 6,67 (d, 8,5 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,87 - 3,81 (m, 1H), 3,13 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,32 (qn, J = 6,8 Hz, 1H), 1,83 - 1,81 (m, 2H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,00 (dd, J = 6,8, 11,3 Hz, H)	395,10
325	B		443,20
326	C	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, 1H), 8,03 (d, J = 10,2Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,68 - 6,66 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,01 - 3,98 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,75 - 3,74 (m, 1H), 3,23 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 8,9, 13,0 Hz, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,82 - 1,77 (m, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 2H)	367,10

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
327	C	(DMSO-d ₆): 9,23 (s, 1H), 8,03 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,67 - 6,65 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,02 - 3,98 (m, 1H), 3,93 - 3,90 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 1H), 3,04 - 3,00 (m, 1H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 1,86 (d, J = 8,8 Hz, H), 1,82 - 1,80 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 2H), 1,07 - 1,00 (m, 6H)	395,10
328	C		443,20
329	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,69 - 2,63 (m, 2H), 0,84 - 0,74 (m, 2H), 0,54 - 0,45 (m, 2H)	282,00
330	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, H), 7,89 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 6,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,66 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,38 - 2,32 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H)	296,10
331	C		453,30
332	B		425,30
333	C		457,30
334	C		443,10
335	C		397,00
336	B		381,00
337	C		411,10
338	B		367,00
339	C		395,00
340	C		411,00
341	C		386,90
342	C		403,00
343	C		369,00
344	C		387,00
345	C		445,30

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
346	C		441,30
347	B		395,30
348	C		409,40
349	C		409,00
350	C		381,40
351	B		397,10
352	C		418,30
353	C		411,40
354	B	(CDCl ₃): 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,5,8,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 -7,20 (m, 3H), 7,00 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H)	370,90
355	A	(CDCl ₃): 8,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35 -7,31 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,07 -7,03 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,16 - 3,13 (m, 2H)	378,10
356	B	CDCl ₃ : 8,73 (s, 1H), 8,17 (s, 1H) 7,83 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,27 (m, 3RH), 7,16 (d, 1H), 6,82 (d, 2H) 3,74 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,59 (m, 2H)	392,10
357	A	CDCl ₃ : 9,05 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,83 (d, 2H), 4,43 (t, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,01 (t, 3H)	394,1 O
358	A	(DMSO-d ₆): 9,24 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,24 (s, 3H),	366,10
359	A	(DMSO-d ₆): 9,51 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 2,6, 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 11,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,19 -7,12 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H)	370,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
360	A	(DMSO-d ₆): 9,21 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 3R), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,89 (s, 3H)	382,00
361	A	(DMSO-d ₆): 9,20 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H)	386,00
362	A	(DMSO-d ₆): 9,54 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 2,6, 7,2 Hz, 1H), 8,14 - 8,11 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 6,85 - 6,76 (m, 3R), 5,96 (s, 2H), 4,30 (s, 2H)	398,00
363	B	(DMSO-d ₆): 9,12 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,70 (m, 3H), 5,99 (s, 2H), 4,24 (s, 2H)	414,00
364	C	(DMSO-d ₆): 9,87 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 7,00 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,14 (s, 3H)	414,20
365	B	(DMSO-d ₆): 9,85 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 1,2, 8,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,07 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H)	352,00
366	B	(metanol-c ₄): 8,02 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 4,1, 9,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,33 (td, J = 8,1, 4,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 4H), 6,64 - 6,61 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,31 (qn, J = 1,6 Hz, 2H)	366,00

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
367	A	(metanol-d ₄): 8,02 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 4,0, 9,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,24 - 7,22 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 4,2, 9,9 Hz, 2H), 6,74 - 6,71 (m, 2H), 4,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 1,00 (td, J = 7,2, 3,7 Hz, 3H)	380,10
368	C	(DMSO-d ₆): 9,91 (s, 1H), 8,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,59 - 7,57 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 7,02 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H)	351,10
369	C	(DMSO-d ₆): 9,86 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 6,99 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,89 (s, 3H)	429,00
370	A		366,46
371	B		353,00
372	C		367,00
373	C		353,00
374	B		387,00
375	C		386,90
376	C		387,00
377	C		370,00
378	C		388,00
379	C		377,00
380	C		386,00
381	B		393,10
382	C		391,00
383	C		392,00
384	C		386,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
385	C		396,00
386	C		352,00
387	C		368,00
388	C		382,00
389	C		402,00
390	C		386,00
391	B		368,30
392	C		395,30
393	C		408,10
394	C		351,32
395	C		340,27
396	C	(DMSO-d ₆): 7,98 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,92 - 6,86 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 2,20 (s, 3H)	284,10
397	C	(DMSO-d ₆): 8,16 - 8,11 (m, 2H), 7,98 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 6,88 (s amplo, 2H), 6,83 (m, 1H), 4,34 (s, 2H)	346,10
398	C		380,00
399	C		352,20
400	A		406,10
401	B	(DMSO-d ₆): 9,3 (s amplo, 1E), 7,89 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 2H), 6,90 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,68 - 6,65 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 1,34 (s, 9H),	298,10
402	A	(DMSO-d ₆): 9,87 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 3H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 7,00 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H),	354,31
403	B	(DMSO-d ₆): 9,86 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 3H), 7,00 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,88 (s, 3H)	429,27

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
404	C		458,34
405	C		404,00
406	C		384,10
407	C		395,10
408	C		398,10
409	B		368,10
410	B		394,10
411	B		395,10
412	B		367,10
413	A		368,10
414	C		353,10
415	A	(DMSO-d ₆): 9,22 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 4R), 6,68 - 6,65 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,09 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 2H),	412,26
416	C		408,10
417	C		365,20
418	A	Lote 1: 1H NMR (500Mhz,CD3OD) 8,29(d,1H), 8,1(d, 1H), 7,95 (d,1H), 7,9 (s,1H), 7,78 (s,1H), 7,5 (d,1H), 7,32 (t,1H), 7,12 (m,2H), 7,03 (d,1H), 6,6 (d,1H), 5,93 (s,2H)	376,00
419	A		338,10
420	A		350,10
421	C	(DMSO-d ₆): 10,25 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,86,- 7,85 (m, 2H), 7,77 (dd, J= 1,9,6,6 Hz,1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,37 (t, J= 8,1Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 5,06 - 4,98 (m, 2H), 4,15 - 4,11 (m, 1H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H)	404,20
422	B	(DMSO-d ₆): 9,23 (s amplo, 1H), 8,07 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 10,1Hz, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 6H), 6,67 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,9 Hz, 2H)	358,37

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
423	A		403,10
424	A	(DMSO-d ₆): 9,85 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,09 - 8,07 (m, 2H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,40 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,70 - 6,67 (m, 2H), 4,30 (s, 2H)	370,30
425	A	(DMSO-d ₆): 9,87 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,69 (s, 3H)	384,30
426	A	(DMSO-d ₆): 9,84 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,3,6,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,56 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H)	384,30
427	B	(DMSO-d ₆): 9,90 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 2,4,6,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 1,53 - 1,50 (m, 2H), 1,47 - 1,45 (m, 2H)	424,30
428	A	(DMSO-d ₆): 9,92 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 3H), 6,49 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H)	393,25
429	C		435,00
430	C		392,00
431	C		423,00
432	C		385,40
433	A		425,50
434	B		397,40
435	C		391,40

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
436	A	(DMSO-d ₆): 8,70 (s, 1H), 8,41 (d, J == 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 6,65 (d, J == 8,5 Hz, 2H), 4,56 (q, J == 7,2Hz, 1H), 4,08 (t, J == 4,3 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 1,74 (d, J == 7,2Hz, 3H)	426,28
437	B	(metanol-d ₄): 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 2), 7,08 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,95(d, 1H), 4,42(s, 2H), 3,80 (s, 3H)	445,00
438	C	(DMSO-d ₆): 9,86 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,68 - 7,56 (s, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,92 (s, 2H)	377,00
439	B	(DMSO-d ₆): 9,86 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J == 7,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J == 1,2, 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 3H), 6,78 (dd, J = 1,9, 8,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,66 (s, 3H)	366,00
440	A	(DMSO-d ₆): 9,86 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,75 (d, J = 8,4 Hz, 3H)	400,00
441	C	(DMSO-d ₆): 9,89 (s, 1H), 9,22 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 3H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 3,07 - 3,04 (m, 2H)	366,00

Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
442	A	(DMSO-d ₆): 9,87 (s, 1H), 8,09 (d, J == 9,8 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,38 (t, J == 8,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J == 9,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,76 - 6,74 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,62 (s, 3H)	382,00
443	B		479,26
444	B		395,30
445	C		439,30
446	B		395,30
447	B		439,30
448	C		395,30
449	C		439,30
450	C		395,30
451	C		439,30
452	B		392,20
453	B		371,10
454	C		418,00
455	C		395,10
456	C		351,20
457	C		379,20
458	C		391,10
459	C		393,10
460	C		375,10
461	C		419,40
462	C		376,50
463	C		377,40
464	C		390,40
465	C		390,50
466	C		418,50
467	B		394,20
468	B		409,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN	ESMS (M+H)
		Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	
469	C		409,00
470	B		395,00
471	C		377,10
472	C		394,10
473	C		414,90
474	B		361,10
475	C		381,10
476	C		397,10
477	C		390,10
478	C		396,10
479	B		410,10
480	C		418,10
481	B		409,10
482	C		326,10
483	A		423,10
484	B		340,00
485	C		376,00
486	C		410,40
487	B		391,40
488	B		391,40
489	C		376,20
490	B		393,40
491	C		391,40
492	B		369,40
493	A		368,10
494	B		379,20
495	B		366,10
496	C		409,20
497	B		350,10
498	B		334,00
499	B		389,20
500	C		354,20
501	B		275,10

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
502	A		353,40
503	C		396,40
504	B	(DMSO-d ₆): 9,88 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,4, 8,2Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,45 (s, 2H)	414,40
505	B		336,30
506	A		367,50
507	A		389,50
508	B		340,30
509	A		401,40
510	B		351,50
511	C		339,10
512	B		368,50
513	B		425,50
514	B		367,20
515	B		368,50
516	C		394,10
517	B		327,00
518	A		402,20
519	A		392,20
520	A	(DMSO-d ₆): 9,88 (s, 1H), 9,26 (s amplo, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,45 (s, 2H)	378,10
521	A		406,00
522	A	(metano1-c ₄): 7,99 - 7,97 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 2,0, 6,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 2,1, 6,5 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 0,00 (TMS)	323,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
523	B	(DMSO-d ₆): 8,01 - 8,00 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 3H), 6,88- 6,78 (m,3H), 5,96 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,20 (s, 2H)	
524	B	(DMSO-d ₆): 12,51 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 2H), 7,23 (dd, J= 4,7,7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (s, 2H)	363,00
525	A	(DMSO-d ₆): 9,22 (s, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 1,8, 6,7 Hz, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,45 - 4,05 (m, 3H), 3,17 (d, J = 5,2Hz, 2H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3H)	337,00
526	C	(metanol-c ₄): 7,98 - 7,96 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,3, 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,80 (s, 3H)	400,00
527	C	(DMSO-d ₆): 8,00 -7,98 (m, 2H), 7,63 - 7,55 (m, 3H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 7,16 -7,12 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,29 (s, 2H)	325,00
528	C	(DMSO-d ₆): 7,98 - 7,96 (m, 2H), 7,89 -7,87 (m, 2H), 7,63 - 7,55 (m, 5H), 4,44 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,18 (s, 3H)	385,00
529	C	(DMSO-d ₆): 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 3H), 7,63 -7,56 (m, 4H), 4,44 (s,2H), 4,41 (s,2H)	308,00
530	B	(DMSO-d ₆): 8,00 - 7,99 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 3R), 7,24 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 6,87 (dd, J = 2,0,6,7 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,71 (s, 3H)	337,00
531	C	(DMSO-d ₆): 8,01 -7,99 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 3H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,10 - 7,09 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)	355,00
532	C		466,40
533	A		381,30
534	B		319,20

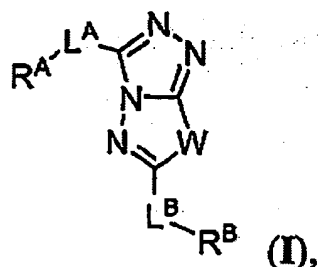
Nº	c-Met K _i	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
535	B		394,30
536	C		275,30
537	C		500,40
538	B		324,30
539	B		387,30
540	A		367,30
541	A		329,20
542	B		261,20
543	A	(DMSO-d ₆): 9,28 (s amplo, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,9, 3,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 3,8, 5,0 Hz, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,9, 6,6 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,08 (s, 2H)	329,00
544	A	(DMSO-d ₆): 7,94 (dd, J = 1,0, 5,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,0, 3,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 3,8, 5,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,13 (s, 2H)	357,00
545	C	(DMSO-d ₆): 8,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 1,0, 5,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,1, 3,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,2, 7,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 3,8, 5,0 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H)	314,00
546	C	(DMSO-d ₆): 7,93 (dd, J = 1,0, 5,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,0, 3,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 3,8, 5,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 2,2, 9,0 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,22 (s, 2H)	331,00
547	C	(DMSO-d ₆): 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 2,9, 11,5 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,70 (s, 3H)	343,00

Nº	c-Met K _j	¹ H RMN Picos de NMR dados como valores δ (500 MHz - a menos que de outro modo indicado)	ESMS (M+H)
548	C	(DMSO-d ₆): 9,22 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,0, 5,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,0, 3,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 3,8, 5,0 Hz, 1H), 7,12-7,11 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 1,8, 6,7Hz, 1H), 4,43-4,25 (m, 4H), 1,63 (dd, J = 3,9, 7,2 Hz, 3H)	343,00

- Todas as publicações e patentes citadas no presente relatório são aqui incorporadas a título de referência como se cada publicação ou patente individual fosse especificamente e individualmente indicada estar incorporada para referência. Embora a invenção acima tenha sido descrita em
- 5 alguns detalhes a título de ilustração e exemplo para propósitos de clareza de compreensão, será prontamente aparente àqueles versados na técnica à luz dos ensinamentos da presente invenção que certas mudanças e modificações podem ser feitas nela sem se afastar do espírito e escopo das reivindicações apensas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a fórmula:



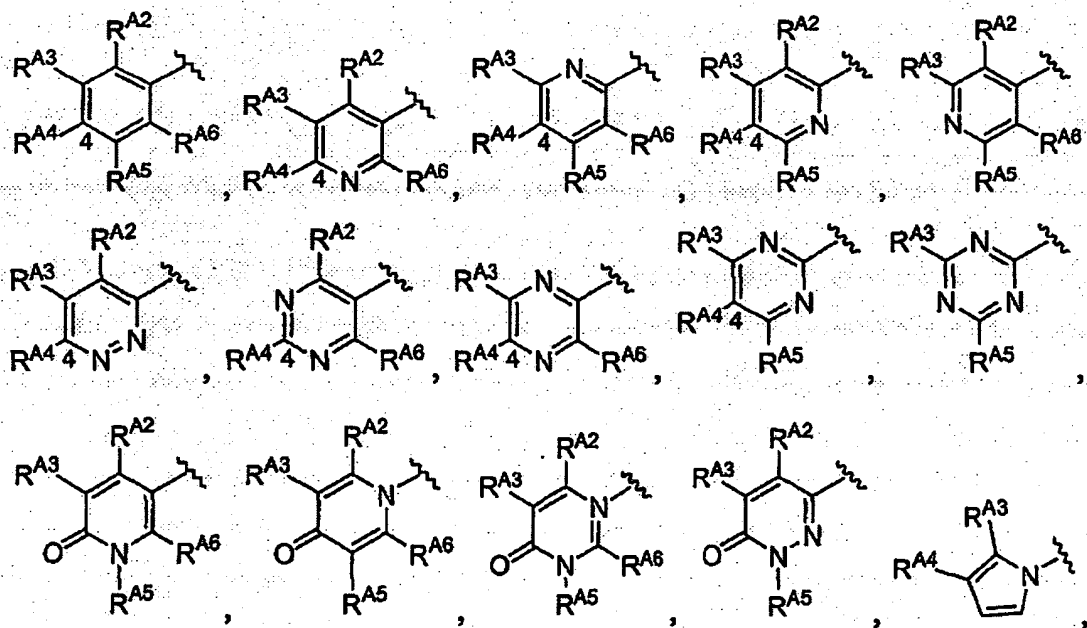
ou um seu sal ou pró-fármaco

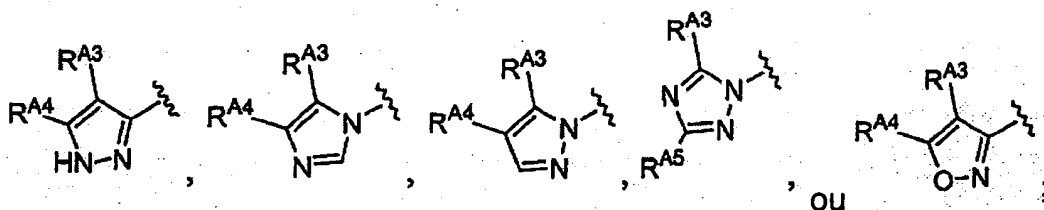
farmaceuticamente aceitável, onde:

5 W é -S-, -C(R^C)=C(R^C)- ou -C(R⁺⁺)₂S-;

L^A é a C₁₋₂ alquilenos, opcionalmente substituído por 1-4 R^{LA}, onde um ou ambos carbonos do dito alquilenos são opcionalmente substituídos por -O-, -N(R⁺⁺)-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-; e cada R^{LA} é, independentemente, selecionado de -OR⁺⁺, -O(halo(C₁₋₄ alifático)), -SR⁺⁺ ou C₁₋₄ alifático, cada um dos quais é opcionalmente substituído por até três substituintes independentemente selecionados de halogênio, -OH, -OR⁺⁺, -SR⁺⁺, -NO₂, -CN, -N(R⁺⁺)₂; ou dois R^{LA} juntos no mesmo átomo de carbono são =O, =S, =N(R⁺⁺)₂, =NNHC(O)(R⁺⁺), =NNHC(O)OR⁺⁺, =NNHS(O)₂(R⁺⁺) ou =N(R⁺⁺); ou dois R^{LA} juntos no mesmo átomo de carbono formam uma C₃₋₅ cicloalquila, um etilenodioxo ou um etilenoditio;

R^A é selecionado de:





cada um de R^{A2} e R^{A6} é, independentemente, selecionado de hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-C(O)OR^{++}$, $-C(O)R^{++}$, $-C(O)N(R^{++})_2$, $-C(S)N(R^{++})_2$, $-C(NH)N(R^{++})_2$, $-OR^{++}$, $-O(\text{halo}(C_{1-4} \text{ alifático}))$, $-OC(O)N(R^{++})_2$, $-SR^{++}$, $-NO_2$, $-N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})C(O)(R^{++})$, $-N(R^{++})C(O)N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})C(O)OR^{++}$, $-N(R^{++})N(R^{++})C(O)R^{++}$, $-N(R^{++})N(R^{++})C(O)N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})N(R^{++})C(O)OR^{++}$, $-N(R^{++})S(O)_2N(R^{++})_2$, $-N(R^{++})S(O)_2R^{++}$, $-S(O)_2R^{++}$, $-S(O)_2N(R^{++})_2$, $-S(O)R^{++}$ e C_{1-4} alifático opcionalmente substituído por substituintes independentemente selecionados de halogênio, $-OR^{++}$, $-SR^{++}$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{++})_2$ ou $-N(R^{++})C(O)(R^{++})$;

10 R^{A3} é R^{Ar} ; ou R^{A3} , R^{A4} e os carbonos aos quais eles estão ligados formam uma arila de 6 membros opcionalmente substituída por até 4 ocorrências independentes de R^{Ar} ou um anel heterociclila ou heteroarila de 5-6 membros contendo pelo menos um O, N ou S, onde o dito anel heterociclo ou heteroarila é opcionalmente substituído por até 3 ocorrências independentes de R^{Ar} ;

15 R^{A4} é $-OH$, $-B(OR^*)_2$, $-SR^*$, $-N(R^*)_2$, $-N(R^*)C(O)R^*$, $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$, $-N(R^*)C(O)OR^*$, $-N(R^*)N(R^*)C(O)R^*$, $-N(R^*)N(R^*)C(O)N(R^*)_2$, $-N(R^*)N(R^*)C(O)OR^*$, $-N(R^*)S(O)_2N(R^*)_2$, $-N(R^*)S(O)_2R^*$, $-C(O)OR^*$, $-C(O)N(R^*)_2$;

20 R^{A5} é hidrogênio ou R^{Ar} ;

L^B é uma ligação covalente entre R^B e o carbono ao qual L^B é ligado ou é uma cadeia C_{1-4} alquileno saturada ou insaturada opcionalmente substituída por até 5 grupos, independentemente selecionados de halogênio, C_{1-4} alifático, $\text{halo}(C_{1-4} \text{ alifático})$, $-OR^{++}$, $-O(\text{halo}(C_{1-4} \text{ alifático}))$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OR^{++}$, $-C(O)N(R^{++})_2$ ou $-N(R^{++})_2$, onde até dois carbonos saturados da dita cadeia alquileno são opcionalmente substituídos por $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{++})-$, $-C(O)N(R^{++})N(R^{++})-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{++})-$, $-N(R^{++})C(O)-$, $-N(R^{++})C(O)O-$, $-N(R^{++})S(O)_2-$, $-N(R^{++})C(O)N(R^{++})-$, $-N(R^{++})N(R^{++})$, $-O-$, $-$

OC(O)-, -OC(O)N(R⁺⁺)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- ou -S(O)₂N(R⁺⁺)-;

R^B é halogênio, NH₂ ou um grupo C₁₋₈ alifático, opcionalmente substituído por R; um anel arila de 6-10 membros; um anel carbocíclico de 3-7 membros, um anel heteroarila de 5-10 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre; ou um anel heterociclila de 3-10 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre; onde cada um dos ditos anéis arila, heteroarila ou heterociclila é opcionalmente substituído por até cinco ocorrências independentes de R^{Ar};

10 cada R^C é, independentemente, hidrogênio ou R^{Ar};

R é halogênio, -R°, -OR°, -SR°, -OC(O)(C₁₋₈ alifático), Ph opcionalmente substituída por R°, -O(Ph) opcionalmente substituída por R°, -CH₂(Ph) opcionalmente substituída por R°, -CH₂CH₂(Ph) opcionalmente substituída por R°, -NO₂, -CN, -N(R°)₂, -NR°C(O)R°, -NR°C(O)N(R°)₂, -NR°C(O)OR°, -NR°NR°C(O)R°, -NR°NR°C(O)N(R°)₂, -NR°NR°C(O)OR°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH₂C(O)R°, -C(O)OR°, -C(O)R°, -C(O)N(R°)₂, -OC(O)N(R°)₂, -S(O)₂R°, -S(O)₂N(R°)₂, -S(O)R°, -NR°S(O)₂N(R°)₂, -NR°S(O)₂R°, -C(=S)N(R°)₂, -C(=NH)-N(R°)₂ ou -(CH₂)_yNHC(O)R°, onde y é 1 ou 4; ou dois R juntos no mesmo átomo de carbono são =O, =S, =NNHR^{*}, =NN(R^{*})₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)O(C₁₋₈ alifático), -NNHS(O)₂ (C₁₋₈ alifático) ou =NR^{*};

25 cada R^{Ar} é, independentemente, selecionado de halogênio, -R°, -OR°, -SR°, -OC(O)(C₁₋₈ alifático), Ph opcionalmente substituída por até cinco ocorrências independentes de -R°, -CH₂(Ph) opcionalmente substituída por até cinco ocorrências independentes de -R°, -(CH₂)_y(Ph) opcionalmente substituída por até cinco ocorrências independentes de -R°, -NO₂, -CN, -N(R°)₂, -NR°C(O)R°, -NR°C(O)N(R°)₂, -NR°C(O)OR°, -NR°NR°C(O)R°, -NR°NR°C(O)N(R°)₂, -NR°NR°C(O)OR°, -C(O)CH₂C(O)R°, -C(O)OR°, -C(O)R°, -C(O)N(R°)₂, -OC(O)N(R°)₂, -S(O)₂R°, -S(O)₂N(R°)₂, -S(O)R°, -NR°S(O)₂N(R°)₂, -NR°S(O)₂R°, -C(S)N(R°)₂, -C(NH)N(R°)₂ e -(CH₂)_yNHC(O)R°, onde y é 1 a 4; ou dois grupos R^{Ar} adjacentes tomados juntos são 1,2-metilenodióxido ou 1,2-etilenodióxido;

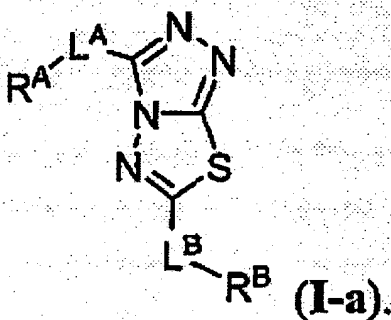
cada R^{++} é, independentemente, hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

cada R^* é, independentemente, hidrogênio ou C_{1-8} alifático opcionalmente substituído por até cinco ocorrências independentes de $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alifático), $-N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, halogênio, C_{1-4} alifático, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alifático), $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ alifático), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ alifático), $-C(O)N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, $-O(halo(C_{1-4}$ alifático)) ou $halo(C_{1-4}$ alifático); ou dois R^* no mesmo nitrogênio são tomados juntos com o nitrogênio para formarem um anel heterociclila ou heteroarila de 5-8 membros tendo 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

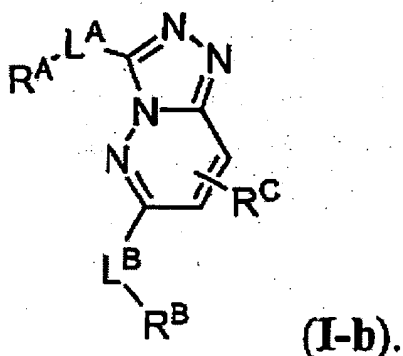
cada R^o é, independentemente, hidrogênio, C_{1-6} alifático opcionalmente substituído, um anel heteroarila ou heterocíclico de 5-6 membros não-substituído, $-Ph$ ou $-O(Ph)$, onde cada substituinte do dito alifático opcionalmente substituído de R^o é, independentemente, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alifático), $-N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, halogênio, C_{1-4} alifático, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alifático), $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ alifático), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ alifático), $-C(O)N(C_{1-4}$ alifático) $_2$, $-O(halo(C_{1-4}$ alifático)) ou $halo(C_{1-4}$ alifático); ou dois R^o no mesmo nitrogênio são tomados junto com o nitrogênio para formarem um anel heterociclila ou heteroarila de 5-8 membros tendo 1-3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre; e

contanto que quando $L^A R^A$ for $-S-CH_2$ -piridila, então $L^B R^B$ não seja $-S-CH_2$ -piridila.

2- Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:

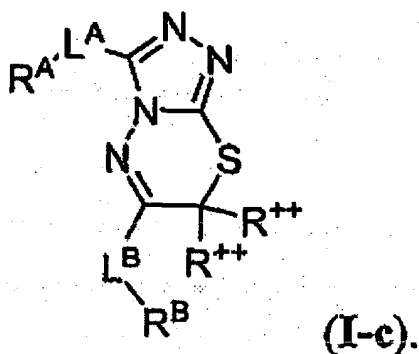


3- Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula:



4- Composto de acordo com a reivindicação 3, onde R^C é hidrogênio.

5- Composto de acordo com a reivindicação 1 tendo a fórmula:



6- Composto de acordo com a reivindicação 5, onde R^{++} é hidrogênio.

7- Composto de acordo com a reivindicação 1, onde

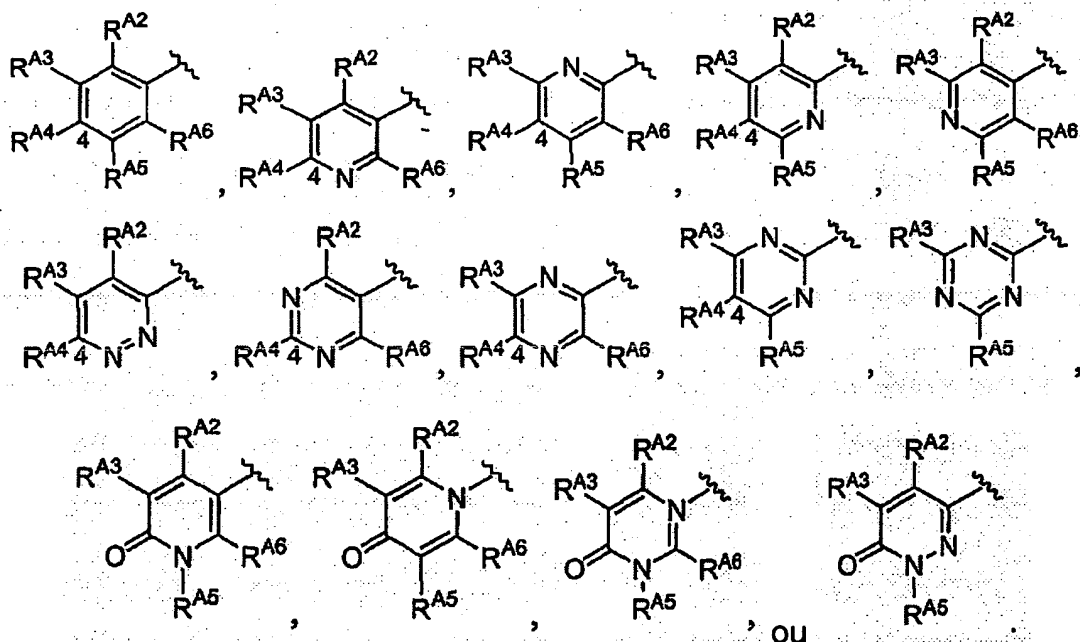
L^A é C_{1-2} alquilenos, opcionalmente substituído por 1-4 R^{LA} , onde um ou ambos carbonos do dito alquilenos são opcionalmente substituídos por -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-; e cada R^{LA} é, independentemente, selecionado de -OR⁺⁺, -O(halo(C₁₋₄ alifático)), -SR⁺⁺ ou C₁₋₄ alifático, cada um dos quais é opcionalmente substituído por até três substituintes independentemente selecionados de halogênio, -OH, -OR⁺⁺, -SR⁺⁺, -NO₂, -CN, -N(R⁺⁺)₂; ou dois R^{LA} juntos no mesmo carbono são =O, -S, =NN(R⁺⁺)₂, =NNHC(O)(R⁺⁺), =NNHC(O)OR⁺⁺, =NNHS(O)₂(R⁺⁺) ou =N(R⁺⁺); ou dois R^{LA} juntos no mesmo átomo de carbono formam uma C₃₋₅ cicloalquila, um etilenodioxo ou um etilenoditio;

R^{A3} é R^{Ar} ; ou R^{A3} , R^{A4} e os carbonos aos quais eles são ligados formam um anel heterociclila ou heteroarila de 5-6 membros contendo pelo

menos um O, N ou S, onde o dito anel heterociclila ou heteroarila é opcionalmente substituído por até 3 ocorrências independentes de R^{Ar} ;

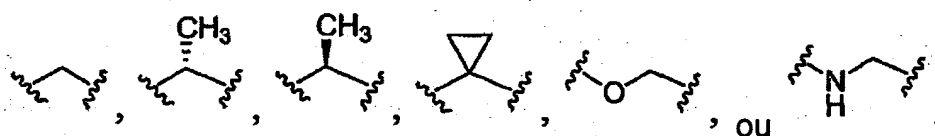
- 5 R^B é um grupo C_{1-8} alifático, opcionalmente substituído por R; um anel arila de 6-10 membros; um anel heteroarila de 5-10 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre; ou um anel heterociclila de 3-10 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre; onde cada um dos ditos anéis arila, heteroarila ou heterociclila é opcionalmente substituído por até cinco ocorrências independentes de R^{Ar} ; e

- 10 R^A é selecionado de

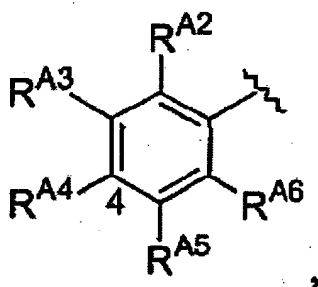


- 8- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, onde L^A é selecionado de: um C_{1-2} alquilenos, opcionalmente substituído por 1-4 R^{LA} , onde um ou ambos carbonos do dito alquilenos são opcionalmente substituídos por -O-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-; e cada R^{LA} é, independentemente, selecionado de -OR⁺⁺, O(halo(C_{1-4} alifático)), -SR⁺⁺ e C_{1-4} alifático; ou dois R^{LA} juntos no mesmo átomo de carbono são =O, =S, =NN(R⁺⁺)₂, =NNHC(O)R⁺⁺, =NNHC(O)OR), =NNHS(O)₂(R⁺⁺) ou =N(R⁺⁺); ou dois R^{LA} juntos no mesmo átomo de carbono formam uma C_{3-5} cicloalquila, um etilenodioxo ou um etilenoditio.

- 20 9- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, onde L^A é selecionado de:

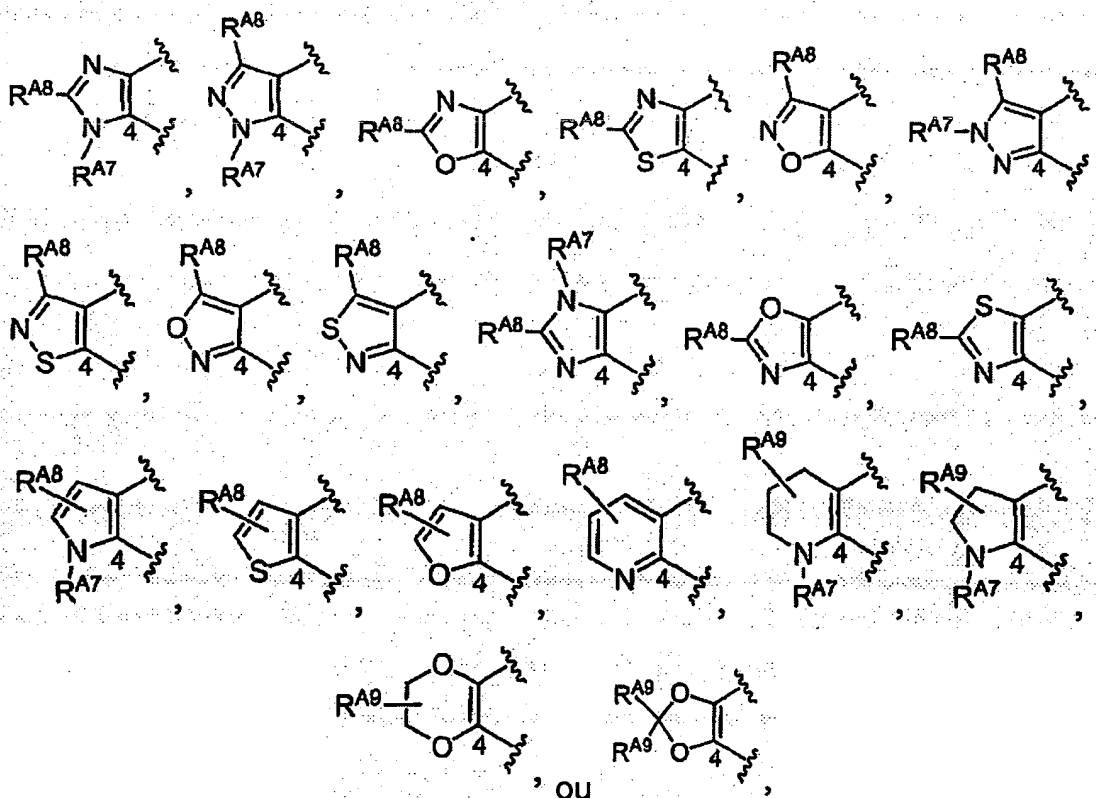


10- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, onde R^A é



e R^A é OH.

11- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, onde R^{A3} , R^{A4} e os carbonos aos quais eles são ligados formam um anel heterociclila ou heteroarila selecionado de:



onde

cada R^{A7} é, independentemente, hidrogênio, $-R^\circ$, $-N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ CO_2R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$

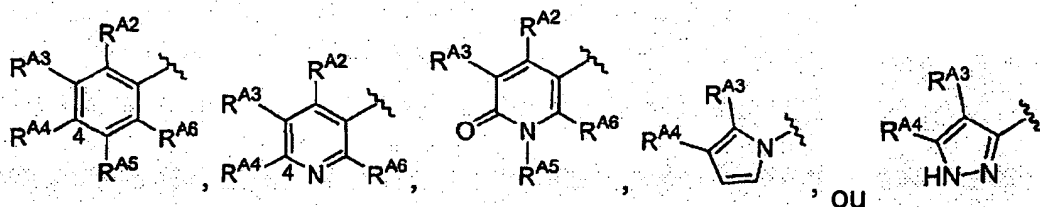
$$\text{ou}-(\text{CH}_2)_y\text{NHC(O)}\text{R}^\circ;$$

cada R^{A8} é, independentemente, hidrogênio, halogênio, -CN, -CO₂R⁺⁺, -C(O)R⁺⁺, -C(O)N(R⁺⁺)₂, -C(S)N(R⁺⁺)₂, -C(NH)N(R⁺⁺)₂, -OR⁺⁺, -O(halo(C₁₋₄ alifático)), -OC(O)N(R⁺⁺)₂, -SR⁺⁺, -NO₂, -N(R⁺⁺)₂, -N(R⁺⁺)C(O)(R⁺⁺), -N(R⁺⁺)C(O)N(R⁺⁺)₂, -N(R⁺⁺)CO₂R⁺⁺, -N(R⁺⁺)N(R⁺⁺)C(O)R⁺⁺, -N(R⁺⁺)N(R⁺⁺)C(O)N(R⁺⁺)₂, -N(R⁺⁺)N(R⁺⁺)CO₂R⁺⁺, -N(R⁺⁺)SO₂N(R⁺⁺)₂, -N(R⁺⁺)SO₂R⁺⁺, -S(O)₂R⁺⁺, -SO₂N(R⁺⁺)₂, -S(O)R⁺⁺ ou um grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído por substituintes independentemente selecionados de halogênio, -OR⁺⁺, -SR⁺⁺, -NO₂, -CN, -N(R⁺⁺)₂ ou -N(R⁺⁺)C(O)(R⁺⁺);

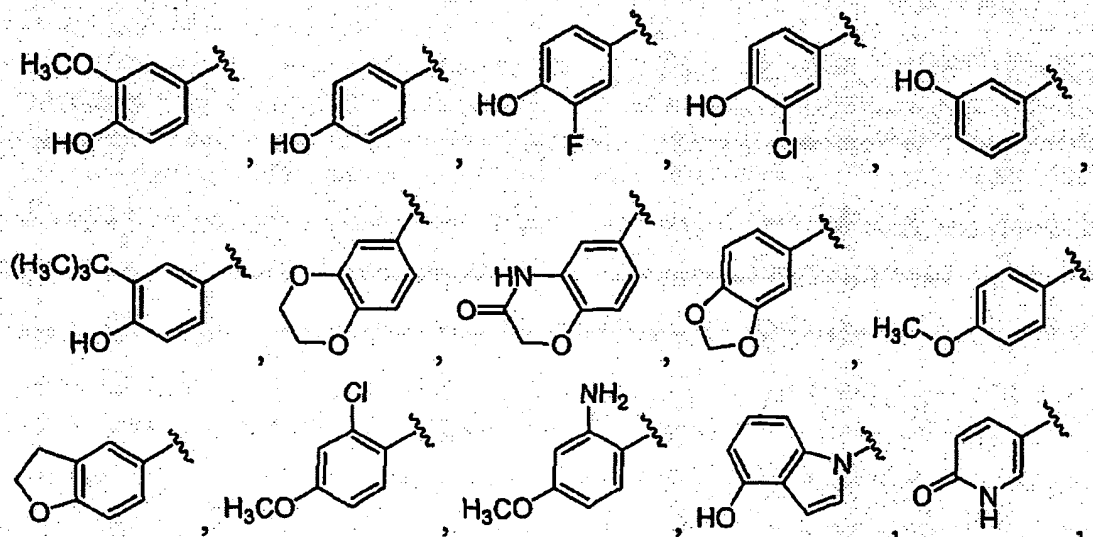
cada R^{A9} é, individualmente, hidrogênio, F, Cl, C₁₋₄ alifático ou halo(C₁₋₄ alifático); e

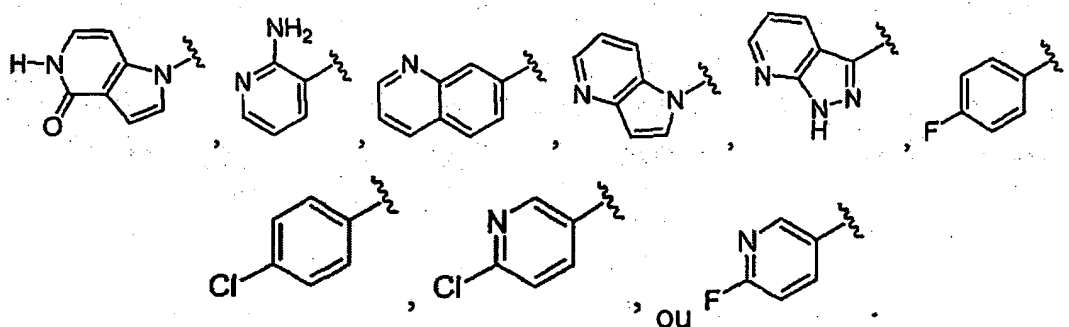
o dito anel heterociclo ou heteroarila é ligado a R^{A4} na posição 4 indicada.

15 12- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 7, onde R^A é selecionado de:



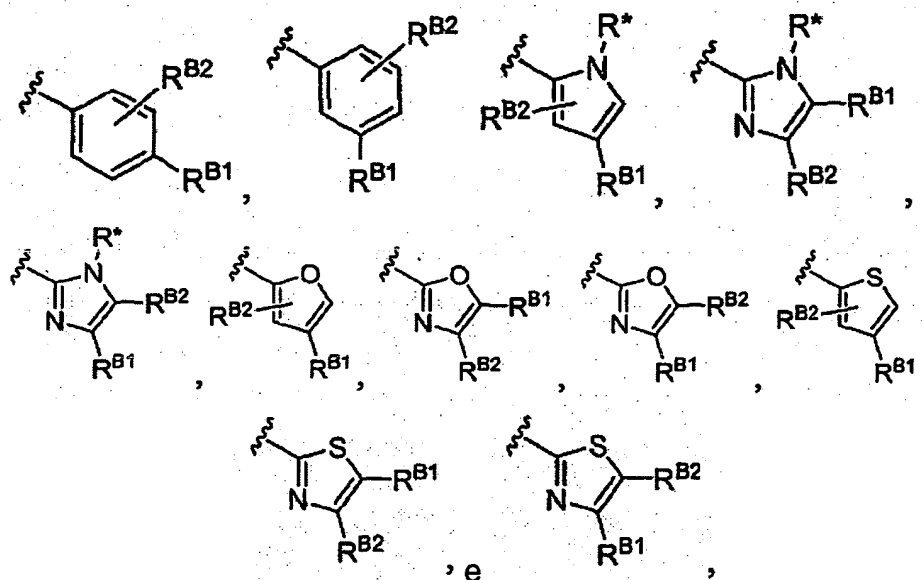
13- Composto de acordo com a reivindicação 12, onde R^A é selecionado de:





14- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, onde L^B é uma ligação covalente, $-CH_2-$ ou $-N(R^*)-$.

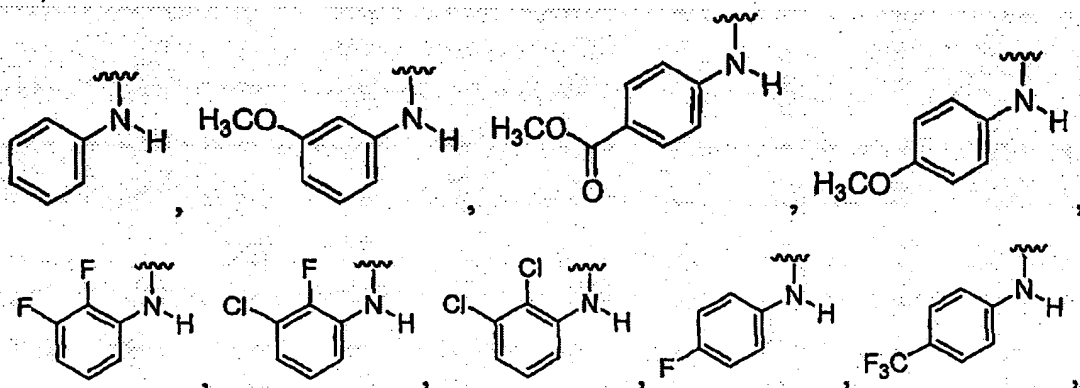
15- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, onde R^B é selecionado do grupo consistindo em:

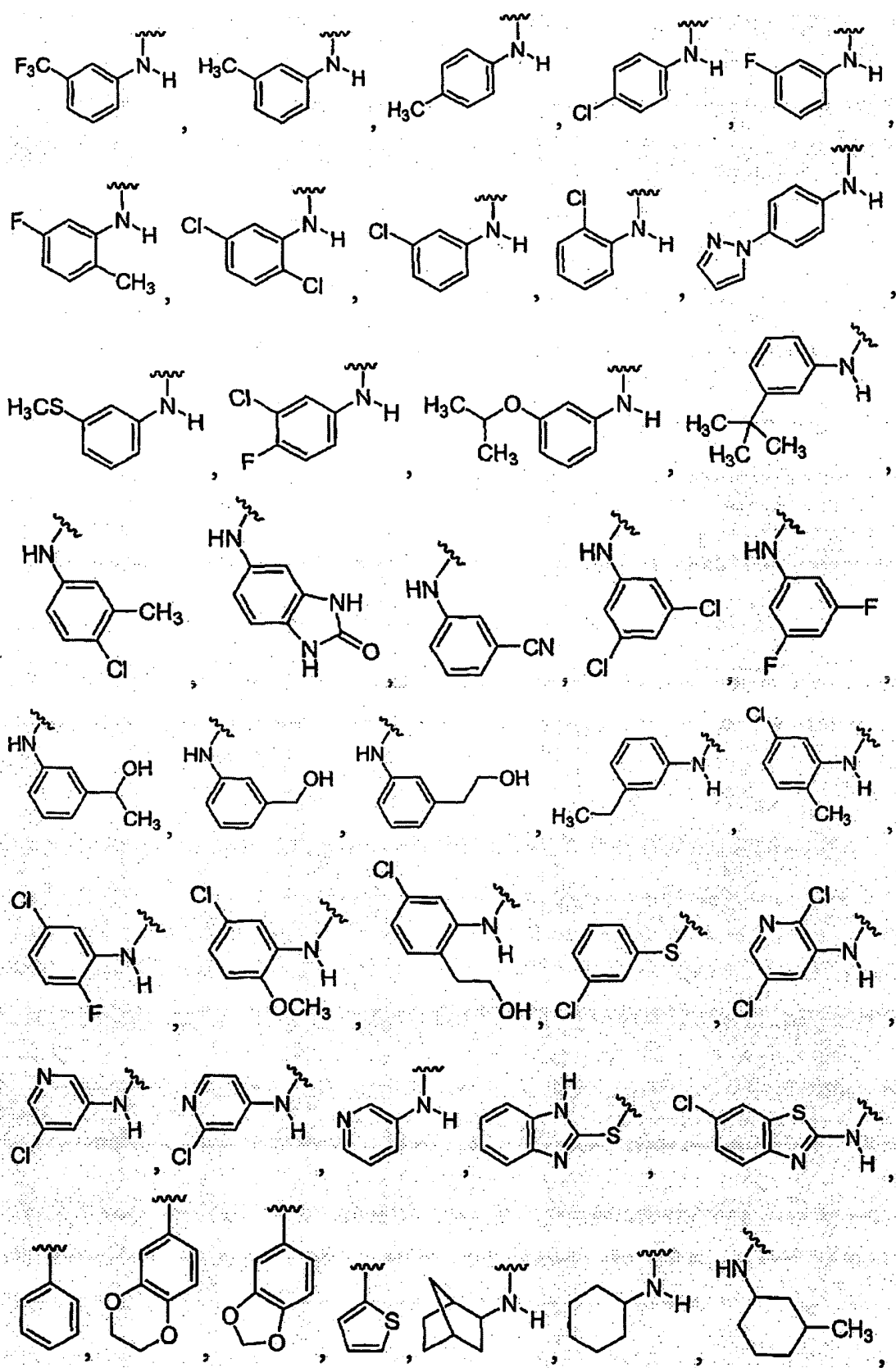


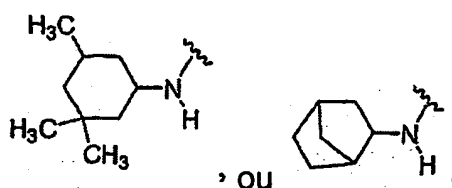
5 onde

cada um de R^{B1} e R^{B2} é, independentemente, hidrogênio ou R^{Ar} .

16- Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, onde $L^B R^B$ é selecionado de:







17- Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado do grupo de compostos listados na Tabela 1.

18- Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado do grupo de compostos listados na Tabela 2.

5 19- Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado do grupo de compostos listados na Tabela 3.

20- Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou reivindicações 17 a 19 e um veículo, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável.

10 21- Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou reivindicações 17 a 19, ou uma composição como definida na reivindicação 20, para tratamento ou diminuição da severidade de um distúrbio proliferativo em um paciente, onde o dito distúrbio proliferativo é adenocarcinoma gástrico, glioblastoma, câncer renal, carcinoma pulmonar de célula pequena, câncer de colo, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer de cérebro, câncer de fígado, câncer pancreático, câncer de mama ou distúrbio mieloproliferativo.

15 22- Uso de acordo com a reivindicação 21, onde o dito distúrbio mieloproliferativo é policitemia vera, trombocitemia essencial, mielofibrose idiopática crônica, metaplasia mielóide com mielofibrose, leucemia mielóide crônica (CML), leucemia mielomonocítica crônica, leucemia eosinofílica crônica, síndrome hipereosinofílica, doença do mastócito sistemática, CML atípica ou leucemia mielomonocítica juvenil.

20 23- Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou reivindicações 17 a 19, ou uma composição como definida na reivindicação 20, para tratamento ou diminuição da severidade de câncer metastático em um paciente.

25 24- Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou reivindicações 17 a 19, ou uma composição como

definida na reivindicação 20, para tratamento ou diminuição da severidade de um distúrbio proliferativo em um paciente, onde o dito distúrbio proliferativo é aterosclerose ou fibrose pulmonar.

- 5 25- Método de inibição de atividade de c-Met cinase em uma amostra biológica compreendendo contato da dita amostra biológica com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou reivindicações 17 a 10 ou uma composição como definida na reivindicação 20.

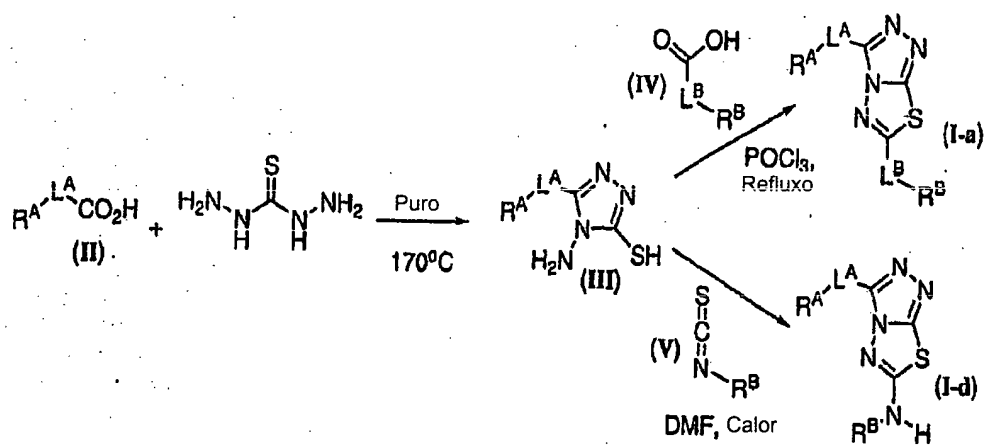


FIG 1

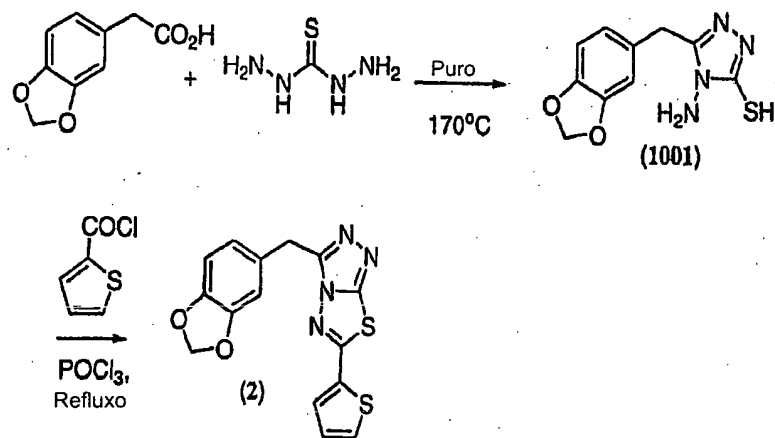


FIG 2

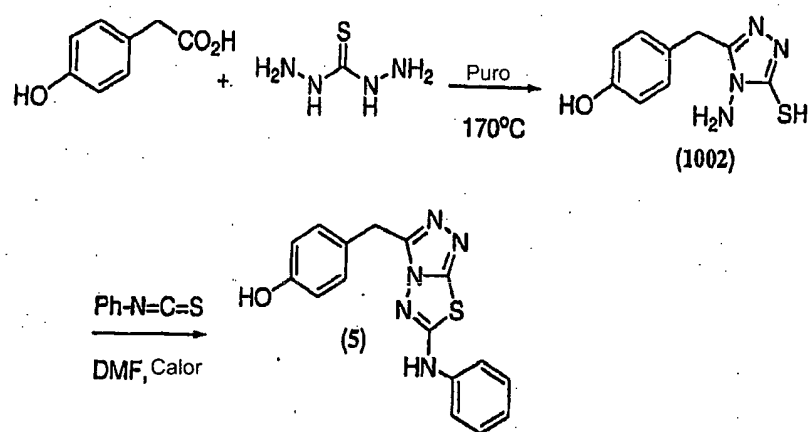


FIG 3

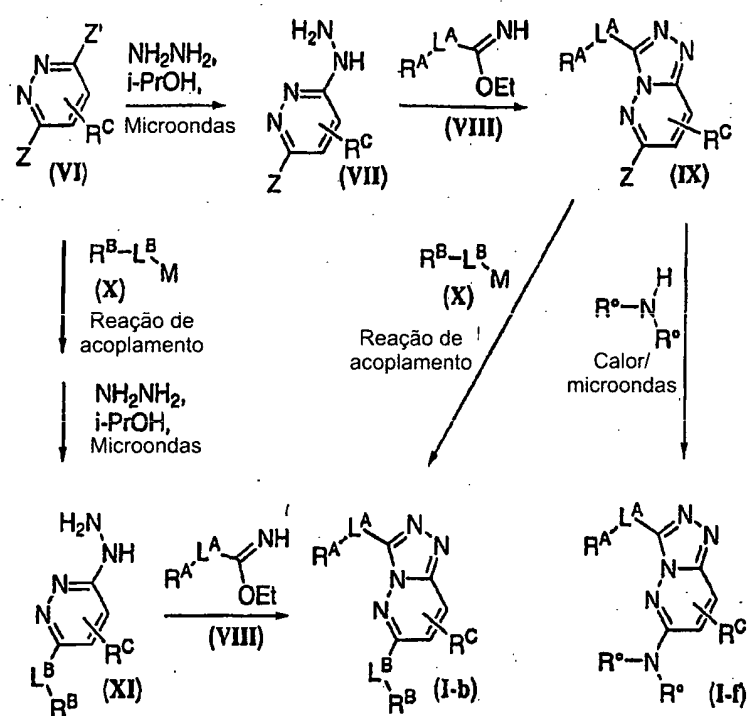


FIG 4

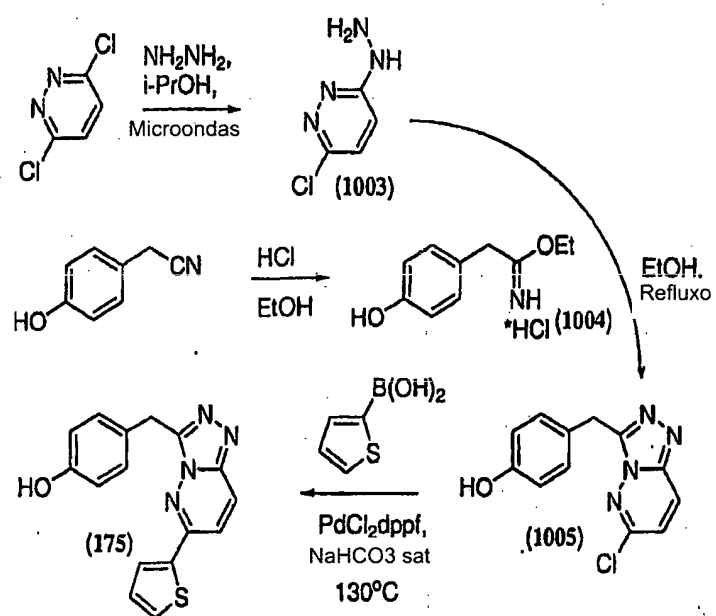


FIG 5

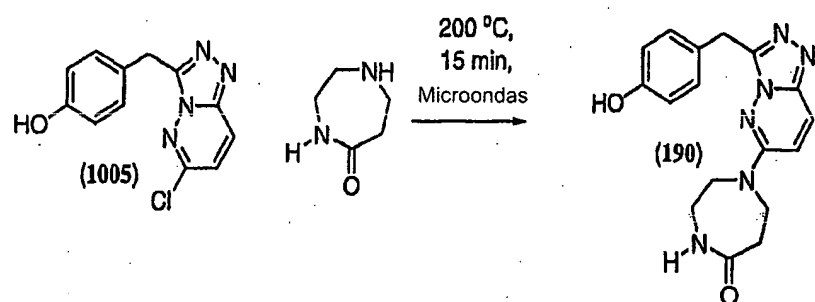


FIG 6

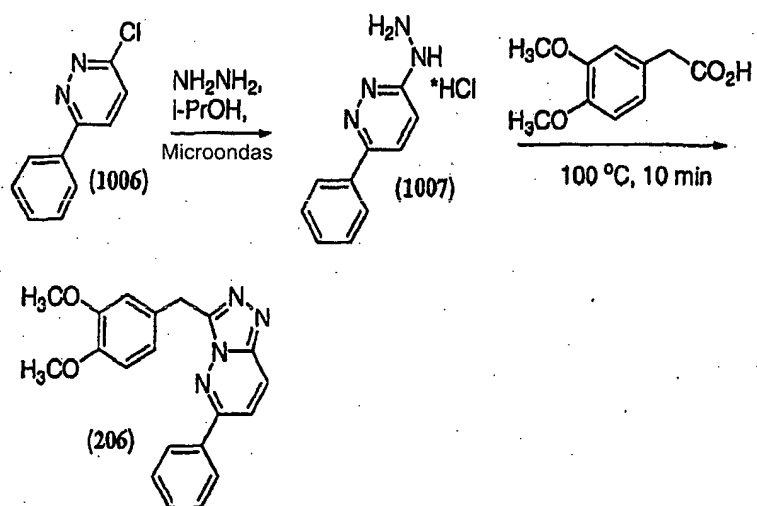


FIG 7

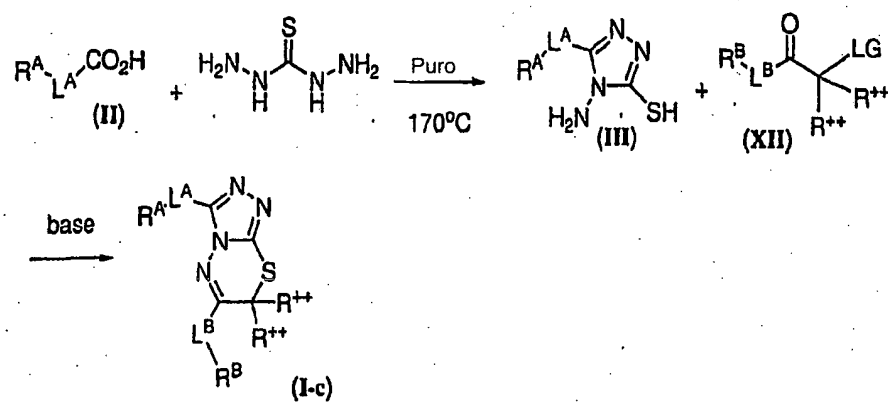


FIG 8

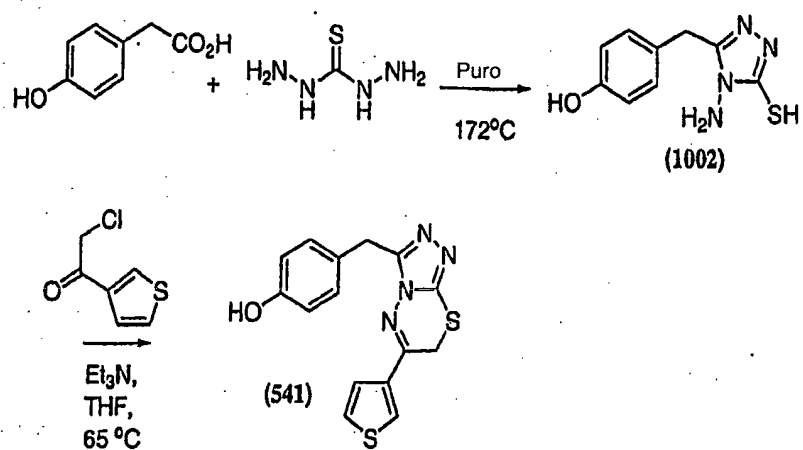


FIG 9

R0619252-1

RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE C-MET E SEUS USOS".

5 A presente invenção provê compostos úteis como inibidores de C-Met tirosina cinase. A invenção também provê composições farmacêuticamente aceitáveis compreendendo os compostos da invenção e métodos de uso das composições no tratamento de vários distúrbios proliferativos.