

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

(21) PI 0809500-0 A2



* B R P I 0 8 0 9 5 0 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 10/04/2008
(43) Data da Publicação: 23/09/2014
(RPI 2281)

(51) Int.Cl.:
C07D 487/00
A61K 31/495

(54) Título: COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA
MODULAR A ATIVIDADE DE UMA PROTEÍNA
QUINASE E PARA TRATAR UMA DOENÇA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 10/04/2007 US 60/911060

(73) Titular(es): SGX Pharmaceuticals, Inc.

(72) Inventor(es): Andreas Gosberg, Brian Eastman, Chixu Chen,
Gavin Hirst, Khanh Thi Tuong Nguyen, Paul A. Sprengeler, Richard
Pracitto, Rou W. Steensma, Stefan N. Gradl, Stephanie Hopkins

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2008059962 de
10/04/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/124848de
16/10/2008

```
MLEICLKLVGCKSKKGLSSSSCYLERALQRPVASFDFPQGLSEARWNS
1 50
KENLLAGPSENDPNLFVALYDFVAGDNTLSITKOEKLRVLGYNHNGWC
51 100
EAQTKNQGWVPSNYITPVNSLEKHSWYHGPVSRNAEYLLSSGINGSPL
101 150
VRESESSPQGRSISLRVEGRVYHYRINTASDGKLYVSSERFWTLAEVLH
151 200
HHSTVADGLITTLHYPAKRNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGG
201 250
GQYGEVYGVWKKYSLTVAVKTKEDTMEVERFLKEAAVMKRIKHPLVQ
251 300
LLGVCTREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECNQGVNAVLLYMATQSSA
301 350
MEYLEKKNFIRDLAARNCLVGENHLVKVADPGLSRLMTGDTYTAHAGAK
351 400
FPIKWTAPESLAYNKFSIKSDVMAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYE
401 450
LLEKDYRMERPEGCPEKVVELMRACWQWNPDRPSFAEIHQAFETMFQES
451 500
SISDEVKKELGKQGVRAVSTLLQAPELPTKTRTSRAAEHRDITDVPFM
501 550
PHSKGQGESDPLDHEPAVSPILLPRKEROPPEOGLNEDERLLPKDKKTNLF
551 600
SALIKKKKTAPTTPKRSSSFREMDGQERRGAGEEGRDISNGALATP
601 650
LDTADPAKSPKPSNGAGVPNGALREGGSGFRSFLNKKSSLTSSRLAT
651 700
GEEEGGGSSKRFLESCASCVPHGAKDTWRSVTLPRDLQSTGRQPDSS
701 750
```

“COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA MODULAR A ATIVIDADE DE
UMA PROTEÍNA QUINASE E PARA TRATAR UMA DOENÇA”

REFERÊNCIA CRUZADA

5 Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisional dos
E.U.A. nº 60/911,060, depositado em 10 de abril de 2007, que é incorporado
aqui integralmente por referência.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

10 Este pedido contém referências a sequências de aminoácidos
que foram submetidas concorrentemente aqui como o arquivo de texto de
listagem de sequências "20268-709.201_st25.txt", tamanho do arquivo de 10
kilobytes (kb), criado em 10 de abril de 2008. A listagem de sequências
previamente indicadas é incorporada aqui integralmente por referência de
acordo com 37 CFR § 1.52(e)(5).

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

15 Proteínas quinases mamíferas são reguladores importantes de
funções celulares. Porque disfunções na atividade de proteína quinase têm
sido associadas com várias doenças e distúrbios, proteínas quinases são alvos
para o desenvolvimento de drogas.

20 O receptor tirosina quinase, tirosina quinase semelhante a FMS
3 (FLT3), está implicado em cânceres, incluindo leucemia, como leucemia
mielóide aguda (AML, *acute myeloid leukaemia*), leucemia linfoblástica
aguda (ALL, *acute lymphocytic leukemia*), e mielodisplasia. Cerca de um
quarto a um terço dos pacientes de AML apresentam mutações de FLT3 que
levam à ativação constitutiva da quinase e vias de sinalização a jusante.
25 Embora em humanos normais, FLT3 é expresso principalmente por células
progenitoras linfóides e mielóides normais, FLT3 é expressa nas células
leucêmicas de 70-80 % dos pacientes com AML. Inibidores que objetivam
FLT3 foram reportados como sendo tóxicos para células leucêmicas
expressando FLT3 mutada e/ou constitutivamente ativa. Assim, há uma

necessidade de desenvolver inibidores potentes de FLT3 que podem ser usados para tratar doenças e distúrbios, como leucemia.

5 A Abelson não-receptor tirosina quinase (c-Abl) está envolvida na transdução de sinal, via a fosforilação de suas proteínas de substrato. Na célula, c-Abl migra entre o citoplasma e o núcleo, e sua atividade normalmente é estreitamente regulada por meio de diversos mecanismos. A Abl tem sido implicada no controle da sinalização de integrinas e fator de crescimento, ciclo de células, diferenciação de células e neurogênese, apoptose, adesão celular, estrutura citoesquelética, e resposta a
10 danos no DNA e estresse oxidativo.

A proteína c-Abl contém aproximadamente 1150 radicais de aminoácidos, organizados em uma região de terminação na ponta N, um domínio SH3 e um domínio SH2, um domínio de tirosina quinase, uma sequência de localização nuclear, um domínio de ligação de DNA, e um
15 domínio de ligação de actina.

A leucemia mielógena crônica (CML) está associada com a translocação cromossômica Philadelphia, entre os cromossomos 9 e 22. Esta translocação gera uma fusão aberrante entre o gene bcr e o gene que codifica c-Abl. A proteína de fusão Bcr-Abl resultante apresenta atividade de tirosina-
20 quinase constitutivamente ativa. A elevada atividade de quinase é reportada como sendo o fator causativo primário da CML, e é responsável pela transformação celular, perda da dependência do fator de crescimento, e proliferação de células.

O composto de 2-fenilaminopirimidina imatinib (também
25 referido como STI-571, CGP 57148, ou Gleevec) foi identificado como um inibidor potente e específico de Bcr-Abl, e também duas outras tirosina quinases, c-kit e receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas. O Imatinib bloqueia a atividade de tirosina quinase destas proteínas. Imatinib foi reportado como sendo um agente terapêutico efetivo para o tratamento de

todos os estágios da CML. No entanto, a maior parte dos pacientes com CML em estágio avançado ou em crise de irrupção sofre de uma recidiva apesar da terapia continuada com imatinib, devido ao desenvolvimento de resistência à droga. Frequentemente, a base molecular para esta resistência é a emergência de variantes resistentes a imatinib do domínio de quinase de Bcr-Abl. As substituições de aminoácidos subjacentes mais comumente observadas incluem Glu255Lys, Thr315Ile, Tyr293Phe, e Met351Thr.

MET foi identificado primeiro como um rearranjo de DNA transformante (TPR-MET) em uma linha de células de osteosarcoma humano que havia sido tratada com N-metil-N'-nitro-nitrosoguanidina (Cooper *et al.* 1984). O receptor MET tirosina quinase (também conhecido como receptor de fator de crescimento de hepatócitos, HGFR, MET ou c-Met) e seu fator de crescimento de hepatócitos ("HGF") de ligante apresentam numerosas atividades biológicas incluindo o estímulo da proliferação, sobrevivência, diferenciação e morfogênese, tubulogênese ramificadora, motilidade celular e crescimento invasivo. Patologicamente, MET foi implicado no crescimento, invasão e metástase de muitas formas diferentes de câncer incluindo câncer do rim, câncer do pulmão, câncer ovariano, câncer do fígado e câncer de mama. Mutações ativadoras somáticas no MET foram encontradas em metástases de carcinoma humano e em cânceres esporádicos, como carcinoma de células renais papilares. Cresce a evidência de que MET é um dos oncogenes há muito procurados que controlam a progressão à metástase e, portanto, um alvo muito interessante. Adicionalmente ao câncer há evidência de que a inibição do MET pode ter valor no tratamento de várias indicações incluindo: invasão de *Listeria*, osteólise associada com mieloma múltiplo, infecção por malária, retinopatias diabéticas, psoríase, e artrite.

O RON tirosina quinase é o receptor para a proteína estimuladora de macrófagos e pertence à família MET de receptores tirosina quinases. Como o MET, o RON está implicado no crescimento, invasão e

metástase de várias formas diferentes de câncer, incluindo câncer gástrico e câncer da bexiga.

A família Aurora de serina/treonina quinases é essencial para a progressão mitótica. A expressão e a atividade das Aurora quinases são estreitamente reguladas durante o ciclo de células. Identificou-se uma variedade de proteínas apresentando papéis na divisão celular como substratos de Aurora quinase. Com base na função conhecida das Aurora quinases, acredita-se que a inibição de sua atividade rompe o ciclo de células e bloqueia a proliferação e, portanto, a viabilidade de células de tumor. Harrington *et al.*, Nature Medicine (2004).

Quinase 1 dependente de 3-fosfonoisotídeo (PDK1) é uma Ser/Thr proteína quinase que pode fosforilar e ativar uma quantidade de quinases na superfamília de AGC quinases, incluindo Akt/PKB, proteína quinase C (PKC), quinases relacionadas com PKC (PRK1 e PRK2), S6-quinase ribossômica de p70 (S6K1, *p70 ribossomal S6-kinase*), e quinase regulada com soro e glucocorticóide (SGK). O substrato de PDK1 identificado primeiro é a Akt de proto-oncogene. Numerosos estudos verificaram um alto nível de Akt ativada em um grande percentual (de 30 a 60 %) de tipos comuns de tumor, incluindo melanoma e cânceres de mama, pulmão, gástrico, próstata, hematológico e ovariano. A via de sinalização de PDK1 /Akt representa, portanto, um alvo atraente para o desenvolvimento de inibidores de pequenas moléculas que podem ser úteis no tratamento de câncer. Feldman *et al.*, *JBC Papers in Press*, 16 de março de 2005.

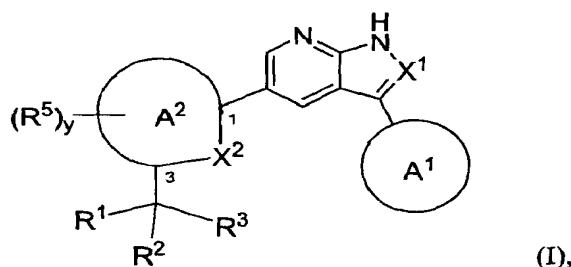
Porque quinases têm sido implicadas em numerosas doenças e condições, como câncer, há uma necessidade de desenvolver novos e potentes moduladores de proteína quinase que podem ser usados para tratamento. A presente invenção preenche estas e outras necessidades na arte. Embora se indique aqui especificamente determinadas proteínas quinases, a presente invenção não é limitada a moduladores destas quinases, e inclui em seu

escopo, moduladores de proteínas quinases relacionadas, e moduladores de proteínas homólogas.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Verificou-se que os compostos heterocíclicos de anel fundido da presente invenção podem ser usados para modular atividade de quinase e para tratar doenças mediadas pela atividade de quinase e são descritos detalhadamente abaixo. Adicionalmente divulga-se aqui atividades inibidoras de compostos selecionados.

Em um aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I:



ou um enantiômero, diastereômero, racemato, ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A¹ é independentemente arila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarilalquila com 5 membros substituído ou não-substituído; cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

X¹ é independentemente -CR⁴=, ou -N=;

A² é independentemente arila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarila com 6 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila com 5 membros substituído ou não-substituído;

X² é independentemente -C(R⁵)=, -N=, -NR⁵, -O-, ou -S-;

R¹ e R² são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, alquila substituído ou

não-substituído, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, ou $-\text{OR}^8$, ou R^1 e R^2 formam, em conjunto, oxo;

R^3 é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, aralquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído; heteroaralquila substituído ou não-substituído, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, ou $-\text{OR}^{11}$; ou

R^2 e R^3 são, cada um, independentemente, conjugados com os átomos de carbono a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

R^4 é independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, ou alquila substituído ou não-substituído;

cada R^5 é independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, alquila substituído ou não-substituído, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{Z})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{15}$, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é independentemente um número inteiro de 0 a 4;

Z é independentemente O, S ou N(R^{16});

R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, alquila- $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ substituído ou não-substituído, alquila- $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, aralquila substituído ou não-substituído, heteroaralquila substituído ou não-substituído, ou

R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar

heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila com 5 membros substituído ou não-substituído;

R^8 , R^{11} , e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, difluorometila, trifluorometila, alquila substituído ou não-substituído; heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-substituído; heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído; heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

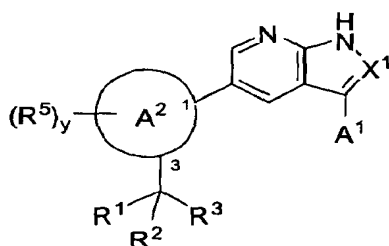
R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, aralquila substituído ou não-substituído, heteroaralquila substituído ou não-substituído, ou

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila com 5 membros substituído ou não-substituído; e sendo que qualquer um dos grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} ,

R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminodialquila, ciano, nitro, difluorometila, trifluorometila, oxo, alquila, -O-alquila, e -S-alquila,

5 Em um aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula (A), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos:



Fórmula (A),

sendo que

A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído; A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

X^1 é CR^4 ou N; sendo que

R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

R^1 é hidrogênio, alquila inferior ou heteroalquila inferior;

R^2 é hidrogênio, alquila inferior, halogênio, hidróxi, $-OR^8$, ciano, nitro, haloalquila, $-NR^6R^7$;

R^3 é hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heteroarilalquila substituído ou não-substituído, $-COOH$, $-NR^9R^{10}$, -

$\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ou $-\text{OR}^8$; ou

R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou um cicloalquila substituído ou não-substituído; cada R^5 é independentemente
 5 halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{Z})\text{R}^{14}$, ou $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{15}$, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou $\text{N}(\text{R}^{16})$;

10 R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^u e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila- $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ substituído ou não-substituído, aquila- $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila
 15 substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído ou heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído heteroarilalquila substituído ou não-substituído, ou

20 um ou mais de R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

25 R^8 e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que

estão ligados, formam um heterociclo;

R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído,

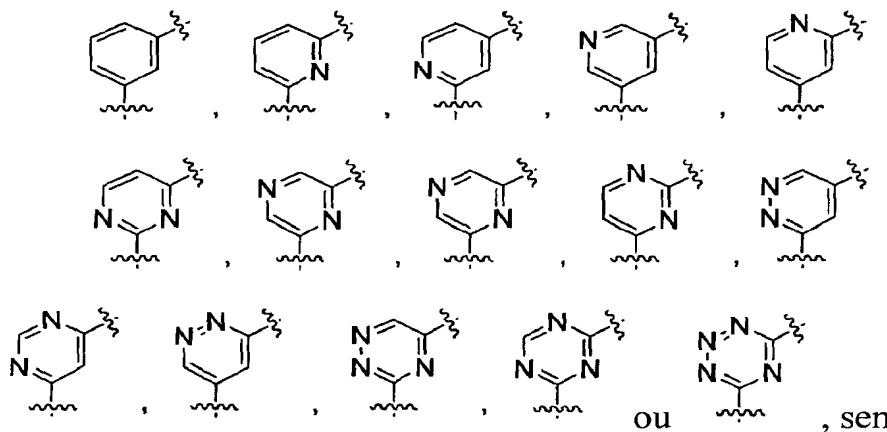
arilalquila substituído ou não-substituído ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e sendo que qualquer um dos grupos listados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos,

sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomonoalquila, aminodihaloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila

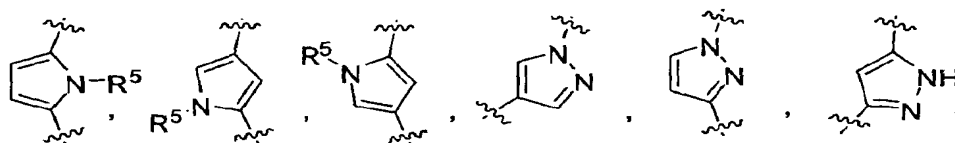
5 com a condição de que quando R^1 e R^2 são ambos hidrogênio, R^3 não seja hidrogênio, NR^9R^{10} , $CONR^9R^{10}$, ou

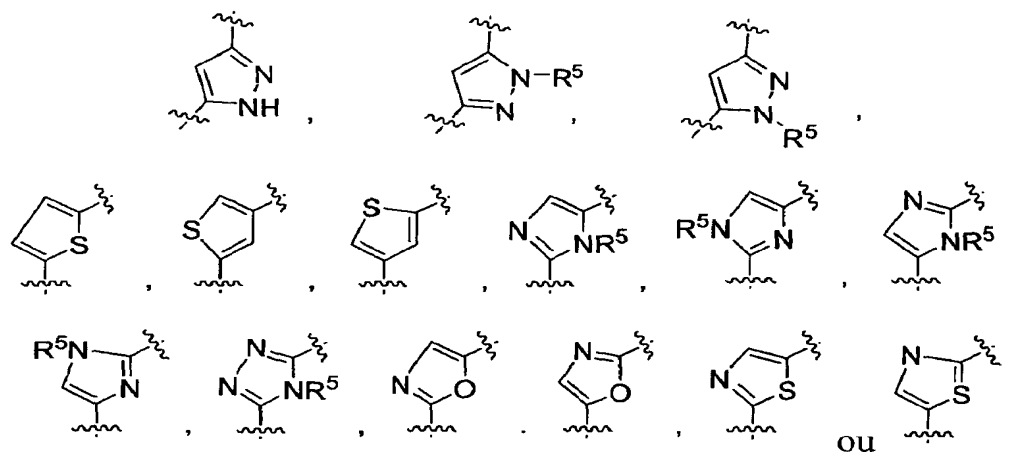
$CHNH_2CONR^9R^{10}$ e com a condição de que quando R^1 e R^3 são ambos hidrogênio, R^2 não seja NR^6R^7 .

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^2 é
 10 arila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila com 6 membros substituído ou não-substituído. Em outras concretizações, A^2 é fenila substituído ou não-substituído, piridinila substituído ou não-substituído, N-óxido de piridinila substituído ou não-substituído, ou pirimidinila substituído
 15 ou não-substituído. Em algumas concretizações, A^2 tem a fórmula:



quaisquer dos grupos acima são, cada um, independentemente, opcionalmente substituídos por de 1 a 4 grupos R^5 . Em algumas concretizações, A^2 tem a fórmula:

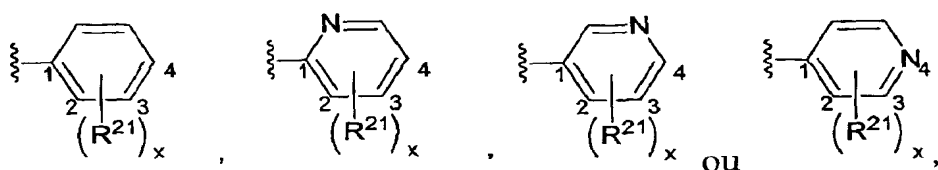




, sendo que qualquer um dos grupos acima são, cada um, independentemente, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos R⁵.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A¹ é arila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila com 6 membros substituído ou não-substituído. Em algumas concretizações, A¹ é substituído por um ou mais dentre halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, -NR¹¹R¹², -N(R¹¹)COR¹², -CONR¹¹R¹², -OR¹³, -SR¹³, -C(=Z)R¹⁴, -S(O)_nR¹⁵, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, ou combinação dos mesmos. Em algumas concretizações, A¹ é fenila substituído ou não-substituído, piridinila substituído ou não-substituído, N-óxido de piridinila substituído ou não-substituído, pirimidinila substituído ou não-substituído, benzodioxolila substituído ou não-substituído, benzimidazolila substituído ou não-substituído, ou indolila substituído ou não-substituído.

Em algumas concretizações, A¹ é:



sendo que:

x é um número inteiro de 1 a 5; e

R^{21} é independentemente halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(=Z)R^{14}$, $-S(O)_nR^{15}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

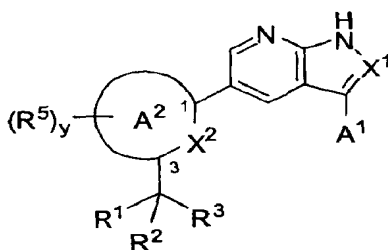
dois grupos R^{21} adjacentes em conjunto com os átomos de carbono a que estão ligados são combinados para formar um anel substituído ou não-substituído.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^1 é hidrogênio ou metila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^2 é hidróxi ou metóxi.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^3 é $-CH_2CONR^9R^{10}$ ou $-CONR^9R^{10}$.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, o composto tem a fórmula:



em que X^2 é $-C(R^5)=$, $-CH=$, $-N=$, $-NR^5-$, $-NH-$, $-O-$, ou $-S-$.

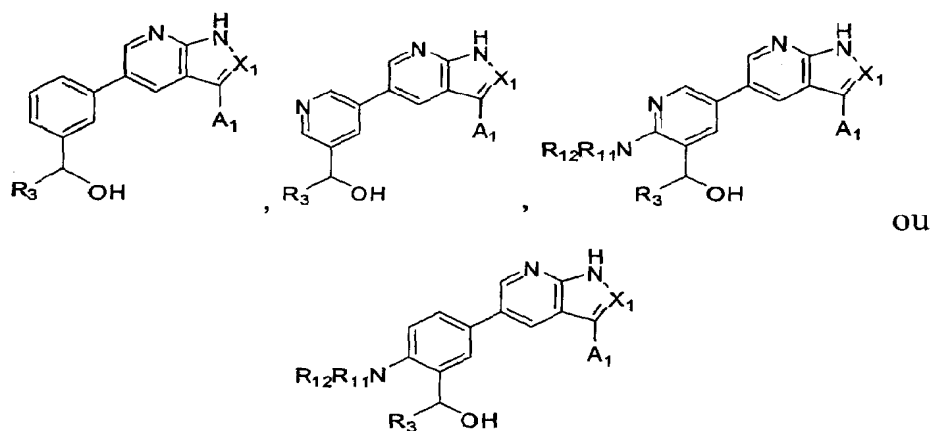
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é CR^4 ; e A^2 é fenila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é CR^4 ; e A^2 é piridinila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é N; e A^2 é fenila.

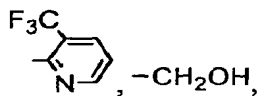
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é N; e A^2 é piridinila.

5 Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, o composto tem a fórmula:

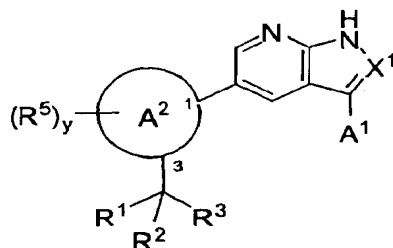


Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^3 é - $CONR^9R^{10}$.

10 Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^1 é hidrogênio; R^2 é -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₃, -F, -CN, -CF₃, -OCH₃, tiomorfolinila sulfona, ou piperazinila; e R^3 é



Em um aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula (B), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmacologicamente aceitável dos mesmos:



Fórmula (B),

sendo que

A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

5 A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

X^1 é CR^4 ou N; sendo que

R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

R^1 é hidrogênio, alquila inferior ou heteroalquila inferior;

10 R^2 é alquila inferior, halogênio, hidróxi, $-OR^8$, ciano, nitro, haloalquila, $-NR^6R^7$;

R^3 é alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heteroarilalquila substituído ou não-substituído, $-COOH$, $-NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CH_2CONR^9R^{10}$ ou $-OR^8$; ou

20 R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou um cicloalquila substituído ou não-substituído; ou

cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-Q=Z)R^{14}$, ou $-S(O)_nR^{15}$, aqui n é

independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou N(R¹⁶);

R⁶ e R⁷, R⁹ e R¹⁰, e R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente

5 hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila-NR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, aquila-CONR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído, ou

15 um ou mais de R⁶ e R⁷, R⁹ e R¹⁰, e R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

20 R⁸ e R¹³ são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um par de R¹³, tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo;

25 R¹⁴ é independentemente -OR¹³, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} ou R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e sendo que qualquer um dos grupos listados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é CR^4 ; e A^2 é fenila.

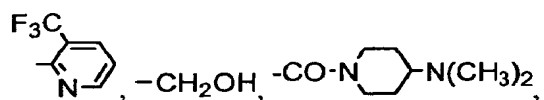
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A¹ é 2-metoxifenila; X¹ é CR⁴; e A² é piridinila.

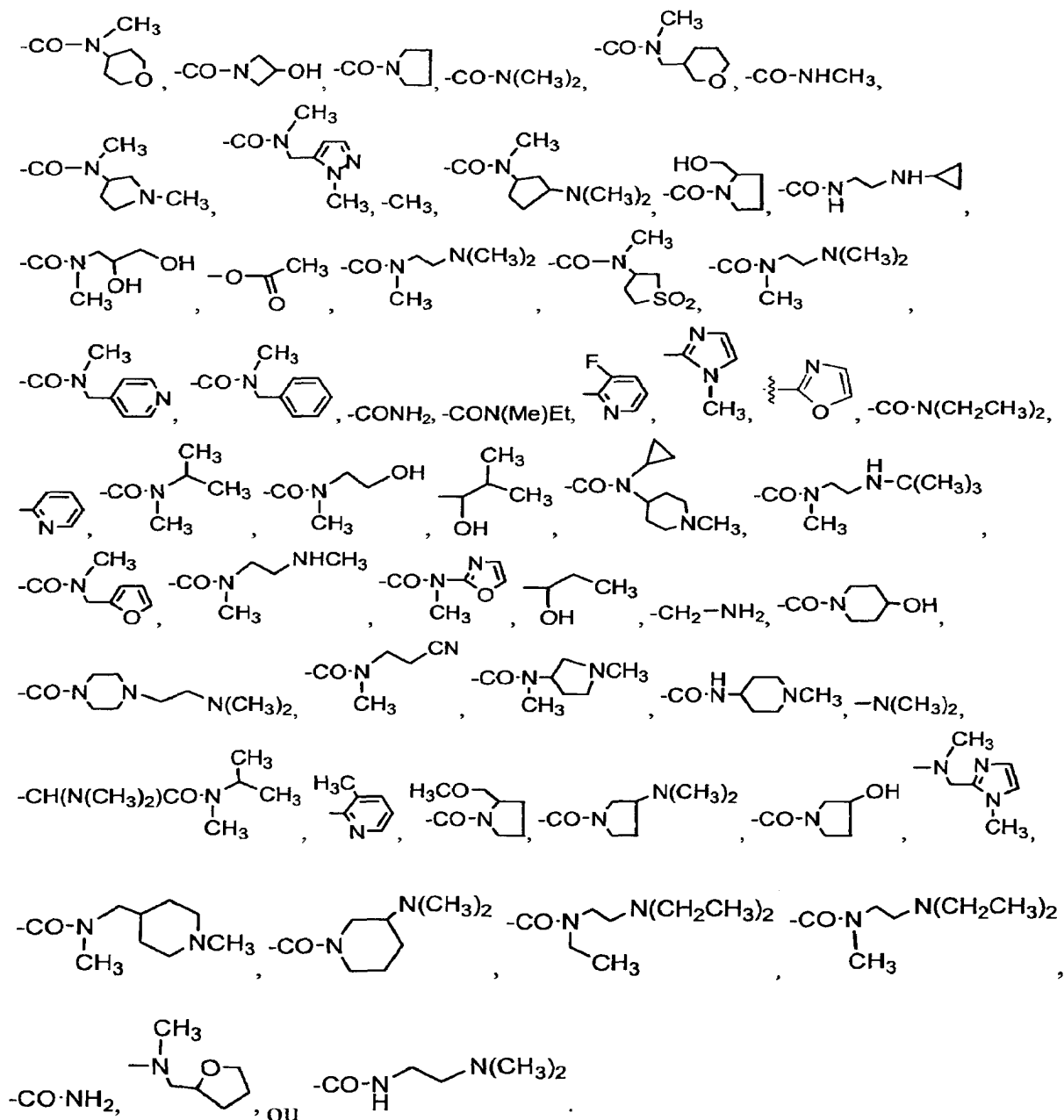
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A¹ é 2-metoxifenila; X¹ é N; e A é fenila.

5 Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A é 2-metoxifenila; X¹ é N; e A é piridinila.

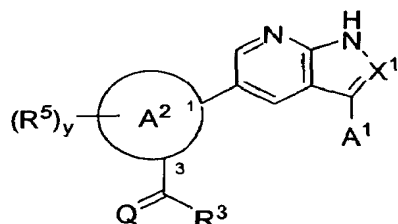
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R¹ é hidrogênio; R² é -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₃, -F, -CN, -CF₃, -OCH₃, tiomorfolinila sulfona, ou piperazinila; e R³ é alquila substituído ou
 10 não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, -COOH, -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CH₂CONR⁹R¹⁰ ou -OR⁸.

15 Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R³ é





Em um aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula (C), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmacologicamente aceitável dos mesmos:



Fórmula (C),

sendo que

A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

5 A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

X^1 é CR^4 ou N; sendo que R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

Q é O;

10 R^3 é heteroarila ligado a C substituído ou não-substituído, heterocicloalquila ligado a C substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila ligado a C substituído ou não-substituído, -COOR⁸, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, ou -CH₂CONR⁹R¹⁰;

15 cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -OR¹³, -C(=Z)R¹⁴, ou -S(O)_nR¹⁵, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou N(R¹⁶);

20 R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila-NR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, aquila-CONR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou
25 heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um ou mais de R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^8 e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo; R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} ou R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e

5

metoxifenila; X^1 é CR^4 ; e A^2 é fenila.

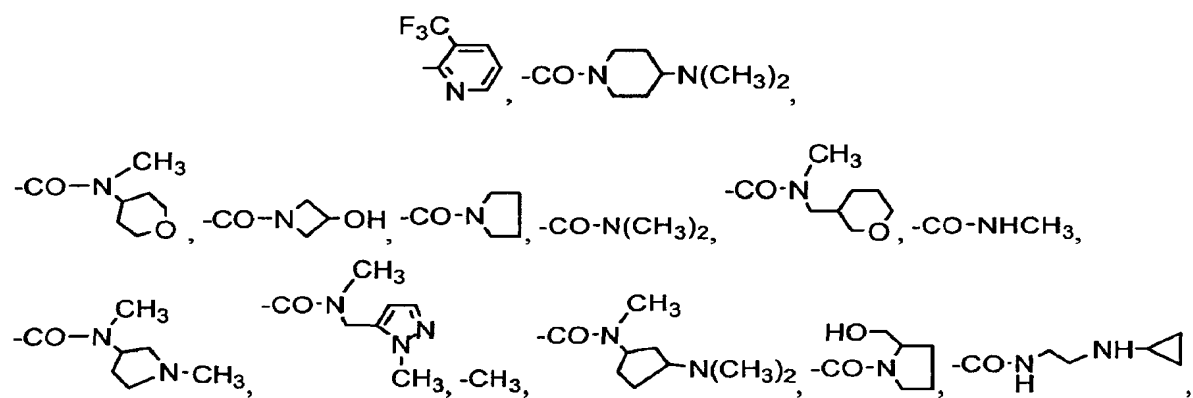
10

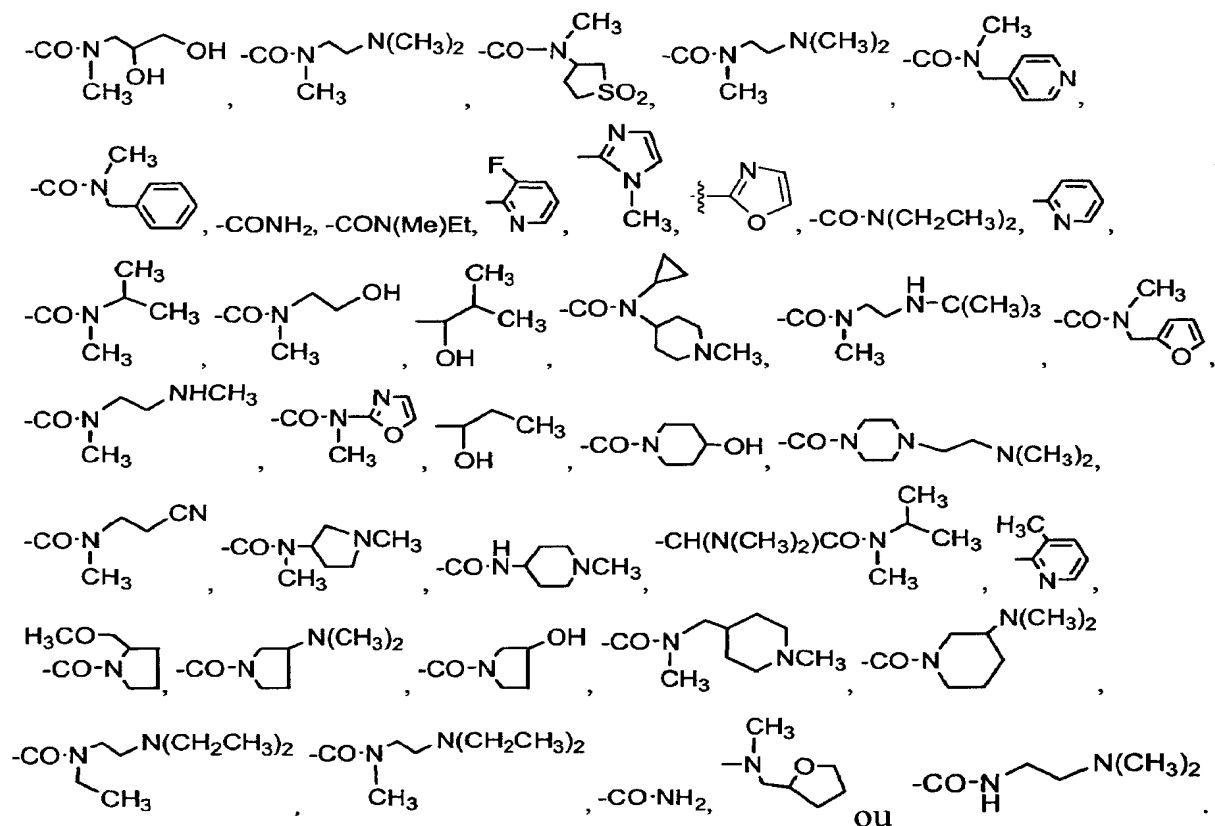
metoxifenila; X^1 é N; e A^2 é fenila.

15

$$\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}, -\text{CONR}^9\text{R}^{10}, -\text{CH}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}.$$

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^3 é





Em um aspecto da invenção, proporciona-se métodos para modular a atividade dentre uma proteína quinase compreendendo contactar a proteína quinase com um composto de Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C), ou Fórmula (I), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em concretização deste aspecto da invenção, a proteína quinase é Abelson tirosina quinase, receptor Ron tirosina quinase, receptor Met tirosina quinase, tirosina quinase-3 semelhante a Fms, Aurora quinases, quinase-4 ativada com p21 ou quinase-1 dependente de 3-fosfonoisotida. Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, a proteína quinase é uma Bcr-Abl quinase apresentando uma ou mais mutações selecionadas do grupo que consiste de M244V, L248V, G250E, G250A, Q252H, Q252R, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L, T315I, T315N, T315A, F317V, F317L, M343T, M351T, E355G, F359A, F359V, V379I, F382L, L387M,

H396P, H396R, S417Y, E459K e F486S. Em uma concretização, a proteína quinase tem uma mutação T3151.

Em um aspecto da invenção, proporciona-se métodos para tratar câncer, alergia, asma, inflamação, doenças obstrutivas das vias aéreas, doenças autoimunes, doença metabólica, infecção, doença do SNC, tumor cerebral, obesidade, asma, distúrbio hematológica, doença neural degenerativa, doença cardiovascular, ou doença associada com angiogênese, neovascularização, ou vasculogênese em um indivíduo que necessita de referido tratamento, sendo que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C), ou Fórmula (I), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em uma concretização deste aspecto da invenção, o câncer é leucemia ou distúrbio mieloproliferativo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra a numeração ABL de tipo selvagem de acordo com ABL éxon Ia.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

Abreviaturas usadas aqui possuem seu significado convencional nas artes químicas e biológicas.

Onde grupos substituintes são especificados por suas fórmulas químicas convencionais, escrito da esquerda para a direita, eles também compreendem os substituintes quimicamente idênticos que poderiam resultar da escrita da estrutura da direita para a esquerda, p. ex., $-\text{CH}_2\text{O}-$ é equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

O termo "alquila", por si só ou como parte de outro substituinte, significa, exceto se indicado de outra forma, uma cadeia reta (i.e., não ramificada) ou ramificada, ou radical hidrocarboneto cíclico, ou

combinações dos mesmos, que podem ser totalmente saturados, mono- e poliinsaturados e podem incluir radicais di- e multivalentes, apresentando o número de átomos de carbono indicado (i.e., C₁-C₁₀ significa de um a dez carbonos). Exemplos de radicais hidrocarboneto saturados incluem, embora sem limitação, grupos, como metila, etila, N-propila, isopropila, N-butila, s-butila, t-butila, isobutila, ciclobutila, pentila, ciclopentila, hexila, cicloexila, (cicloexil)metila, ciclopropilmetila, homólogos e isômeros de, por exemplo, N-pentila, N-hexila, N-heptila, N-octila, e análogos. Um grupo alquila insaturado é um que apresenta uma ou mais duplas ligações ou triplas ligações. Exemplos de grupos alquila insaturados incluem, embora sem limitação, vinila, 2-propenila, crotila, 2-isopentenila, 2-(butadienila), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienila), etinila, 1- e 3-propinila, 3-butenila, e o isômeros e homólogos superiores. Grupos alquila que são limitados a grupos hidrocarboneto são denominados "homoalquila".

O termo "alquilenos" por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de um alquila, como exemplificado, mas não limitado, por -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂-, -CH₂C=CCH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂-. Tipicamente, um grupo alquila (ou alquilenos) terá de 1 a 24 átomos de carbono, sendo que aqueles grupos apresentando 10 ou menos átomos de carbono são preferidos na presente invenção. Um "alquila inferior" ou "alquilenos inferior" é um grupo alquilenos ou alquila de cadeia mais curta, geralmente apresentando oito ou menos átomos de carbono.

Como usado aqui, os termos "alquila" e "alquilenos" são intercambiáveis dependendo da colocação do grupo "alquila" ou "alquilenos" na molécula.

O termo "heteroalquila", por si só ou em combinação com outro termo, significa, exceto se indicado de outra forma, uma cadeia ramificada ou reta estável, ou radical hidrocarboneto cíclico, ou combinações

dos mesmos, consistindo de pelo menos um átomo de carbono e pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste de O, N, P, Si e S, e sendo que os átomos de nitrogênio, fósforo, e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. O(s) heteroátomo(s) O, N, P e S e Si podem ser colocados em qualquer posição interna do grupo heteroalquila ou na posição em que grupo alquila é ligado ao restante da molécula. Exemplos incluem, embora sem limitação, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, e $-\text{CN}$. Até dois ou três heteroátomos podem ser consecutivos, como, por exemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)-$. De forma análoga, o termo "heteroalquileno" por si só ou como parte de outro substituinte significa um radical divalente derivado de heteroalquila, como exemplificado, mas não limitado, por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquileno, heteroátomos também podem ocupar uma ou ambas as pontas da cadeia (p. ex., alquilenooxo, alquilenodioxo, alquileno amino, alquilenodiamino, e análogos). Adicionalmente, no caso de grupos de ligação de alquileno e heteroalquileno, nenhuma orientação do grupo de ligação está implicada pela direção em que a fórmula do grupo de ligação está escrita. Por exemplo, a fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ representa ambos $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ e $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})-$. Como descrito acima, grupos heteroalquila, como usado aqui, incluem aqueles grupos que são ligados ao restante da molécula por meio de um heteroátomo, como $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, and/or $-\text{SO}_2\text{R}'$. Onde se indica "heteroalquila", seguido de indicações de grupos heteroalquila específicos, como $-\text{NR}'\text{R}$ ou análogos, deve-se compreender que os termos heteroalquila e $-\text{NR}'\text{R}''$ não são redundantes ou mutuamente exclusivos. Ao invés, os grupos heteroalquila específicos são indicados para acrescentar clareza. Assim, o termo "heteroalquila" não deveria ser interpretado aqui

como excluindo grupos heteroalquila específicos, como -NR'R" ou análogos. Como usado aqui, os termos "heteroalquila" e "heteroalquileno" são intercambiáveis dependendo da colocação do grupo "heteroalquila" ou "heteroalquileno" na molécula.

5 Os termos "cicloalquila" e "heterocicloalquila", por si sós ou em combinação com outros termos, representam, exceto se indicado de outra forma, versões cíclicas de "alquila" e "heteroalquila", respectivamente. Adicionalmente, no caso de heterocicloalquila, um heteroátomo pode ocupar a posição em que o heterociclo é ligado ao restante da molécula. Exemplos de
10 cicloalquila incluem, embora sem limitação, ciclopentila, cicloexila, 1-ciclohexenila, 3-ciclohexenila, cicloheptila, e análogos. Exemplos de heterocicloalquila incluem, embora sem limitação, 1-(1,2,5,6-tetraidropiridila), 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-morfolinila, 3-morfolinila, tetraidrofuran-2-ila, tetraidrofuran-3-ila, tetraidrotien-2-ila,
15 tetraidrotien-3-ila, 1-piperazinila, 2-piperazinila, e análogos. Os termos "cicloalquileno" e "heterocicloalquileno" referem-se aos derivados divalentes de cicloalquila e heterocicloalquila, respectivamente. Como usado aqui, os termos "cicloalquila" e "cicloalquileno" são intercambiáveis, dependendo da colocação do grupo "cicloalquila" ou "cicloalquileno" na molécula. Como
20 usado aqui, os termos "heterocicloalquila" e "heterocicloalquileno" são intercambiáveis dependendo da colocação do grupo "heterocicloalquila" ou "heterocicloalquileno" na molécula.

Os termos "halo" ou "halogênio", por si sós ou como parte de outro substituinte, significam, exceto se indicado de outra forma, um átomo de
25 flúor, cloro, bromo, ou iodo. Adicionalmente, termos como "haloalquila" devem incluir mono-haloalquila e poli-haloalquila. Por exemplo, o termo "halo(C₁-C₄)alquila" deve significar incluindo, embora sem limitação, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila, e análogos. Como usado aqui, os termos "haloalquila" e "haloalquileno" são

intercambiáveis dependendo da colocação do grupo "haloalquila" ou "haloalquilenos" na molécula.

O termo "arila" means, exceto se indicado de outra forma, um substituinte hidrocarbonato, aromático, poliinsaturado que pode ser um anel simples ou múltiplos anéis (de preferência, de 1 a 3 anéis) que são fundidos entre si ou ligados covalentemente. O termo "heteroarila" refere-se a grupos arila (ou anéis) que contêm de um a quatro heteroátomos (em cada anel separado, no caso de anéis múltiplos) selecionados dentre N, O, e S, sendo que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados, e o(s) átomo(s) de nitrogênio são opcionalmente quaternizados. Por exemplo, porções de N-óxido de piridina são incluídas na descrição de "heteroarila". Um grupo heteroarila pode ser ligado ao restante da molécula por meio de um carbono ou heteroátomo. Exemplos não-limitantes de grupos arila e heteroarila incluem fenila, 1-naftila, 2-naftila, 4-bifenila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 3-pirazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, pirazinila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 2-fenil-4-oxazolila, 5-oxazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-furila, 3-furila, 2-thienila, 3-thienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidila, 4-pirimidila, 5-benzotiazolila, purinila, 2-benzimidazolila, 5-indolila, 1-isoquinolila, 5-isoquinolila, 2-quinoxalinila, 5-quinoxalinila, 3-quinolila, e 6-quinolila. Substituintes para cada um dos sistemas de anel heteroarila e arila indicados acima são selecionados do grupo de substituintes aceitáveis descritos abaixo. Os termos "arileno" e "heteroarileno" referem-se aos radicais divalentes de arila e heteroarila, respectivamente. Como usado aqui, os termos "arila" e "arileno" são intercambiáveis dependendo da colocação do grupo "arila" e "arileno" na molécula. Como usado aqui, os termos "heteroarila" e "heteroarileno" são intercambiáveis dependendo da colocação do grupo "heteroarila" e "heteroarileno" na molécula.

Resumindo, o termo "arila" quando usado em combinação com

outros termos (p. ex., ariloxo, ariltioxo, arilalquila) inclui ambos os anéis arila e heteroarila como definido acima. Assim, o termo "arilalquila" é compreendido como incluindo aqueles radicais em que um grupo arila é ligado a um grupo alquila (p. ex., benzila, fenetila, piridilmetila e análogos) incluindo aqueles grupos alquila em que um átomo de carbono (p. ex., um grupo metileno) foi substituído por, por exemplo, um átomo de oxigênio (p. ex., fenoximetila, 2-piridiloximetila, 3-(1-naftilóxi)propila, e análogos). No entanto, o termo "haloarila", como usado aqui é compreendido como cobrindo apenas arilas substituídos por um ou mais halogênios.

10 Onde um heteroalquila, heterocicloalquila, ou heteroarila inclui um número específico de membros (p. ex., "de 3 a 7 membros"), o termo "membro" refere-se a um carbono ou heteroátomo.

O termo "oxo" como usado aqui significa um oxigênio que é ligado duplamente a um átomo de carbono.

15 Cada um dos termos acima (p. ex., "alquila", "heteroalquila", "cicloalquila, e "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila" bem como seus derivados de radical divalente) são compreendidos como incluindo tanto as formas substituídas e não substituídas do radical indicado. Substituintes preferidos para cada tipo de radical são fornecidos abaixo.

20 Substituintes para radicais derivados divalentes e monovalentes de heterocicloalquila, alquila, heteroalquila, cicloalquila (incluindo aqueles grupos frequentemente referidos como alquilenos, alquenila, heteroalquilenos, heteroalquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, e heterocicloalquenila) podem ser um ou mais de uma variedade de grupos selecionados dentre, embora sem limitação:

25 -OR', =O, =NR'=N-OR', -NR'R", -SR', -halogênio, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R", -CO₂R', -C(O)NR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR-C(O)NR"R"', -NR"C(O)OR', -NR-C(NR'R")=NR"', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NRSO₂R', -CN e -NO₂ numa quantidade compreendendo de

zero a $(2m'+1)$, sendo que m' é o número total de átomos de carbono em referido radical. R' , R'' , R''' e R'''' , cada um, de preferência independentemente, refere-se a hidrogênio, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído (p. ex., arila substituído por de 1 a 3 halogênios), alquila substituído ou não-substituído, grupos alcóxi ou tioalcóxi, ou grupos arilalquila. Quando um composto da invenção inclui mais de um grupo R, por exemplo, cada um dos grupos R é selecionado independentemente como é cada um dos grupos R, R'' , R''' e R'''' quando mais de um destes grupos estão presentes. Quando R' e R'' são ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, eles podem ser combinados com o átomo de nitrogênio para formar um anel com 4, 5, 6, ou 7 membros. Por exemplo, $-NR'R''$ é compreendido como incluindo, embora sem limitação, 1-pirrolidinila e 4-morfolinila. A partir da discussão acima de substituintes, alguém com prática na arte compreenderá que o termo "alquila" deve ser compreendido como incluindo grupos incluindo átomos de carbono ligados a grupos diferentes de grupos de hidrogênio, como haloalquila (p. ex., $-CF_3$ e $-CH_2CF_3$) e acila (p. ex., $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, e análogos).

De forma similar aos substituintes descritos para radicais alquila acima, substituintes exemplares para grupos arila e heteroarila (e também seus derivados divalentes) são variados e são selecionados dentre, por exemplo: halogênio, $-OR$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halogênio$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)OR'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R$, $-CN$ e $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoro(C_1 - C_4)alcoxo, e fluoro(C_1 - C_4)alquila, numa quantidade que compreende de zero até o número total de valências abertas no sistema de anel aromático; e em que R' , R'' , R''' e R'''' são, de preferência, selecionados independentemente dentre hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído,

heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído e heteroarila substituído ou não-substituído. Quando um composto da invenção inclui mais do que um grupo R, por exemplo, cada um dos grupos R é selecionado independentemente como é cada um dos grupos R', R'', R''' e R'''' quando mais de um destes grupos está presente.

Dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem formar opcionalmente um anel da fórmula $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, sendo que T e U são independentemente $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ ou uma ligação simples, e q é um número inteiro de 0 a 3. Alternativamente, dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila pode ser substituído opcionalmente por um substituinte da fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, sendo que A e B são independentemente $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ ou uma ligação simples, e r é um número inteiro de 1 a 4.

Uma das ligações simples do novo anel assim formado pode ser substituída opcionalmente por uma dupla ligação. Alternativamente, dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem ser substituídos opcionalmente por um substituinte da fórmula $-(CRR')_s-X'-(C''R''')_d-$, sendo que s e d são independentemente números integrais de 0 a 3, e X' é $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2NR'-$. Os substituintes R, R', R'' e R''' são selecionados, de preferência de forma independentemente, dentre hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, e heteroarila substituído ou não-substituído.

Como usado aqui, o termo "heteroátomo" ou "heteroátomo de anel" é compreendido como incluindo oxigênio (O), nitrogênio (N), enxofre (S), fósforo (P), e silício (Si).

Um "aminoalquila" como usado aqui refere-se a um grupo amino ligado covalentemente a um ligante de alquilenos. O grupo amino é -

NR'R", sendo que R' e R" são selecionados tipicamente dentre hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou
 5 heteroarila substituído ou não-substituído.

Um "grupo substituinte", como usado aqui, significa um grupo selecionado dentre pelo menos as porções a seguir:

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halogênio, alquila não-substituído, heteroalquila não-substituído, cicloalquila não-substituído,
 10 heterocicloalquila não-substituído, arila não-substituído, heteroarila não-substituído, e

(B) alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, e heteroarila, substituídos por pelo menos um substituinte selecionado dentre:

15 (i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halogênio, alquila não-substituído, heteroalquila não-substituído, cicloalquila não-substituído, heterocicloalquila não-substituído, arila não-substituído, heteroarila não-substituído, e

(ii) alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila,
 20 e heteroarila, substituído por pelo menos um substituinte selecionado dentre:
 (a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halogênio, alquila não-substituído, heteroalquila não-substituído, cicloalquila não-substituído, heterocicloalquila não-substituído, arila não-substituído, heteroarila não-substituído, e (b)
 25 alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, ou heteroarila, substituído por pelo menos um substituinte selecionado dentre oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halogênio, alquila não-substituído, heteroalquila não-substituído, cicloalquila não-substituído, heterocicloalquila não-substituído, arila não-substituído, e heteroarila não-substituído.

Um "substituinte de tamanho limitado" ou "grupo substituído

de tamanho limitado", como usado aqui significa um grupo selecionado dentre todos os substituintes descritos acima para um "grupo substituinte", sendo que cada alquila substituído ou não-substituído é um C₁-C₂₀ alquila substituído ou não-substituído, cada heteroalquila substituído ou não-substituído é um heteroarila com de 2 a 20 membros substituído ou não-substituído, cada cicloalquila substituído ou não-substituído é um C₄-C₈ cicloalquila substituído ou não-substituído, e cada heterocicloalquila substituído ou não-substituído é um heterocicloalquila com de 4 a 8 membros substituído ou não-substituído.

Um "substituinte inferior" ou "grupo substituinte inferior", como usado aqui significa um grupo selecionado dentre todos os substituintes descritos acima para um "grupo substituinte", sendo que cada alquila substituído ou não-substituído é um C₁-C₈ alquila substituído ou não-substituído, cada heteroalquila substituído ou não-substituído é um heteroalquila com de 2 a 8 membros substituído ou não-substituído, cada cicloalquila substituído ou não-substituído é um C₅-C₇ cicloalquila substituído ou não-substituído, e cada heterocicloalquila substituído ou não-substituído é um heterocicloalquila com de 5 a 7 membros.

Os compostos da presente invenção podem existir como sais. A presente invenção inclui referidos sais. Exemplos não limitantes de formas salinas aplicáveis incluem cloridratos, bromidratos, sulfatos, metanossulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartaratos (p. ex., (+)-tartaratos, (-)-tartaratos ou misturas dos mesmos incluindo misturas racêmicas, succinatos, benzoatos e sais com aminoácidos, como ácido glutâmico. Estes sais podem ser preparados por meio de métodos conhecidos por aqueles versados na arte. Inclui-se também sais de adição de base, como sal de sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico, ou magnésio, ou um sal similar. Quando compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, sais de adição de base podem ser

obtidos contactando-se a forma neutra de referidos compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, seja puro ou em um solvente inerte vantajoso. Exemplos de sais de adição de ácido aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, bromídrico, nítrico, carboxílico, mono-hidrogeniocarboxílico, fosfórico, mono-hidrogênio fosfórico, dihidrogeniofosfórico, sulfúrico, monoidrogeniosulfúrico, iodídrico, fosforoso e análogos, e também sais derivados de ácidos orgânicos, como acético, propiônico, isobutírico, maléico, malônico, benzóico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico, e análogos. Inclui-se também sais de aminoácidos, como arginato e análogos, e sais de ácidos orgânicos, como ácido glucurônico ou galacturônico e análogos. Determinados compostos específicos da presente invenção contêm tanto funcionalidades básicas e ácidas que permitem que compostos sejam convertidos em sais de adição de base ou de ácido.

As formas neutras dos compostos são regeneradas, de preferência, por meio de contato do sal com a base ou o ácido, e isolamento do composto parental da maneira convencional. A forma parental do composto diferir das diversas formas salinas quanto a determinadas propriedades físicas, como solubilidade em solventes polares.

Determinados compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas e também em formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. De uma forma geral, as formas solvatadas são equivalentes a formas não solvatadas e são compreendidas pelo escopo da presente invenção. Determinados compostos da presente invenção podem existir em múltiplas formas amorfas ou cristalinas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para os usos considerados pela presente invenção e devem ser compreendidas pelo escopo da presente invenção.

Determinados compostos da presente invenção apresentam

átomos de carbono assimétricos (centros ópticos e quirais) ou duplas ligações; os enantiômeros, racematos, diastereômeros, tautômeros, isômeros geométricos, formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)-ou (S)- ou, como (D)- ou (I)- para aminoácidos, e isômeros individuais são compreendidos pelo escopo da presente invenção. Os compostos da presente invenção não incluem aqueles que são conhecidos na arte como sendo instáveis demais para serem sintetizados e/ou isolados. A presente invenção é compreendida como incluindo compostos em formas racêmicas e opticamente puras. Isômeros (R) e (S), ou (D) e (I) opticamente ativos podem ser preparados usando-se *synthons* [n.t.: uma unidade estrutural em uma molécula que está relacionada com uma possível operação sintética] quirais ou reagentes quirais, ou separados usando técnicas convencionais. Quando os compostos aqui descritos contêm ligações olefinicas ou outros centros de assimetria geométrica, e exceto se especificado de outra forma, compreende-se que os compostos incluem ambos os isômeros geométricos E e Z.

O termo "tautômero", como usado aqui, refere-se a um de dois ou mais isômeros estruturais que existem em equilíbrio e que são facilmente convertidos de uma forma isomérica a outra.

Aqueles com prática na arte perceberão que determinados compostos desta invenção podem existir em formas tautoméricas, sendo que todas estas formas tautoméricas dos compostos encontram-se dentro do escopo da invenção.

Exceto se indicado de outra forma, estruturas ilustradas aqui também são compreendidas como incluindo todas as formas formas estereoquímicas da estrutura; i.e., as configurações R e S para cada centro assimétrico. Portanto, isômeros estereoquímicos simples e também misturas enantioméricas e diaestereoméricas dos presentes compostos são abrangidos pelo escopo da invenção.

Exceto se indicado de outra forma, estruturas aqui ilustradas também são compreendidas como incluindo compostos que diferem apenas quanto à presença de um ou mais átomos enriquecidos isotopicamente. Por exemplo, compostos apresentando as presentes estruturas, exceto quanto à substituição de um hidrogênio por um deutério ou trítio, ou a substituição de um carbono por carbono enriquecido com ^{13}C - ou ^{14}C , são compreendidos pelo escopo desta invenção.

Os compostos da presente invenção também podem conter proporções não-naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem referidos compostos. Por exemplo, os compostos podem ser rádio-marcados com isótopos radioativos, como por exemplo, trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção, quer sejam radioativos ou não, são compreendidos pelo escopo da presente invenção.

O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" é compreendido como incluindo sais de compostos ativos que são preparados com bases ou ácidos relativamente não-tóxicos, dependendo das porções de substituintes particulares encontradas nos compostos aqui descritos. Quando compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, é possível obter sais de adição de base por meio do contato da forma neutra de referidos compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, pura ou em um solvente inerte vantajoso. Exemplos de sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis incluem sal de sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico, ou magnésio, ou um sal similar. Quando compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, é possível obter sais de adição de ácido por meio do contato da forma neutra de referidos compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, puro ou em um solvente inerte vantajoso. Exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos

inorgânicos, como ácido clorídrico, bromídrico, nítrico, carboxílico, mono-hidrogeniocarboxílico, fosfórico, monoidrogeniofosfórico, diidrogeniofosfórico, sulfúrico, monoidrogeniosulfúrico, iodídrico, ou fosforoso e análogos, e também os sais derivados de ácidos orgânicos
5 relativamente não-tóxicos, como ácido acético, propiônico, isobutírico, maléico, malônico, benzóico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, metanossulfônico, e análogos. Inclui-se também sais de aminoácidos, como arginato e análogos, e sais de ácidos orgânicos, como ácidos glucurônico ou
10 galactunônico e análogos (ver, p. ex., Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1977)). Determinados compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades tanto básicas como ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de ácido ou de base.

Adicionalmente a formas salinas, a presente invenção
15 proporciona compostos que se encontram numa forma de pró-droga. Pró-drogas dos compostos aqui descritos são aqueles compostos que sofrem facilmente alterações químicas em condições fisiológicas para proporcionar os compostos da presente invenção. Adicionalmente, pró-drogas podem ser convertidas aos compostos da presente invenção por meio de métodos
20 químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex vivo*. Por exemplo, pró-drogas podem ser convertidas lentamente aos compostos da presente invenção quando colocadas em um reservatório de adesivo transdérmico com uma enzima ou reagente químico vantajoso.

Os termos "o", "a" ou "um/uma", quando usados com
25 referência a um grupo de substituintes aqui, significam pelo menos um. Por exemplo, onde um composto substituído por "um" alquila ou arila, o composto é opcionalmente substituído por pelo menos um alquila e/ou pelo menos um arila. Além disso, onde a porção é substituída por um substituinte R, o grupo pode ser referido como "substituído por R". Onde a porção é

substituída por R, a porção é substituída por pelo menos um substituinte R e cada substituinte R é opcionalmente diferente.

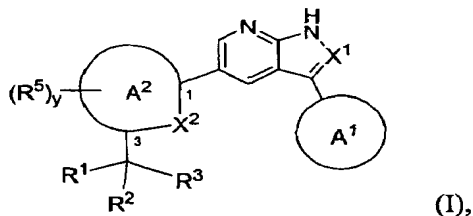
A descrição dos compostos da presente invenção são limitados[] por princípios de ligação química conhecidos por aqueles versados na arte. Assim, onde um grupo pode ser substituído por um ou mais de uma quantidade de substituintes, referidas substituições são selecionadas de forma a se aterem aos princípios da ligação química e proporcionar compostos que não sejam inerentemente instáveis e/ou que também poderiam ser conhecidos por alguém com prática ordinária na arte como sendo instáveis em condições ambientes, como condições aquosa, neutras, e diversas condições fisiológicas conhecidas. Por exemplo, um heterocicloalquila ou heteroarila é ligado ao restante da molécula via um heteroátomo do anel de acordo com princípios da ligação química conhecidos por aqueles na arte, evitando com isto compostos inerentemente instáveis.

Os termos "tratar" ou "tratamento" com referência a uma doença particular inclui a prevenção da doença.

O símbolo $\sim$ indica o ponto de ligação de uma porção ao restante da molécula.

Heterociclos de anel fundido como moduladores de quinase

Em um aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I:



ou um enantiômero, diastereômero, racemato, ou sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que:

A¹ é independentemente arila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarila com 6 membros substituído ou não-substituído,

heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído; X^1 é independentemente - $CR^4=$ ou $-N=$; A^2 é independentemente arila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarila com 6 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila com 5 membros substituído ou não-substituído;

X^2 é independentemente $-C(R^5)=$, $-N=$, $-NR^5$, $-O-$, ou $-S-$;

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, alquila substituído ou não-substituído, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, ou $-OR^8$, ou R^1 e R^2 formam, em conjunto, oxo;

R^3 é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, aralquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído; heteroaralquila substituído ou não-substituído, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, ou $-OR^{11}$; ou

R^2 e R^3 são, cada um, independentemente, conjugados com os átomos de carbono a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

R^4 é independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, ou alquila substituído ou não-substituído; cada R^5 é independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, alquila substituído ou não-substituído, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-C(=Z)R^{14}$, $-S(O)_nR^{15}$, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é independentemente um número inteiro de 0 a 4;

Z é independentemente O, S ou $N(R^{16})$;

R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, alquila- $NR^{17}R^{18}$

substituído ou não-substituído, alquila-CONR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, aralquila substituído ou não-substituído, heteroaralquila substituído ou não-substituído, ou

R⁶ e R⁷, R⁹ e R¹⁰, e R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila com 5 membros substituído ou não-substituído;

R⁸, R¹¹, e R¹³ são, cada um, independentemente hidrogênio, difluorometila, trifluorometila, alquila substituído ou não-substituído; heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R¹⁴ é independentemente -OR¹³, alquila substituído ou não-substituído; heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R¹⁵ é independentemente alquila substituído ou não-substituído; heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R é opcionalmente -NR¹³ ou -OR¹³;

R¹⁶ é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R¹⁷ e R¹⁸, e R¹⁹ e R²⁰ são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila

substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, aralquila substituído ou não-substituído, heteroaralquila substituído ou não-substituído, ou

5 R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila com 5 membros substituído ou não-substituído; e

10 sendo que qualquer um dos grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminodialquila, ciano, nitro, difluorometila, trifluorometila, oxo, alquila, -O-alquila, e -S-alquila.

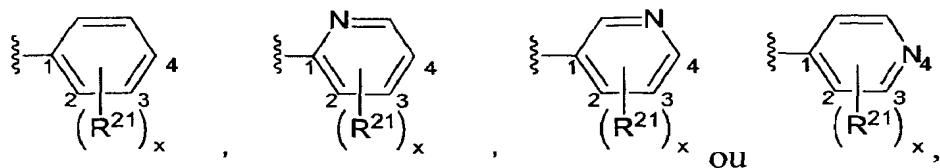
15 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^1 é arila com 6 membros substituído, heteroarila com 5 membros substituído, ou heteroarila com 6 membros substituído.

20 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^1 é fenila substituído ou não-substituído, piridinila substituído ou não-substituído, N-óxido de piridinila substituído ou não-substituído, pirimidinila substituído ou não-substituído, benzodioxolila substituído ou não-substituído, benzimidazolila substituído ou não-substituído, ou indolila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^1 é substituído por halogênio ou (C_1 - C_6) alquila.

25 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^1 é fenila substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^1 apresenta qualquer uma das fórmulas:



sendo que x é um número inteiro de 1 a 5; e

R^{21} é independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, alquila substituído ou não-substituído, - $NR^{11}R^{12}$, - $CONR^{11}R^{12}$, - OR^{13} , - $C(=Z)R^{14}$, - $S(O)_nR^{15}$, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, ou sendo que dois grupos R^{21} são opcionalmente combinados para formar um anel substituído ou não-substituído com os carbonos a que estão ligados.

10 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que um R^{21} ligado na posição 2 é combinado com um R^{21} ligado na posição 3 para formar um anel substituído ou não-substituído.

 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que um R^{21} ligado na posição 3 é combinado com um R^{21} ligado na posição 4 para formar um anel substituído ou não-substituído.

15 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que dois R^{21} grupos são opcionalmente combinados para formar um anel substituído ou não-substituído com os carbonos com os quais eles são ligados, sendo que o anel substituído ou não-substituído é heterocicloalquila substituído ou não-substituído ou heteroarila substituído ou não-substituído.

 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^{21} é independentemente halogênio, - OR^{13} , - $NR^{11}R^{12}$, ou alquila substituído ou não-substituído.

25 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^{11} , R^{12} e R^{13} são, cada um, independentemente

hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, ou sendo que R^{11} e R^{12} são
 5 opcionalmente conjugados com o nitrogênio a que estão ligados para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^{11} , R^{12} e R^{13} são, cada um, independentemente
 10 hidrogênio, ou alquila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^{11} , R^{12} e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, ou (C_1-C_6) alquila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que x é 1 e R^{21} é ligado na posição 2.
 15

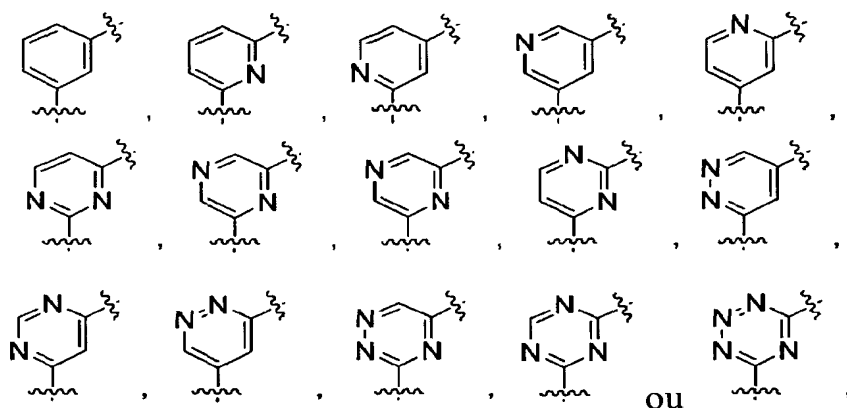
Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que x é 1 e R^{21} é ligado na posição 3.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que x é um número inteiro de 2 a 5 e pelo menos um R^{21} é
 20 ligado na posição 2.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que x é um número inteiro de 2 a 5 e pelo menos um R^{21} é ligado na posição 3.

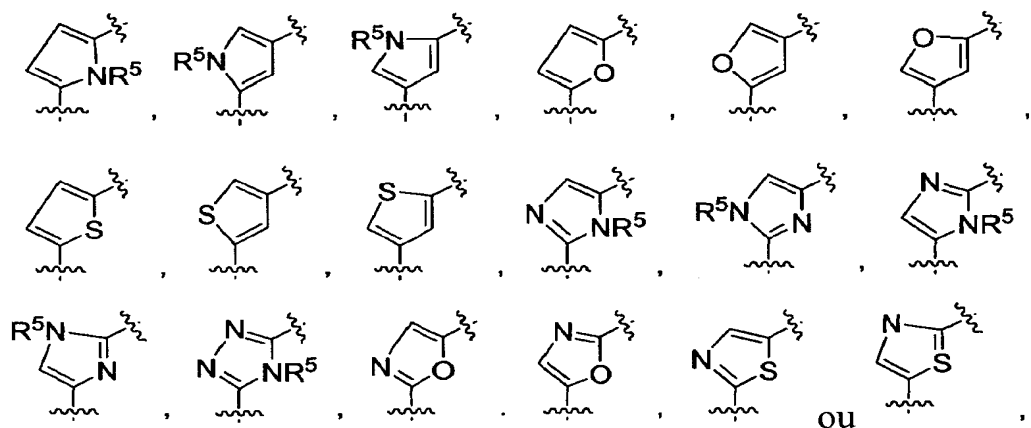
Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^2 é fenila substituído ou não-substituído, piridinila substituído ou não-substituído, N-óxido de piridinila substituído ou não-substituído, ou pirimidinila substituído ou não-substituído.
 25

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^2 tem as fórmulas:



sendo que qualquer um dos grupos acima são, cada um, independentemente, opcionalmente substituídos por de 1 a 4 grupos R^5 .

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^2 tem as fórmulas:



5 sendo que qualquer um dos grupos acima são, cada um, independentemente, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos R^5 .

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^1 é independentemente fenila *orto*-substituído por - OCH_3 , X^1 é independentemente $-CR^4=$, R^4 é independentemente hidrogênio, e
10 A^2 é independentemente fenila.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^1 é independentemente fenila *orto* substituído por - OCH_3 , X^1 é independentemente $-CR^4=$, R^4 é independentemente hidrogênio; e A^2 é independentemente piridmila.

15 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de

Fórmula I, sendo que A^1 é independentemente fenila orto substituído por -OCH₃, X^1 é independentemente -N=; R^4 é independentemente hidrogênio, e A^2 é independentemente fenila.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de
 5 Fórmula I, sendo que A^1 é independentemente fenila orto substituído por -OCH₃, X^1 é independentemente -N=; R^4 é independentemente hidrogênio, e A^2 é independentemente piridinila.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de
 10 Fórmula I, sendo que R^5 é independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, tIfluorometila, difluorometila, alquila substituído ou não-substituído, -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -OR¹³, -C(=Z)R¹⁴, -S(O)_nR¹⁵, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2, e sendo que R^{11} e R^{12} são cada um independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)alquila, R^{13} é hidrogênio ou (C₁-C₆)alquila, Z é O, R^{14} é -OR¹³ ou (d-C₆)alquila; R^{15} é (C₁-C₆) alquila
 15 ou -NR¹⁹R²⁰, e R^{19} e R^{20} são cada um independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)alquila.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de
 Fórmula I, sendo que R^1 e R^2 são, cada um, independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, trifluormetila, difluorometila, alquila substituído ou
 20 não-substituído, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -OR⁸, sendo que R^6 e R^7 são cada um independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)alquila, e R^8 é independentemente hidrogênio ou (C₁-C₆)alquila.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de
 Fórmula I, sendo que R^1 e R^2 são, cada um, independentemente hidrogênio, -
 25 NR⁶R⁷ ou -CONR⁶R⁷, sendo que R^6 e R^7 são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de

Fórmula I, sendo que R^1 e R^2 são, cada um, independentemente hidrogênio, - NR^6R^7 ou $-CONR^6R^7$, sendo que R^6 e R^7 são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, sendo que o
 5 heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído é pirrolidinila substituído ou não-substituído, imidazolidinila substituído ou não-substituído, pirazolidinila substituído ou não-substituído, piperilidinila substituído ou não-substituído, morfolinila substituído ou não-substituído, tiomorfolinila substituído ou não-substituído, tiomorfolinil sulfona substituído
 10 ou não-substituído, ou piperazinila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^1 e R^2 são, cada um, independentemente hidrogênio, - NR^6R^7 ou $-CONR^6R^7$, sendo que R^6 e R^7 são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heteroarila com 5
 15 membros substituído ou não-substituído, sendo que o heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído é pirrolila substituído ou não-substituído, imidazolila substituído ou não-substituído, pirazolila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de
 20 Fórmula I, sendo que R^1 é hidrogênio; R^2 é $-OR^8$; e R^8 é hidrogênio.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^3 é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-
 25 substituído, aralquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído; heteroaralquila substituído ou não-substituído, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, ou $-OR^{11}$, sendo que R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, alquila- $NR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, alquila- $CONR^{17}R^{18}$ substituído ou não-

substituído; e R^{17} e R^{18} ; R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, ou alquila substituído ou não-substituído; e R^{11} é hidrogênio, ou alquila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de
 5 Fórmula I, sendo que R^3 é independentemente $-NR^9R^{10}$ ou $-CONR^9R^{10}$, sendo que R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído.

10 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^3 é independentemente $-NR^9R^{10}$ ou $-CONR^9R^{10}$, sendo que R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, sendo que o heterocicloalquila com de 3 a 7
 15 membros substituído ou não-substituído é pirrolidinila substituído ou não-substituído, imidazolidinila substituído ou não-substituído, pirazolidinila substituído ou não-substituído, piperidinila substituído ou não-substituído, morfolinila substituído ou não-substituído, tiomorfolinila substituído ou não-substituído, tiomorfolinil sulfona substituído ou não-substituído, ou
 20 piperazinila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^3 é independentemente $-NR^9R^{10}$ ou $-CONR^9R^{10}$, sendo que R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído, sendo que o heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído é pirrolila substituído ou não-substituído, oxazolila substituído ou não-substituído, tiazolila substituído ou não-substituído, imidazolila substituído ou não-substituído, pirazolila substituído ou não-substituído, isoxazolila substituído ou não-substituído, isotiazolila substituído ou não-

25

substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^3 é independentemente heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, aralquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído; ou heteroaralquila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^3 é independentemente heterocicloalquila substituído ou não-substituído, sendo que o heterocicloalquila substituído ou não-substituído é pirrolidinila substituído ou não-substituído, dioxolanila substituído ou não-substituído, imidazolidinila substituído ou não-substituído, pirazolidinila substituído ou não-substituído, piperidinila substituído ou não-substituído, morfolinila substituído ou não-substituído, ditianila substituído ou não-substituído, tiomorfolinila substituído ou não-substituído, tiomorfolinil sulfona substituído ou não-substituído, ou piperazinila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^3 é independentemente arila substituído ou não-substituído, aralquila substituído ou não-substituído, sendo que o arila substituído ou não-substituído é fenila substituído ou não-substituído, e o aralquila substituído ou não-substituído é benzila substituído ou não-substituído.

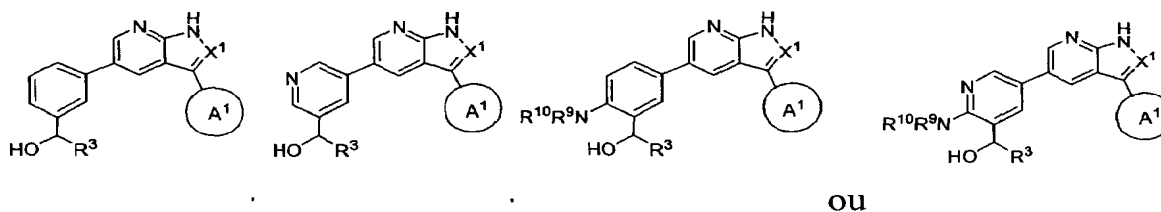
Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^3 é heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que o heteroarila substituído ou não-substituído é furila substituído ou não-substituído, tiofenila substituído ou não-substituído, pirrolila substituído ou não-substituído, oxazolila substituído ou não-substituído, tiazolila substituído ou não-substituído, imidazolila substituído ou não-substituído, pirazolila substituído ou não-substituído, isoxazolila substituído ou não-substituído,

isotiazolila substituído ou não-substituído, piridinila substituído ou não-substituído, piridazinila substituído ou não-substituído, pirimidinila substituído ou não-substituído, pirazinila substituído ou não-substituído, indolizinila substituído ou não-substituído, indolila substituído ou não-substituído, isoindolila substituído ou não-substituído, indolinila substituído ou não-substituído, benzo[b]furanila substituído ou não-substituído, benzo[b]tiofenila substituído ou não-substituído, indazolila substituído ou não-substituído, benzimidazolila substituído ou não-substituído, benzotiazolila substituído ou não-substituído, purinila substituído ou não-substituído, quinolizinila substituído ou não-substituído, quinolinila substituído ou não-substituído, isoquinolinila substituído ou não-substituído, cinolinila substituído ou não-substituído, ftalazinila substituído ou não-substituído, quinazolinila substituído ou não-substituído, quinoxalinila substituído ou não-substituído, naftiridinila substituído ou não-substituído, ou pteridinila substituído ou não-substituído.

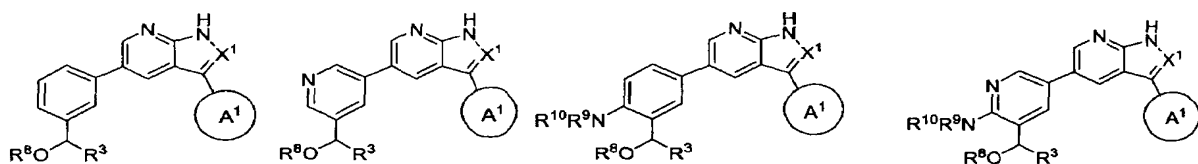
Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^2 e R^3 são, cada um, independentemente, conjugados com os átomos de carbono a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^2 e R^3 são, cada um, independentemente, conjugados com os átomos de carbono a que estão ligados, para formar dioxolanila substituído ou não-substituído ou pirimidona substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de fórmula I, apresentando fórmulas:

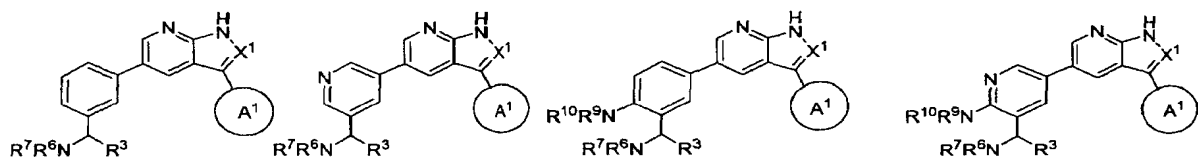


Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



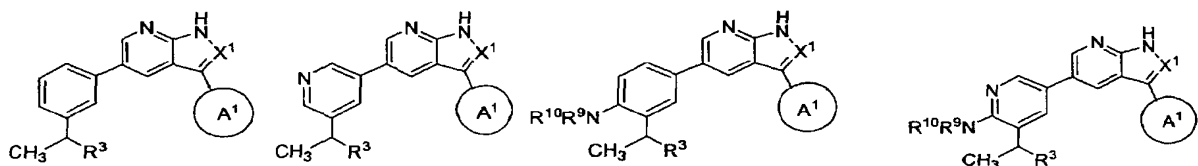
ou

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



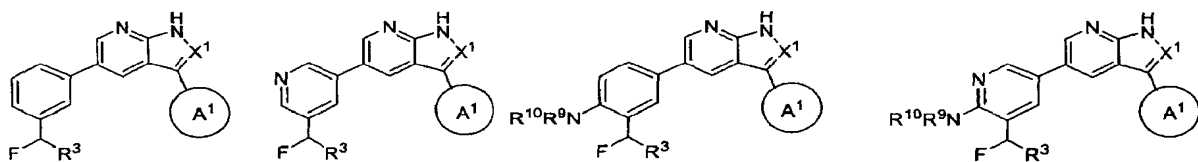
ou

5 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



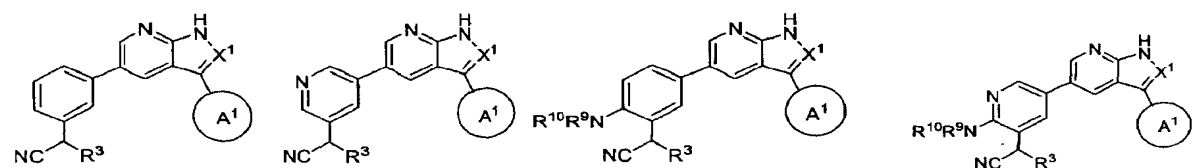
ou

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



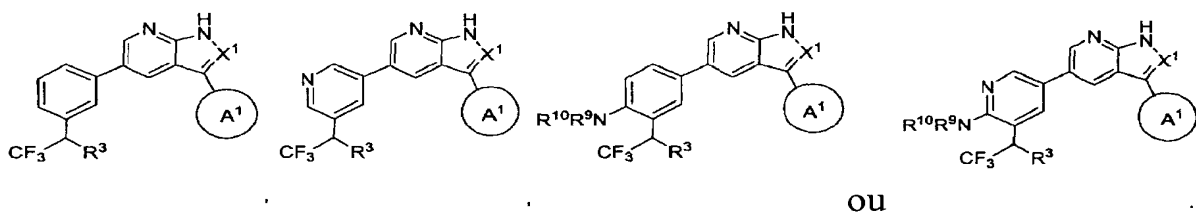
ou

10 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:

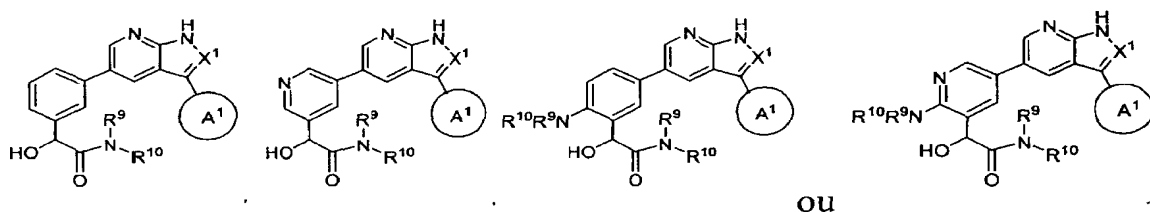


ou

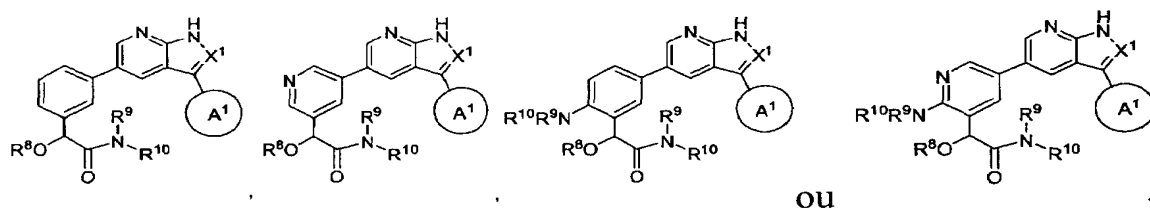
Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



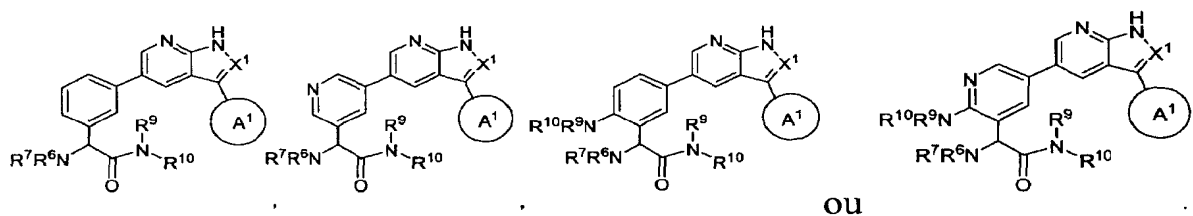
Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



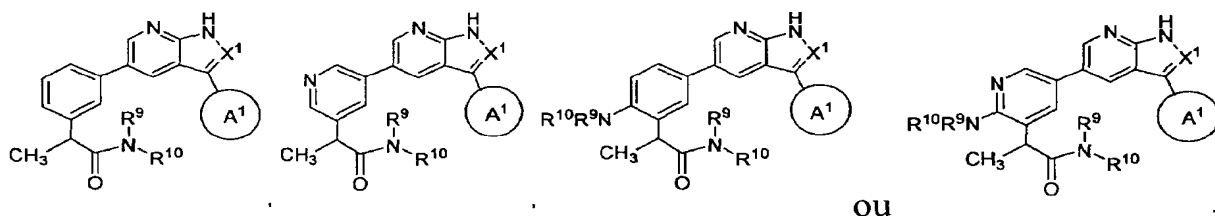
5 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



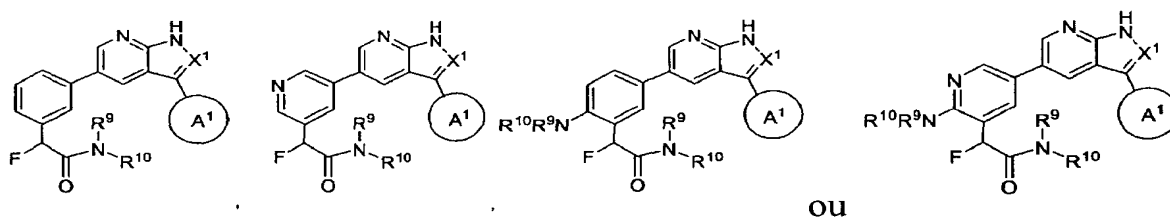
Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



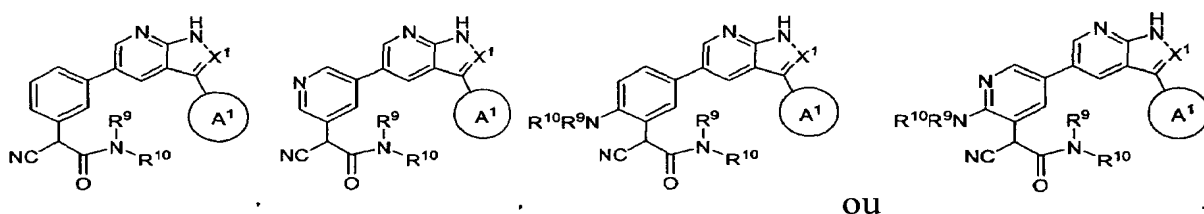
10 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



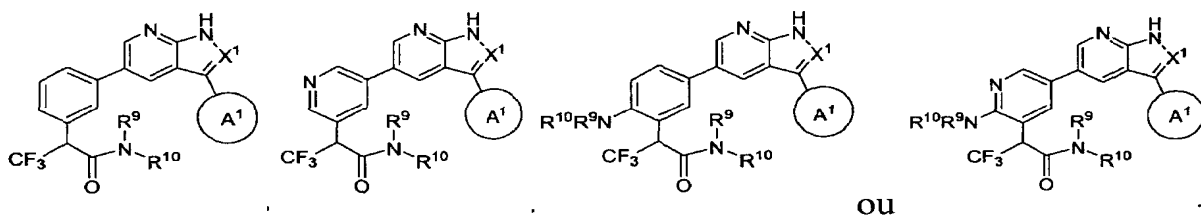
Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



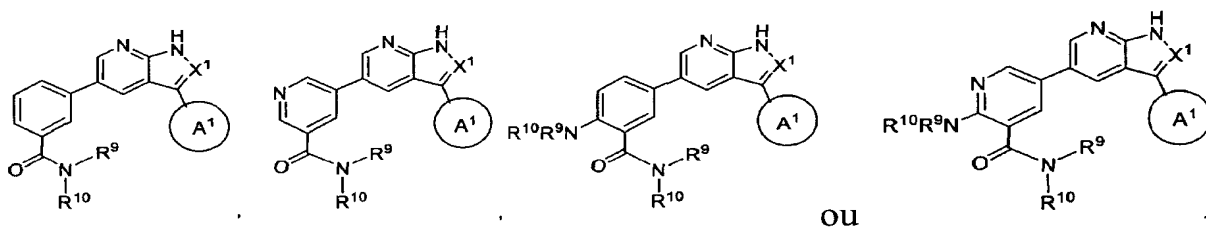
Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



5 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos of fórmula I, apresentando fórmulas:



10 Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que:

R¹ é hidrogênio;

R² é -OH, -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, -CH₃, -F, -CN, -CF₃, -OCH₃, tiomorfolinila sulfona, ou piperazinila;

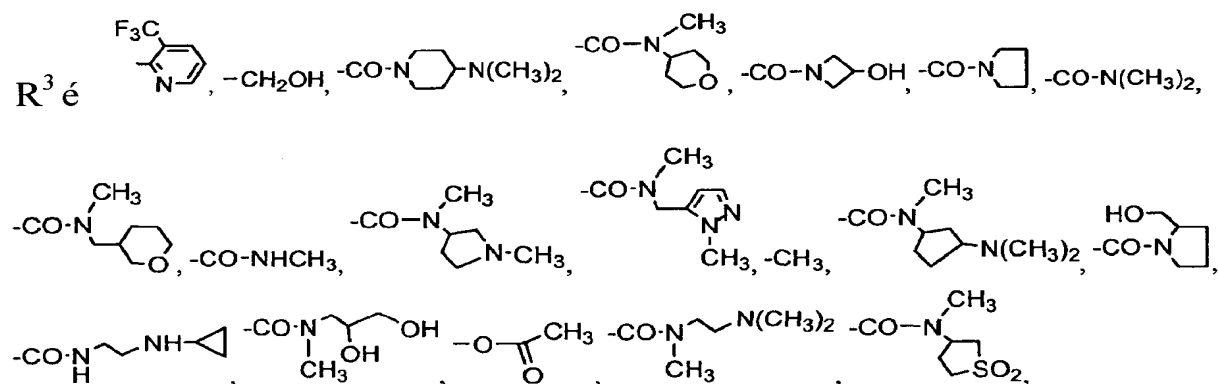
R³ é -C(=O)NR⁹R¹⁰; e

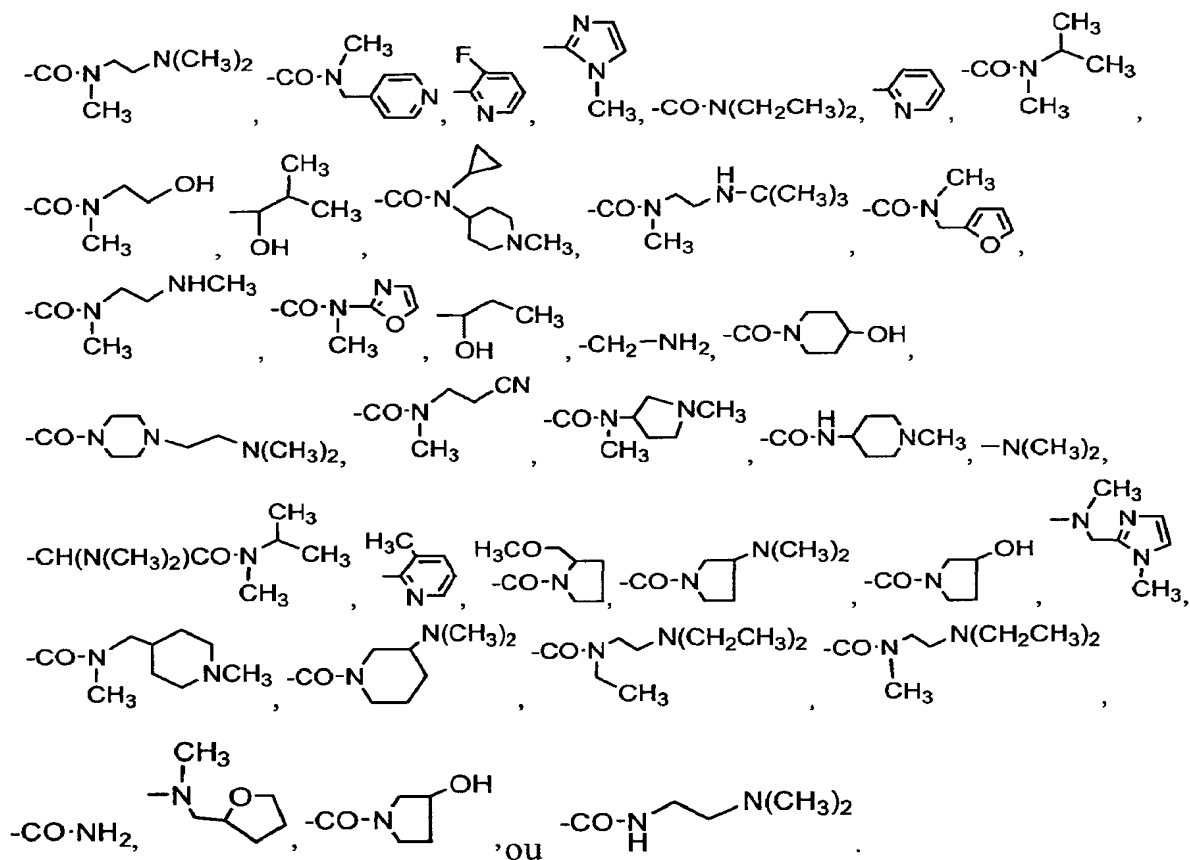
R^9 e R^{10} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, alquila- $NR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, alquila- $CONR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, ou R^{17} e R^{18} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar pirrolidinila substituído ou não-substituído, piperidinila substituído ou não-substituído, morfolinila substituído ou não-substituído, tiomorfolinila substituído ou não-substituído, tiomorfolinil sulfona substituído ou não-substituído, ou piperazinila substituído ou não-substituído.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que A^1 é fenila substituído ou piridinila substituído.

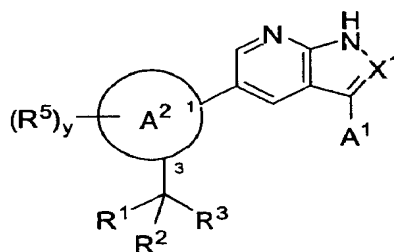
Em outro aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, sendo que R^1 é hidrogênio;

R^2 é -OH, -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, -CH₃, -F, -CN, -CF₃, -OCH₃, tiomorfolinila sulfona, ou piperazinila; e





Em um aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula (A), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo:



Fórmula (A),

sendo que

A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

X^1 é CR^4 ou N; sendo que

R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila

substituído ou não-substituído;

R^1 é hidrogênio, alquila inferior ou heteroalquila inferior;

R^2 é hidrogênio, alquila inferior, halogênio, hidróxi, $-OR^8$, ciano, nitro, haloalquila, $-NR^6R^7$;

5 R^3 é hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila
10 substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heteroarilalquila substituído ou não-substituído, $-COOH$, $-NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CH_2CONR^9R^{10}$ ou $-OR^8$; ou

R^2 e R^3 , em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou um
15 cicloalquila substituído ou não-substituído;

cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-Q=Z)R^{14}$, ou $-S(O)_nR^{15}$, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

20 y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou $N(R^{16})$;

R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila- $-NR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, aquila-
25 $-CONR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído,

arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído, ou

um ou mais de R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar
 5 heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^8 e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-
 10 substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo;

R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-
 15 substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-
 20 substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou
 25 não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou

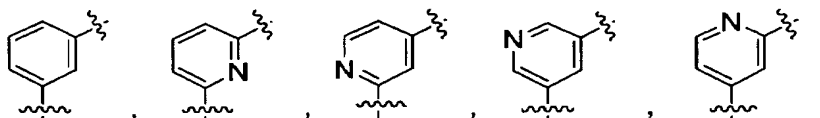
não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído ou heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído,

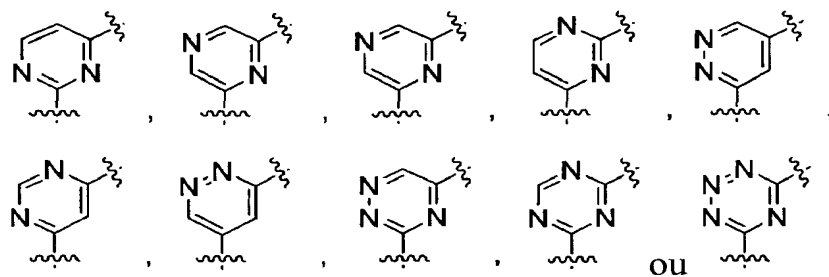
arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e

sendo que qualquer um dos grupos listados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, amino dialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila

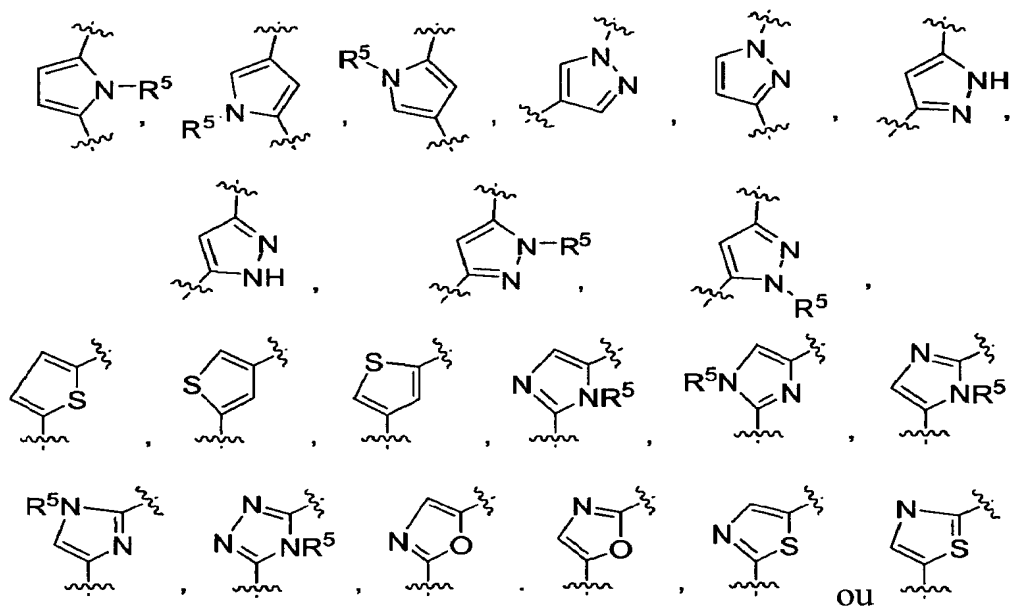
com a condição de que quando R^1 e R^2 são ambos hidrogênio, R^3 não seja hidrogênio, NR^9R^{10} , $CONR^9R^{10}$, ou $CHNH_2CONR^9R^{10}$ e com a condição de que quando R^1 e R^3 são ambos hidrogênio, R^2 não seja NR^6R^7 .

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^2 é arila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila com 6 membros substituído ou não-substituído. Em outras concretizações, A^2 é fenila substituído ou não-substituído, piridinila substituído ou não-substituído, N-óxido de piridinila substituído ou não-substituído, ou pirimidinila substituído ou não-substituído. Em algumas concretizações, A^2 tem a fórmula:





sendo que qualquer um dos grupos acima são, cada um, independentemente, opcionalmente substituídos por de 1 a 4 grupos R^5 . Em algumas concretizações, A^2 tem a fórmula:

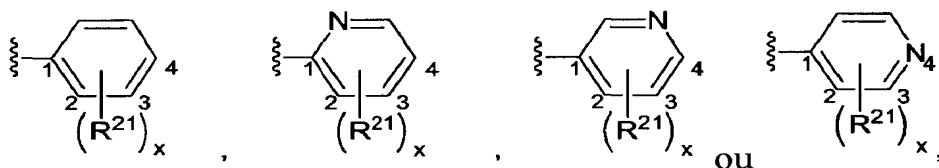


sendo que qualquer um dos grupos acima são, cada um, independentemente, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos R^5 .

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é arila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila com 6 membros substituído ou não-substituído. Em algumas concretizações, A^1 é substituído por um ou mais dentre halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, $-NR^{11}R^{12}$, $-N(R^{11})COR^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(=Z)R^{14}$, $-S(O)_nR^{15}$, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído,

heteroarila substituído ou não-substituído, ou combinação dos mesmos. Em algumas concretizações, A^1 é fenila substituído ou não-substituído, pirimidinila substituído ou não-substituído, N-óxido de pirimidinila substituído ou não-substituído, pirimidinila substituído ou não-substituído, benzodioxolila substituído ou não-substituído, benzimidazolila substituído ou não-substituído, ou indolila substituído ou não-substituído.

Em algumas concretizações, A^1 é:



sendo que:

x é um número inteiro de 1 a 5; e

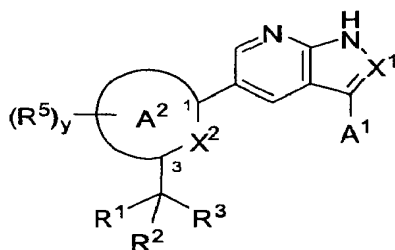
R^{21} é independentemente halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(=Z)R^{14}$, $-S(O)_nR^{15}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou dois grupos R^{21} adjacentes em conjunto com os átomos de carbono a que estão ligados são combinados para formar um anel substituído ou não-substituído.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^1 é hidrogênio ou metila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^2 é hidróxi ou metóxi.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^3 é $-CH_2CONR^9R^{10}$ ou $-CONR^9R^{10}$.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, o composto tem a fórmula:



sendo que X^2 é $-C(R^5)=$, $-CH=$, $-N=$, $-NR^5-$, $-NH-$, $-O-$, ou $-S-$.

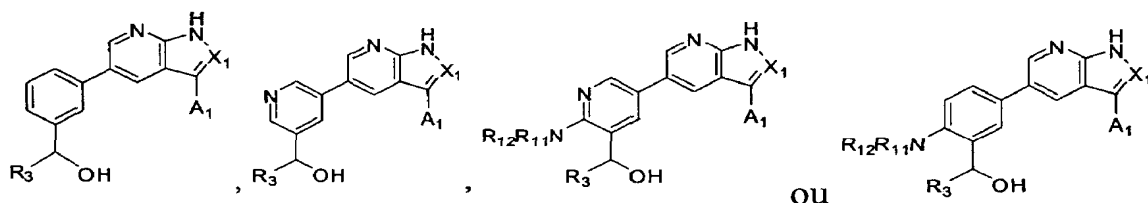
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é CR^4 ; e A^2 é fenila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é CR^4 ; e A^2 é piridinila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é N; e A^2 é fenila.

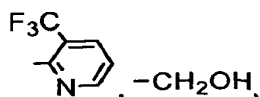
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é N; e A^2 é piridinila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, o composto tem a fórmula:

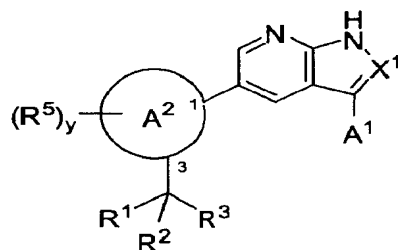


Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^3 é $-CONR^9R^{10}$.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^1 é hidrogênio; R^2 é $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCH_3$, tiomorfolinila sulfona, ou piperazinila; e R^3 é



Em um aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula (B), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Fórmula (B),

sendo que

A¹ é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

5 A² é um grupo arila ou heteroarila;

X¹ é CR⁴ ou N; sendo que

R⁴ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

R¹ é hidrogênio, alquila inferior ou heteroalquila inferior;

10 R² é alquila inferior, halogênio, hidróxi, -OR⁸, ciano, nitro, haloalquila, -NR⁶R⁷;

R³ é alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heteroarilalquila substituído ou não-substituído, -COOH, -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CH₂CONR⁹R¹⁰ ou -OR⁸; ou

20 R² e R³ em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou um cicloalquila substituído ou não-substituído; ou cada R⁵ é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -OR¹³, -C(=Z)R¹⁴, ou

25 -S(O)ₙR¹⁵, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou N(R¹⁶);

R⁶ e R⁷, R⁹ e R¹⁰, e R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila-NR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, aquila-CONR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído, ou um ou mais de R⁶ e R⁷, R⁹ e R¹⁰, e R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R⁸ e R¹³ são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um par de R¹³, tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo; R¹⁴ é independentemente -OR¹³, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R¹⁵ é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído,

heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$; R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} ou R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e sendo que qualquer um dos grupos listados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é CR^4 ; e A^2 é fenila.

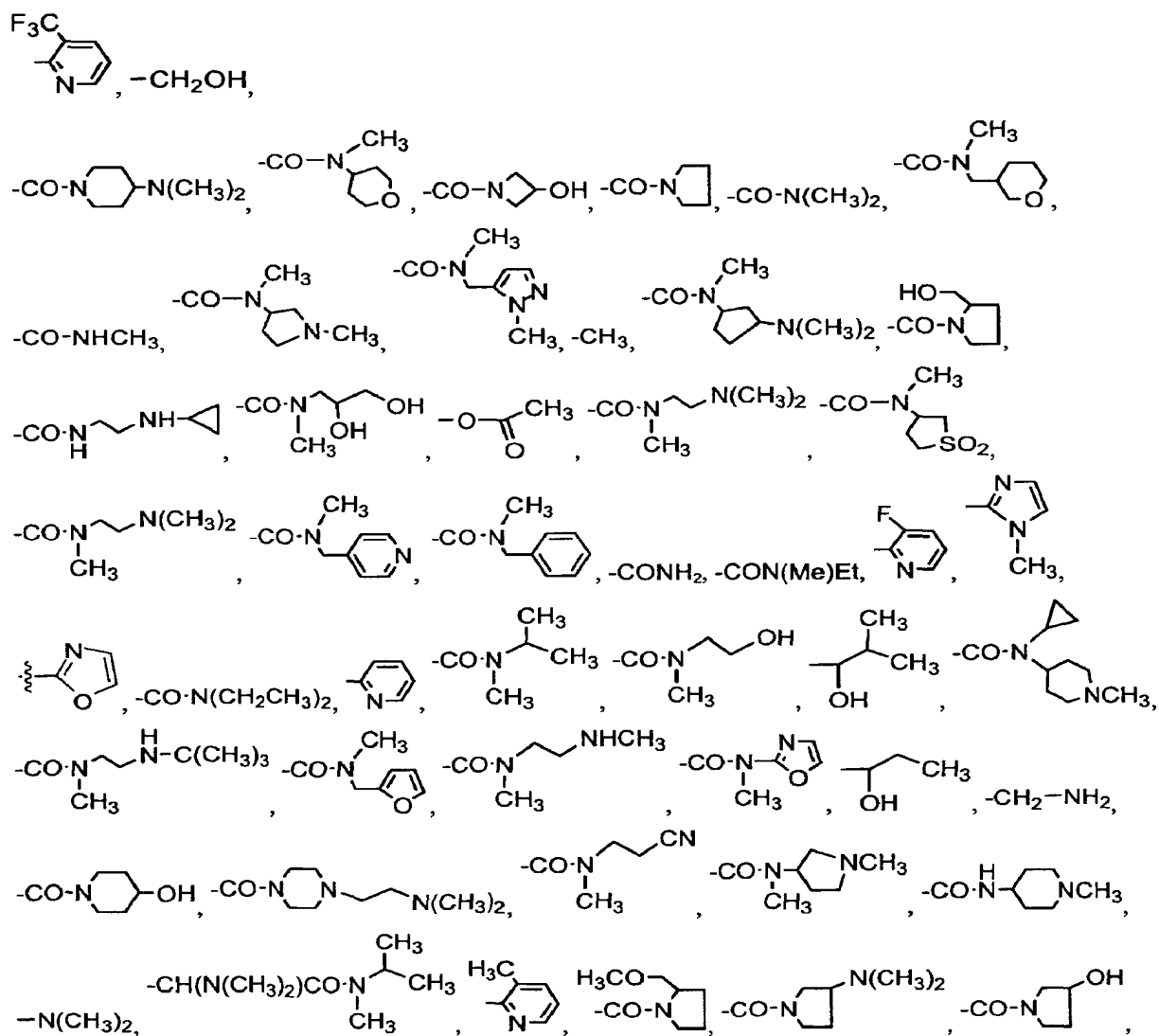
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é CR^4 ; e A^2 é piridinila.

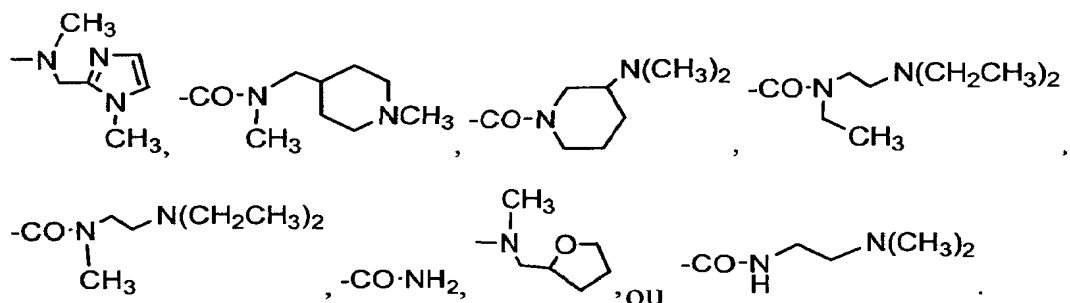
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é N; e A^2 é fenila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A¹ é 2-metoxifenila; X¹ é N; e A² é piridinila.

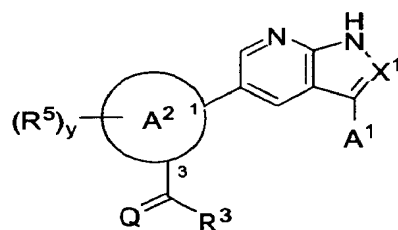
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R¹ é hidrogênio; R² é -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₃, -F, -CN, -CF₃, -OCH₃, tiomorfolinila sulfona, ou piperazinila; e R³ é alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, -COOH, -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CH₂CONR⁹R¹⁰ ou -OR⁸.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R³ é





Em um aspecto, a invenção refere-se a compostos de Fórmula (C), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos:



Fórmula (C),

sendo que

5 A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

10 X^1 é CR^4 ou N; sendo que R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

Q é O;

15 R^3 é heteroarila ligado a C substituído ou não-substituído, heterocicloalquila ligado a C substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila ligado a C substituído ou não-substituído, -COOR⁸, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CH₂CONR⁹R¹⁰;

cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -OR¹³, -C(=Z)R¹⁴, ou -S(O)_nR¹⁵, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

20 y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou N(R¹⁶);

R⁹ e R¹⁰, e R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila-NR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, aquila-
 5 CONR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um ou mais de R⁹ e R¹⁰, e R¹¹ e R¹² são, cada um,
 10 independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R⁸ e R¹³ são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído,
 15 heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um par de R¹³, tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo; R¹⁴ é independentemente -OR¹³,
 20 alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R¹⁵ é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R¹⁵ é opcionalmente -NR¹⁹R²⁰ ou -OR¹³; R¹⁶ é independentemente

hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} ou R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e sendo que qualquer um dos grupos listados para R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é CR^4 ; e A^2 é fenila.

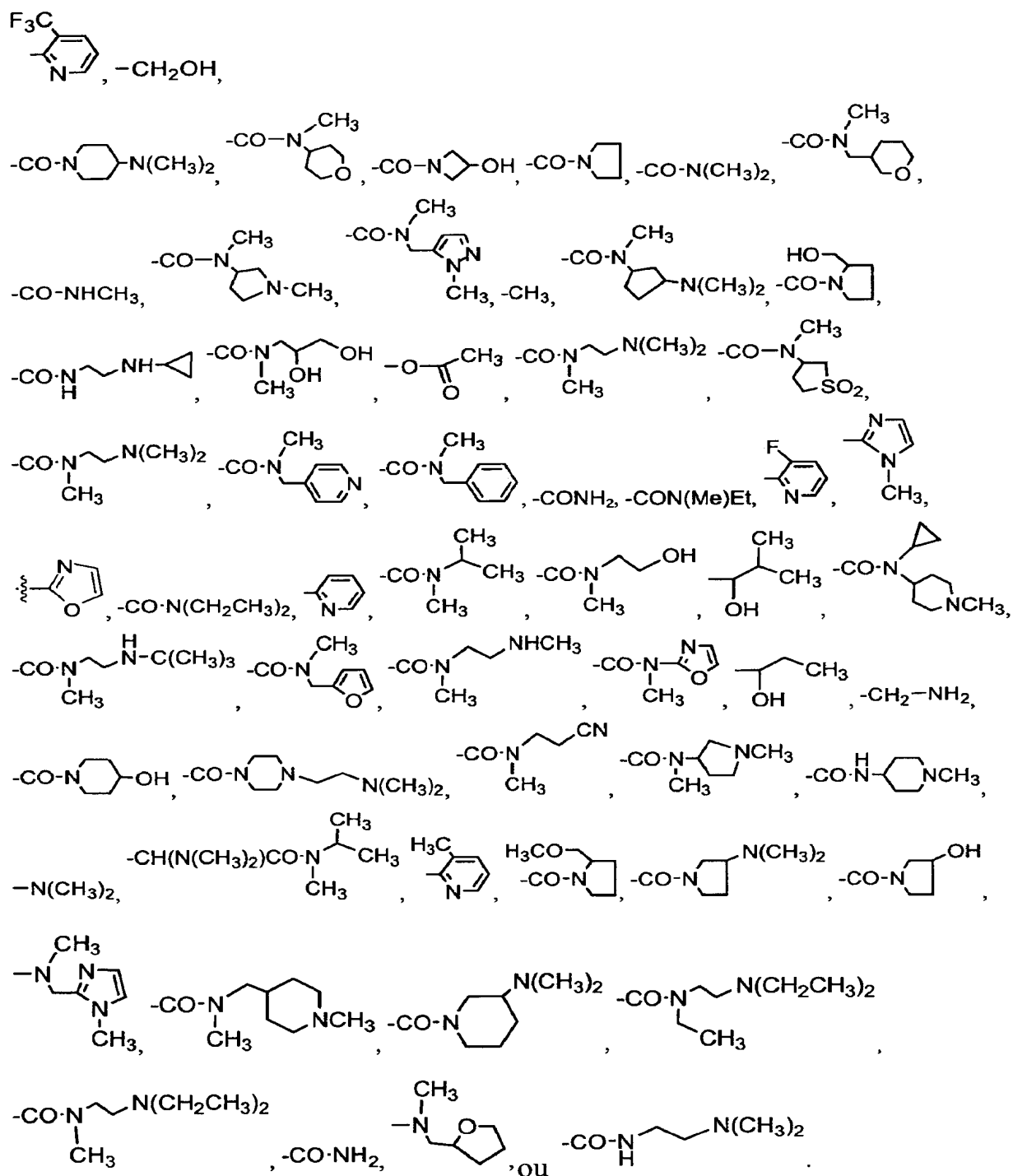
Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é CR^4 ; e A^2 é piridinila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é N; e A^2 é fenila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, A^1 é 2-metoxifenila; X^1 é N; e A^2 é piridinila.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^3 é $-CH_2NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CH_2CONR^9R^{10}$.

Em algumas concretizações deste aspecto da invenção, R^3 é



Em uma concretização deste aspecto da invenção, o câncer é leucemia ou distúrbio mieloproliferativo.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a métodos para modular a atividade de uma proteína quinase compreendendo contactar a proteína quinase com um composto de uma fórmula descrita aqui.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a métodos para modular a atividade de uma proteína quinase compreendendo contactar a proteína quinase com um composto de uma fórmula descrita aqui, sendo que a proteína quinase é Abelson tirosina quinase, receptor Ron tirosina quinase, receptor Met tirosina quinase, tirosina quinase-3 semelhante a Fms, Aurora quinases, quinase-4 ativada com p21 ou quinase-1 dependente de 3-fosfonoisotídeo.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a métodos para modular a atividade de uma proteína quinase compreendendo contactar a proteína quinase com um composto de uma fórmula descrita aqui, sendo que a proteína quinase é uma Bcr-Abl quinase apresentando uma mutação selecionada do grupo que consiste de M244V, L248V, G250E, G250A, Q252H, Q252R, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L, T315I, T315N, T315A, F317V, F317L, M343T, M351T, E355G, F359A, F359V, V379I, F382L, L387M, H396P, H396R, S417Y, E459K e F486S.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a métodos para modular a atividade de uma proteína quinase compreendendo contactar a proteína quinase com um composto de uma fórmula descrita aqui, sendo que a proteína quinase apresenta uma mutação T315I.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a métodos para tratar câncer, alergia, asma, inflamação, doenças obstrutivas das vias aéreas, doenças autoimunes, doença metabólica, infecção, doença do SNC, tumor cerebral, obesidade, asma, distúrbio hematológica, doença neural degenerativa, doença cardiovascular, ou doença associada com angiogênese, neovascularização, ou vasculogênese em um indivíduo que necessita de referido tratamento, sendo que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito aqui.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a métodos para tratar

câncer em um indivíduo que necessita de referido tratamento, sendo que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de uma fórmula descrita aqui, sendo que o câncer é leucemia ou distúrbio mieloproliferativo.

5 Em outro aspecto, a invenção refere-se a métodos para tratar câncer, em um indivíduo que necessita de referido tratamento, sendo que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de uma fórmula descrita aqui.

10 Em outro aspecto, a invenção refere-se a métodos para tratar câncer, em um indivíduo que necessita de referido tratamento, sendo que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de uma fórmula descrita aqui, sendo que o câncer é leucemia ou distúrbio mieloproliferativo.

15 Em outro aspecto, a invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto de uma fórmula descrita aqui.

Sínteses exemplares

20 Os compostos da invenção são sintetizados por meio de uma combinação apropriada de métodos sintéticos geralmente bem conhecidos. Técnicas úteis na síntese dos compostos da invenção são facilmente perceptíveis e acessíveis para aqueles com prática na arte relevante.

25 A discussão abaixo é oferecida para ilustrar como, em princípio, obter acesso aos compostos reivindicados nesta invenção e para fornecer detalhes sobre determinados dos métodos distintos disponíveis para uso na montagem dos compostos da invenção. No entanto, a discussão não se destina a definir ou limitar o escopo de reações ou sequências de reação que são úteis na preparação dos compostos da presente invenção. Os compostos desta invenção podem ser preparados por meio dos procedimentos e técnicas divulgados na seção de Exemplos abaixo, e também por meio de quaisquer

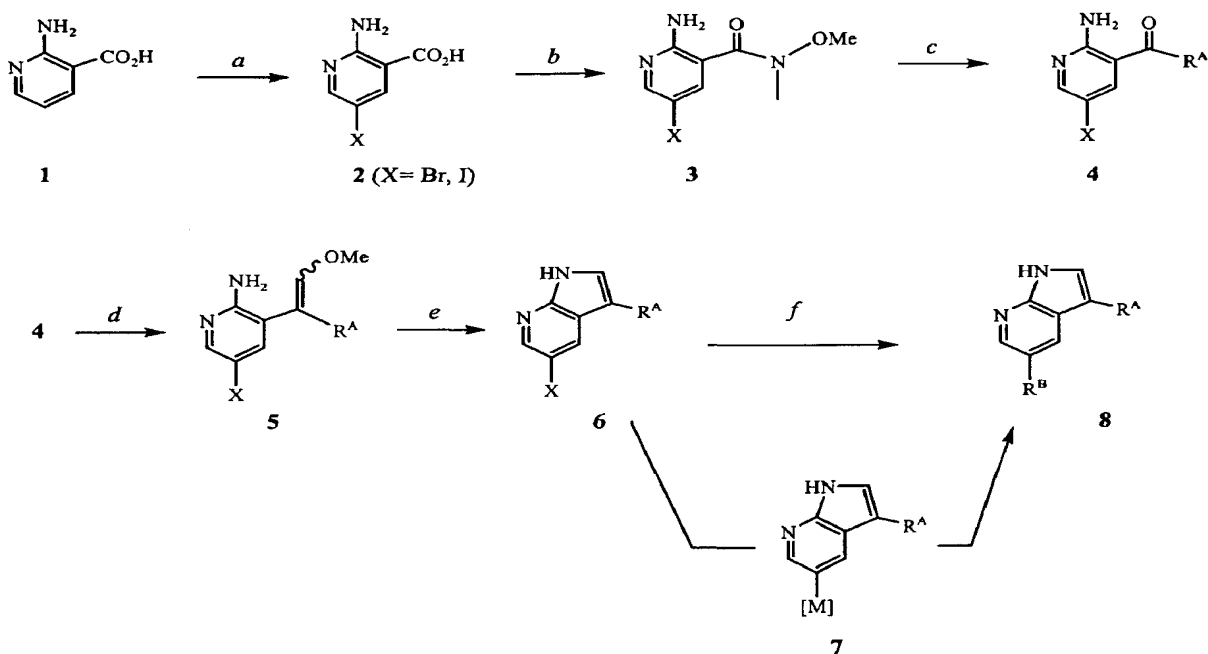
técnicas conhecidas da síntese orgânica.

Análogos de 1/H-pirrolo[2,3-b]piridina

A síntese de determinados compostos da presente invenção é delineada no Esquema Exemplar 1 abaixo.

5

Esquema Exemplar 1



[M] = p. ex., BR₂, NsR₃, MgX, ZnC, Li

Muitos destes compostos podem ser sintetizados vantajosamente a partir de ácido 2-amino-nicotínico comercialmente obtenível (1). Partindo do composto 1 no Esquema Exemplar 1, a bromatação na posição 5 proporciona composto 2 (X=Br). Isto é facilmente obtido por meio de vários métodos bem conhecidos na literatura química, como, embora sem limitação, a reações usando bromo elementar ou N-bromossuccinimida (etapa a).

Síntese do intermediário cetona de fórmula geral 4 (X=Br) pode ser obtida tratando-se a amida de Weinreb 3 correspondente 3 ou seu sal de cloridrato com uma espécie organometálica vantajosa, por exemplo, usando um composto de organo-magnésio ou organolítio composto (etapa c) (para exemplos do uso de N-metóxi-N-metilamidas (amidas de Weinreb) na

síntese de cetonas, ver *S. Nam, S.M.Weinreb — Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3815). A amida de Weinreb 3 ($X=Br$) é acessível por meio de condensação do ácido parental 2 ($X=Br$, $X^2=CH$) com N, O-dimetilidroxilamina usando métodos convencionais para a formação de amida, seja antes da ativação do ácido ou *in situ* ou via uma condensação direta. Métodos e reagentes para ambas as transformações encontram-se descritos na literatura química e são bem conhecidos por aqueles com prática na arte (etapa b), por exemplo, a formação de amida é obtida por meio de métodos diretos usando reagentes de acoplamento vantajosos, como, embora sem limitação, PyBOP, HBTU ou HATU.

Os reagentes organometálicos requeridos para a introdução de um radical cetona R^A em 4 ($X=Br$) (etapa c) no Esquema Exemplar 1 podem ser obtidos comercialmente ou podem ser sintetizados por meio de vários métodos descritos na literatura, como, embora sem limitação, a reação de Grignard de cloretos, brometos, ou iodetos orgânicos, with magnésio (cf. J. March — *Advanced Organic Chemistry*, 3ª ed., John Wiley & Sons, 1992), reações de troca de metal-halogênio de brometos ou iodetos orgânicos usando-se compostos de organolítio ou organo-magnésio vantajosos, como, embora sem limitação, n-butil-lítio, t-butil-lítio ou brometo ou cloreto de isopropilmagnésio (p. ex. J. Clayden — *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, 2002; A.Boudier, L.O.Bromm, M.Lotz, P.Knochel-*Angew. Chem. Int. Ed.* (2000) 39, 4414). ou desprotonação de compostos suficientemente ácidos, como por exemplo, pirimidinas, pirazinas, 2-cloro- ou 2-fluoropiridinas usando uma base vantajosa, como por exemplo, N,N-diisopropilamida de lítio ou 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de lítio (cf. J.Clayden- *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, 2002; A.Turck, N.Ple, F.Mongin, G.Queguiner - *Tetrahedron* (2001) 57, 4489; F.Mongin, G.Queguiner - *Tetrahedron* (2001) 57, 4059). O grupo R^A previamente indicado pode ser substituído por um ou mais grupos funcionais,

em que prótons ácidos, como por exemplo, os átomos de hidrogênio ligados ao nitrogênio ou oxigênio podem, conforme necessário, ser protegidos por um grupo protetor vantajoso por meio de métodos bem conhecidos na literatura química (cf. T.W.Greene, P.G.M.Wuts - *Protective Groups in Organic*
5 *Synthesis*, 3^a ed., John Wiley & Sons, 1999). Referidos grupos funcionais permitirão a elaboração dos produtos obtidos de maneira similar a diversos compostos reivindicados nesta invenção por meio de métodos geralmente bem conhecidos.

A olefinação da cetona 4 resultante (X=Br) (etapa d) no
10 Esquema Exemplar 1 pode ser obtida por meio de vários métodos conhecidos por aqueles com prática na arte, mas é realizada da maneira mais vantajosa via uma reação de Wittig (cf. B.E. Maryanoff, A.B.Reitz - *Chem. Rev.* (1989)
89, 863) usando-se um ileto gerado a partir de cloreto de metoximetiltrifenilfosfônio comercialmente obtenível e uma base vantajosa,
15 por exemplo, embora sem limitação, uma base organometálica forte, como, embora sem limitação, uma amida não-nucleofílica, como o sal de lítio, sódio ou potássio de bis(trimetilsilil)amina. Referidas olefinações também podem ser realizadas de maneira vantajosa sem purificação purificação da respectiva
cetona 4 (X=Br), usando-se o material bruto obtido da reação da amida de
20 Weinreb 3 (X=Br) com um reagente organometálico como descrito acima.

A subsequente ciclização da olefina 5 resultante (X=Br),
(etapa e) no Esquema Exemplar 1 que pode ser usada na forma E ou Z ou uma
mistura destas duas formas, pode ser obtida em condições gerais de catálise
ácida usando ácidos orgânicos ou inorgânicos fortes, como, embora sem
25 limitação, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido clorídrico, ácido trifluorometano-sulfônico ou ácido trifluoroacético em solventes apropriados, como, embora sem limitação, THF, dioxano, éter de dietila, dimetoxietano, diglime, diclorometano, dicloroetano ou clorofórmio, água, metanol, ou etanol, ou misturas dos mesmos. Uma ciclização similar foi descrita por

Sakamoto *et al.*, *Heterocycles* (1992), 34(12), 2379-84. Ali os autores descrevem a conversão de 2-nitro-3-(2-etoxivinil)piridina à pirrolo[2,3-6]piridina parental. A formação do grupo vinila é obtida por meio de um acoplamento de Stille do análogo de 3-bromo com tributil-2-etoxivinilestanano.

A introdução de aromático, olefina, alquino, ou um substituinte alifático na posição 5 do brometo 6 dando compostos da fórmula geral 8 (X=Br) (etapa f) no Esquema Exemplar 1 pode ser obtida via metodologias padrão de acoplamento cruzado com halogênio (cf. F.Diederich, P. J.Stang (eds.) — *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; J.Tsuiji — *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, 1995). Acoplamentos do brometo 6 (X=Br) com reagentes vantajosos, como, embora sem limitação, ácidos borônicos e boronatos, organoboranos, sais de trifluoroborato (p. ex. G.A.Molander, G.-S.Yun, M.Ribagorda, B.Biolatto — *J.Org.Chem.* (2003) 68, 5534; G.A.Molander, B.Biolatto - *J. Org.Chem.* (2003) 68, 4302.), organo-estananos, compostos de organo-zinco, compostos de organo-magnésio, olefinas ou alquinos terminais, quer sejam adquiridos ou obtidos por meio de protocolos bem conhecidos na literatura química, são realizados na presença de um catalisador de metal de transição vantajoso, por exemplo, embora sem limitação, compostos de paládio vantajosos, quer na presença ou não de ligantes, como, embora sem limitação, fosfinos, difosfinos ou arsênios e, conforme necessário, de bases orgânicas ou inorgânicas, como aminas terciárias ou secundárias, carbonatos alcalinos, bicarbonatos ou fosfatos e, conforme necessário, de outros aditivos que são conhecidos na literatura química para auxiliar ou acelerar referidas transformações, como cloreto de lítio, halogenetos de cobre ou sais de prata. Estas reações de acoplamento cruzado são realizadas em solventes vantajosos, como, embora sem limitação, THF, dioxano, dimetoxietano, diglime, diclorometano, dicloroetano, acetonitrila, DMF, N-metilpirrolidona, etanol, ou água, ou

misturas destes a temperaturas compreendendo de 25⁰C a 200⁰C usando, ou aquecimento nenhum, aquecimento convencional ou irradiação com microondas.

Esta metodologia pode ser estendida à incorporação de nucleófilos não à base de carbono, como, embora sem limitação, alcoóis, tióis, aminas primárias ou secundárias, anéis heterocíclicos contendo hidrogênio ligados a um átomo de nitrogênio, que podem ou não conter grupos que são conhecidos na literatura como sendo grupos protetores vantajosos (exemplos de referidos grupos podem ser encontrados em T.W.Greene, P.G.M.Wuts —
5 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., John Wiley & Sons, 1999) de alcoóis, tióis ou aminas por meio de métodos bem conhecidos na literatura química, como, a título de exemplo, aqueles indicados em S.V.Ley, A.W.Thomas — *Angew. Chem.* (2003) 115, 5558; J.P.Wolfe, S.Wagaw, J.-F.Marcoux, S.L.Buchwald - *Ace. Chem. Res.* (1998) 31, 805 e J.F.Hartwig -
10 *Acc.Chem.Res.* (1998) 31, 852. Os compostos obtidos por meio de métodos podem ser elaborados adicionalmente por meio de métodos bem conhecidos na literatura química a outros compostos reivindicados nesta invenção.

Em uma concretização da invenção, um halogeneto 6 (X=Br) no Esquema Exemplar 1 é tratado com um ácido borônico na presença de um
20 catalisador de paládio vantajoso, por exemplo, embora sem limitação, tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0), diclorobis(trifenilfosfino)paládio(II) ou dicloro[1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II), e uma base vantajosa (p. ex., carbonato de sódio, carbonato de cézio ou fluoreto de cézio) em misturas de solvente aquosas, como, acetonitrila/água ou dimetoxietano/água a
25 temperaturas entre 110⁰C e 200⁰C usando aquecimento convencional ou irradiação com microondas.

Em alguns casos pode ser vantajoso proporcionar acoplamentos cruzados com átomos de carbono ou átomos não-de-carbono, como todos aqueles mencionados acima, por meio de conversão,

primeiramente, de um halogeneto 6 a um derivado organometálico 7, como um ácido borônico ou éster, sal de trifluoroborato, organo-magnésio, organo-zinco, ou composto de organo-estanho. Referidos compostos são acessíveis por meio de substituição da porção brometo com um metal ou metalóide apropriado, sendo que neste caso qualquer grupo funcional presente no derivado 6, ou mais notavelmente, o nitrogênio do anel na posição 1 da pirrolo[2,3-b]piridina, pode ser protegido por um grupo protetor vantajoso (exemplos de referidos grupos podem ser encontrados em T.W.Greene, P.G.M.Wuts - *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999). A introdução de referidos metais ou metalóides pode ser realizada de diversas maneiras, como via a metalação redutiva usando-se metais, como metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos ou formas ativadas de referidos metais, como lítio, magnésio ou naftaleto de lítio ou via reações de troca de halogênio-metal usando compostos de organo-magnésio ou organolítio vantajosos (p. ex., n-butil-lítio, t-butil-lítio ou brometo ou cloreto de isopropil-magnésio) e, conforme necessário, subseqüentes reações de transmetalção do intermediário organometálico com um composto de metal solúvel e reativo vantajoso (p. ex., cloreto de magnésio, brometo de magnésio, cloreto de tri-n-butil-estanho, cloreto de trimetil-estanho, borato de trimetila, borato de trietila, borato de tri-iso-propila, triflato de zinco ou cloreto de zinco). A introdução de um éster de pinacol de ácido borônico pode ser obtida de maneira vantajosa reagindo-se o derivado 6 diretamente com bis(pinacolato)diboro na presença de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paládio(ii) e bases vantajosas (p. ex., acetato de potássio ou sódio) em solventes, como DMSO, DMF, DMA ou N-metilpirrolidona a temperaturas compreendendo de 80-160°C, seja com o uso de aquecimento convencional ou irradiação com microondas (literatura precedente para transformações similares pode ser encontrada em T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura - *J. Org. Chem.* (1995) 60, 7508). Métodos para a conversão do éster

de pinacol do ácido borônico, obtido por meio deste método, a outros derivados de ácido borônico, como ácidos borônicos, boronatos, ou sais de trifluoroborato são bem descritos na literatura química.

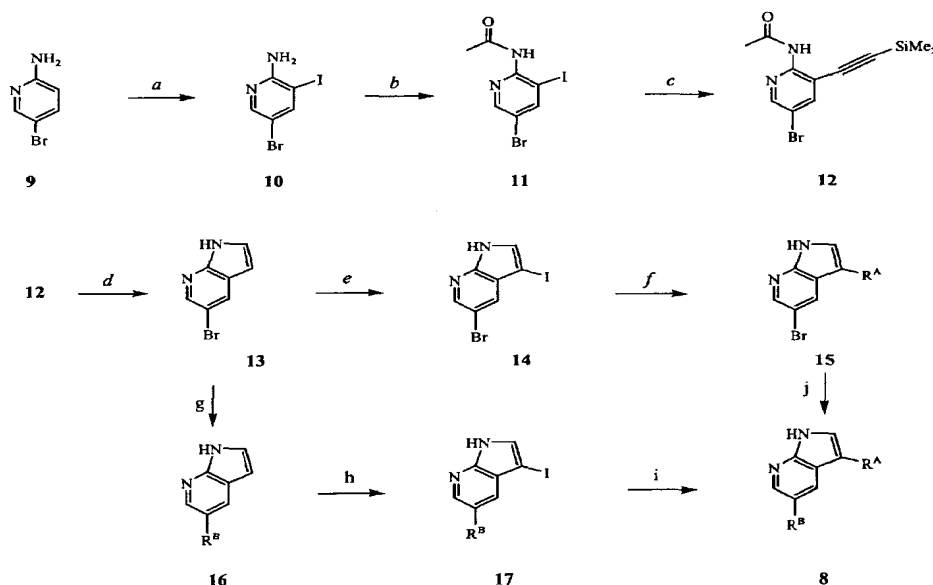
Acoplamentos cruzados de derivados metalados 7 no Esquema

5 Exemplar 1 com reagentes vantajosos, como cloretos aromáticos, heteroaromáticos ou olefínicos, brometos, iodetos, triflatos ou halogenetos de acila, seja adquiridos ou obtidos via protocolos bem conhecidos na literatura química, são realizados na presença de um catalisador de metal de transição
10 vantajoso (p. ex., compostos de paládio vantajosos, seja na presença de ligantes, como fosfinos, difosfinos ou arsênios ou sem, e, conforme necessário, bases orgânicas ou inorgânicas, como aminas terciárias ou secundárias, carbonatos alcalinos, bicarbonatos ou fosfatos e, conforme necessário, outros aditivos que são bem conhecidos na literatura química para
15 auxiliar ou acelerar referidas transformações, como halogenetos de cobre ou sais de prata). Estas reações de acoplamento cruzado são realizadas em solventes vantajosos (p. ex., THF, dioxano, dimetoxietano, diglime, diclorometano, dicloroetano, acetonitrila, DMF, N-metilpirrolidona, ou misturas dos mesmos) a temperaturas compreendendo de 25⁰C a 200⁰C usando, ou aquecimento nenhum, aquecimento convencional ou irradiação
20 com microondas. Os compostos obtidos por meio de referidos métodos, particularmente aqueles contendo grupos funcionais vantajosos (p. ex., ésteres ou ácidos carboxílicos, nitrilas, aminas, aldeídos ou olefinas) podem ser elaborados adicionalmente, por meio de métodos bem conhecidos na literatura química, a outros compostos reivindicados nesta invenção.

25 Nucleófilos orgânicos mais reativos, como compostos organometálicos 7 no Esquema Exemplar 1 contendo metais de transição alcalinos, ou metais alcalinos ou determinados metais de transição (p. ex., compostos de organolítio, organo-magnésio ou organo-zinco) também podem ser acoplados a uma faixa de outros parceiros de acoplamento eletrofílicos,

como olefinas ativadas (receptores de Michael), aldeídos, nitrilas, compostos nitro aromáticos (ver, por exemplo, I.Sapountzis, P. Knochel - *J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124, 9390.), derivados de ácido carboxílico, dióxido de carbono, dissulfetos orgânicos ou halogenetos orgânicos. Referidos acoplamentos podem ser obtidos usando-se, ou nenhum catalisador ou um catalisador de metal de transição vantajoso, como um composto de cobre, cobalto ou ferro vantajoso em solventes vantajosos (p. ex., éter, THF, dioxano, dimetoxietano, ou diglime, ou misturas dos mesmos) a temperaturas compreendendo de — 100⁰C a 100⁰C, seja na presença de outros aditivos que são conhecidos na literatura química para auxiliar ou acelerar referidas transformações, como, por exemplo, halogenetos de lítio, aminas ou diaminas ou seus derivados, ou sem os mesmos. Como o perceberá alguém com prática na arte, os compostos obtidos por meio de referidos métodos, particularmente compostos como os referidos contendo grupos funcionais vantajosos, como ácidos carboxílicos ou ésteres, nitrilas, aminas, aldeídos ou olefinas, podem ser elaborados adicionalmente por meio de métodos bem conhecidos na literatura química a outros compostos reivindicados nesta invenção.

Esquema Exemplar 2



Pirrólo[2,3-b]piridinas 3,5-dissubstituídas também podem ser

alcançadas via outro método delineado no Esquema 2 (ver também WO 2004/032874). A iodatação de 2-amino-5-bromopiridina (9) no Esquema Exemplar 2 acima pode ser obtida reagindo-se a mesma com iodo e periodato de sódio em um solvente vantajoso, como DMF, DMA ou N-metilpirrolidona, a temperaturas elevadas de 100 a 200⁰C dando o intermediário de iodo 10. O intermediário 10 no Esquema Exemplar 2 pode ser acilado em condições convencionais, como reagindo-se o mesmo com cloreto de acetila em um solvente vantajoso, como piridina a de 25 a 100⁰C dando o intermediário N-acetilado 11. O acoplamento do brometo 11 com etiniltrimetilsilano dando alquino 12 pode ser obtido via de metodologias convencionais de acoplamento cruzado com halogênio (cf. F. Diederich, P. J. Stang (eds.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; J.Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, 1995), como usando compostos de paládio vantajosos, como diclorobis(trifenilfosfino)paládio(II) ou dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paládio (II) como um catalisador na presença de sais de cobre(I), como iodeto cuproso na presença de bases orgânicas, como trietil amina, em solventes vantajosos, como diclorometano a temperaturas de 25⁰C ou acima. A ciclização da alquínipiridina 12 resultante pode ser obtida vantajosamente por meio de exposição a fluoretos solúveis, como fluoreto de tetrabutylamônio, em solventes vantajosos, como THF ou dioxano, a temperaturas de 25 a 110⁰C dando a 5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridina (13).

A elaboração de halogenetos 13, 14, 15 e 17 (etapas g, f, j e i) no Esquema Exemplar 2 pode ser realizada facilmente por meio de métodos geralmente bem conhecidos. Por exemplo, é possível usar reações de acoplamento cruzado catalisadas com metal usando-se vários compostos de metal de transição conhecidos (p. ex., compostos derivados de paládio, ferro ou níquel). Exemplos de referidas transformações podem ser encontrados nas seguintes referências: Diederich, F., Stang, P.J. - *Metal-catalyzed Cross-*

coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; Beller, M., *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley-VCH, 1^a e 2^a edições, 1995, 2004; Fuerstner, A., *et al.*, *J.Am.Chem.Soc.* (2002) 124, 13856; e Bolm, C, *et al.*, *Chem.Rev.* (2004) 104, 6217. Outros métodos úteis envolvem a conversão de um substituinte de bromo ou iodo a um substituinte de metal ou metalóide (p. ex., organo-boro, organo-lítio, organo-estanho, organo-silício, organo-zinco, organo-cobre ou organo-magnésio) usando-se métodos geralmente bem conhecidos (p. ex., troca de halogeneto de metal e, conforme apropriado ou requerido, subsequente transmetalização usando-se compostos solúveis e reativos de boro, magnésio, zinco, estanho, silício ou cobre; para exemplos representativos de referida metodologia ver: Schlosser, M., *Organometallics in Synthesis*, 2^a ed., Wiley-VCH, 2002). Derivados organometálicos obtidos desta maneira podem ser, eles próprios, para uso em reações de acoplamento catalisadas com metal de transição com halogenetos ou triflatos aromáticos ou olefínicos, ou, se suficientemente reativos, podem ser reagidos diretamente com eletrófilos vantajosos, como, por exemplo, determinados halogenetos orgânicos, receptores de Michael, oxiranos, aziridinas, aldeídos, halogenetos de acila, ou nitrilas.

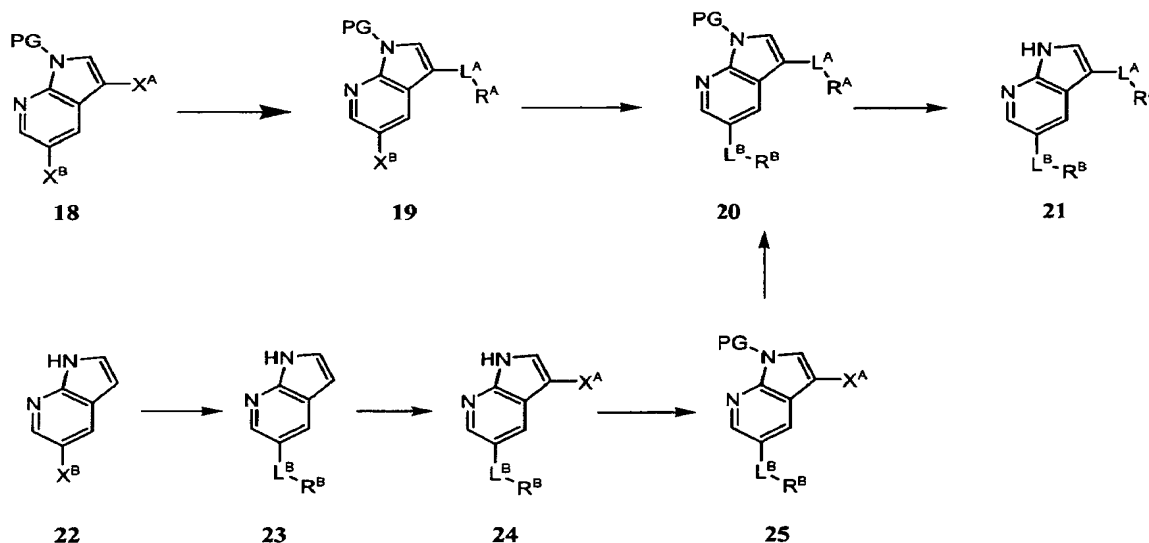
A funcionalização seletiva, seja na posição 3 ou 5 do anel pirrolo[3,4-b]piridina, pode requerer diferentes estratégias, dependendo da natureza das transformações usadas para introduzir funcionalidades em qualquer posição, particularmente a sequência de funcionalização em qualquer posição. Assim, pode ser vantajoso ou necessário realizar a funcionalização na posição 3 antes da funcionalização da posição 5 em alguns casos enquanto que a abordagem oposta pode ser necessária em outros casos, dependendo da natureza dos grupos específicos a serem introduzidos, dos métodos requeridos para realizar referidas transformações, ou a seletividade inerente dos métodos usados. Por exemplo, alguns reagentes, como por

exemplo, alguns ácidos borônicos ou seus ésteres que são elétron-deficientes (i.e. contêm um ou mais substituintes retiradores de elétron ou que representam derivados de determinados sistemas heterocíclicos) e/ou contêm um ou mais substituintes *orto* com relação à ligação boro-carbono podem
5 requerer o uso de catalisadores de paládio altamente ativos (como, por exemplo, aqueles mencionados em Vilar, R., Christman, U. *Angew. Chem.* (2005) 117, 370; Littke, A.F., Fu, G. - *Angew. Chem.* (2002) 114, 4350) e mais condições estridentes, como, por exemplo, temperaturas maiores e/ou tempos de reação mais longo. Referidas condições podem não ser condutivas
10 para se obter seletividades apreciáveis em reações de 5-bromo-3-iodo-1H-pirrolo[3,4-b]piridina. Conseqüentemente, nesses casos será vantajoso evitar, de uma forma global, questões de seletividade por meio da substituição seqüencial de bromo na 5-bromo-1H-pirrolo[3,4-b]piridina, iodatação na posição 3 e subsequente introdução do segundo substituinte na posição 3
15 usando os métodos detalhados acima. Explicando de uma forma geral, sempre que a substituição do átomo de halogênio em qualquer posição puder requerer condições que envolvem reagentes ou catalisadores altamente reativos em condições que geralmente não favorecem altos níveis de seletividade entre os dois átomos de halogênio presentes na 5-bromo-3-iodo-1H-pirrolo[3,4-
20 b]piridina será vantajoso recorrer a esta abordagem sequencial.

Assim, deve-se considerar que a proteção de grupos reativos em R^A e/ou R^B e também na estrutura de suporte de pirrolo[3,4-b]piridina, (p. ex., o próton na posição 1), com um grupo protetor vantajoso pode ser vantajosa ou necessária. Por exemplo, verificou-se que em algumas reações
25 de acoplamento cruzado, é vantajoso proteger o nitrogênio na posição 1 da estrutura de suporte da 1H-pirrolo[3,4-b]piridina por meio de introdução de, por exemplo, um grupo 4-toluoilsulfonila, tri-iso-propilsilila ou tetraidro-1H-piranila naquela posição. A introdução e remoção destes grupos protetores poderia ser realizada vantajosamente por meio de métodos bem conhecidos na

literatura química. Como o perceberá alguém com prática na arte, os compostos obtidos por meio de qualquer um dos métodos previamente indicados podem conter grupos funcionais, seja livres ou protegidos, que podem ser elaborados adicionalmente por meio de métodos geralmente bem conhecidos.

Esquema Exemplar 3



Uma descrição mais detalhada do uso de procedimentos de acoplamento cruzado na síntese dos compostos reivindicados nesta invenção é ilustrada no Esquema 3 acima: X^1 e X^2 são selecionados dentre, embora sem limitação, halogênio, ácido borônico ou éster, sal de trifluoroborato, organo-

10 magnésio, organo-zinco, ou organo-estanho. Com relação à introdução de radicais individuais L^1R^1 ou L^2R^2 , referidas transformações, como delineado acima, podem ser obtidas via metodologias convencionais de reticulação cruzada com halogênio.

15 Acoplamentos do brometo ou iodeto correspondente (X^A , $X^B=Br, I$) com reagentes vantajosos, como ácidos borônicos e boronatos, organoboranos, organoestanos, compostos de organo-zinco, compostos de organo-magnésio, olefinas ou alquinos terminais (quer adquiridos ou obtidos por meio de protocolos geralmente bem conhecidos) podem ser conseguidos

20 na presença de um catalisador de metal de transição vantajoso (p. ex., paládio

compostos). O acoplamento pode ser realizado opcionalmente na presença de ligantes, como, embora sem limitação, fosfinos, difosfinos, carbenos heterocíclicos de tipo Arduengo (cf. A.J.Arduengo III *et al* — *Organometallics* (1998) 17, 3375; A.J.Arduengo III *et al* — *J. Am. Chem. Soc.* (1994) 116, 4391) ou arsênios. Bases orgânicas ou inorgânicas (p. ex., aminas terciárias ou secundárias, carbonatos alcalinos, bicarbonatos, fluoretos ou fosfatos) e/ou outros aditivos bem conhecidos (p. ex., cloreto de lítio, halogenetos de cobre ou sais de prata) podem ser usados para realizar, auxiliar ou acelerar referidas transformações.

Estas reações de acoplamento cruzado podem ser realizadas em solventes apropriados, como THF, dioxano, dimetoxietano, diglime, diclorometano, dicloroetano, acetonitrila, DMF, N-metilpirrolidona, água, ou misturas dos mesmos a temperaturas compreendendo de 25°C a 200°C usando []. A temperatura pode ser mantida opcionalmente com aquecimento, aquecimento convencional ou irradiação com microondas. No caso da 3-iodo-5-bromo-1H-pirrolo[3,4-b]piridina, a substituição seletiva ou preferencial do substituinte de iodo sobre o substituinte de bromo é possível em condições geralmente menos estridentes, como temperatura mais baixa e menores tempo de reação usando um catalisador de metal de transição vantajoso. Funcionalizações seletivas dos compostos de di- ou oligo-halogênio por meio de transformações catalisadas com metal de transição possuem bons precedentes na literatura química: ver, por exemplo, Ji, J., *et al* - *Org Lett* (2003) 5, 4611; Bach, T. *et al* - *J Org Chem* (2002) 67, 5789, Adamczyk, M. *et.al* - *Tetrahedron* (2003) 59, 8129.

Esta metodologia pode ser estendida à incorporação de nucleófilos não à base de carbono (p. ex., alcoóis, tióis, aminas primárias ou secundárias) que podem conter opcionalmente grupos protetores vantajosos de alcoóis, tióis ou aminas. Exemplos de referidos grupos podem ser encontrados em Greene, T., *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª

ed., John Wiley & Sons, 1999. Métodos exemplares de referido utilização de nucleófilos não-carbono em reações de acoplamento cruzado relacionadas podem ser encontradas em Ley, S., *et al.*, *Angew. Chem.* (2003) 115, 5558; Wolfe, J., *et al.*, *Ace.Chem.Res.* (1998) 31, 805; Hartwig, *Ace. Chem. Res.* (1998) 31, 852; Navarro, O., *et al. J.Org.Chem.* (2004) 69, 3173, Ji, J., *et al., Org.Lett.* (2003) 5, 4611. A pessoa versada na arte reconhecerá que os compostos obtidos por meio de referidos métodos podem ser elaborados adicionalmente por meio de métodos geralmente bem conhecidos para se obter outros compostos da presente invenção.

Em alguns casos pode ser vantajoso obter acoplamentos cruzados para átomos de carbono ou não de carbono por meio de conversão, primeiramente, do derivado de halogênio respectivo ao derivado organometálico correspondente (p. ex., um ácido borônico ou éster, sal de trifluoroborato, organo-magnésio, organo-zinco ou organo-estanho composto). Referidos compostos são acessíveis por meio de substituição da porção halogeneto com um metal ou metalóide apropriado. Pode ser preciso proteger quaisquer grupos funcionais presentes (p. ex., o nitrogênio do anel na posição 1 da pirrolo[3,4-b]piridina), com um grupo protetor vantajoso ("PG", c.f. Greene, T., *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., John Wiley & Sons, 1999).

A introdução de referidos metais ou metalóides pode ser obtida por meio de métodos geralmente bem conhecidos, como metalação, usando metais ou uma reação de troca de metal-halogênio. Metais úteis para a metalação incluem metais alcalinos ou alcalino-terrosos ou formas ativadas de referidos metais. Reagentes vantajosos para uso em reações de troca de metal-halogênio incluem compostos de organo-lítio ou organo-magnésio (p. ex., n-butil-lítio, t-butil-lítio ou brometo ou cloreto de iso-propilmagnésio). Reações de transmetalção subsequentes do intermediário organometálico podem ser realizadas conforme necessário com um composto de metal reativo e solúvel

vantajoso, como cloreto de magnésio, brometo de magnésio, cloreto de tri-n-butyl-estanho, cloreto de trimetil-estanho, borato de trimetila, borato de trietila, borato de tri-iso-propila, triflato de zinco ou cloreto de zinco. A introdução de um éster de pinacol de ácido borônico pode ser realizada de maneira vantajosa reagindo-se o derivado de halogênio diretamente com bis(pinacolato)diboro na presença de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) e bases vantajosas (p. ex., acetato de potássio ou sódio) em solventes, como DMSO, DMF, DMA ou N-metilpirrolidona a temperaturas compreendendo de 80 a 160°C. É possível usar aquecimento convencional ou irradiação com microondas para manter a temperatura apropriada (para a literatura precedente de transformações similares, ver Ishiyama, T. *et al.* - *J. Org. Chem.* (1995) 60, 7508).

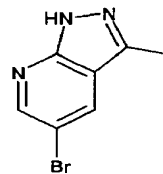
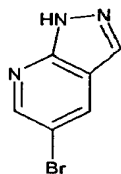
Métodos para a conversão do éster de pinacol de ácido borônico obtido por meio deste método a outros derivados de ácido borônico, como ácidos borônicos, boronatos, ou sais de trifluoroborato, são geralmente bem conhecidos. Como o perceberá a pessoa versada na arte, referidos derivados organometálicos podem ser usados em reações de acoplamento cruzada similares àquelas descritas acima no caso de derivados contendo halogênio de pirrolo[3,4-b]piridina. Referidos acoplamentos podem ser realizados usando parceiros de acoplamento apropriados, como halogenetos aromáticos, heteroaromáticos ou reagentes olefínicos, em condições idênticas ou evidentemente similares e/ou relacionadas com os métodos descritos acima.

Outros métodos podem usar a reatividade de derivados organometálicos gerados a partir de derivados de pirrolo[3,4-b]piridina contendo halogênio por meio de qualquer um dos métodos descritos acima. Por exemplo, derivados contendo metais alcalinos ou alcalino-terrosos (p. ex., compostos de organo-lítio, organo-magnésio ou organo-zinco) podem ser usados em acoplamentos diretos numa faixa de outros parceiros de

acoplamento eletrofílicos, como, por exemplo, olefinas ativadas (receptores de Michael), aldeídos, nitrilas, compostos nitro aromáticos, derivados de ácido carboxílico, oxiranos, aziridinas, dissulfetos orgânicos ou halogenetos orgânicos. Referidas transformações são geralmente bem conhecidas na arte (para reações com compostos nitro aromáticos, ver, por exemplo, Sapountzis, I., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124, 9390).

1H-Pirazolo[3,4-b]piridina

Um intermediário para a síntese de derivados de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina dissubstituída em 3,5 são 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina e 5-bromo-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. Os substituintes de iodo e/ou bromo em átomos de carbono aromáticos hibridados com sp^2 presentes nestes blocos construtivos oferecem numerosas possibilidades sintéticas para a funcionalização de qualquer posição. Existe uma grande variedade de referidos métodos sintéticos, e estes procedimentos são geralmente bem conhecidos e familiares para alguém com prática na arte e incluem, a título de exemplo e não de limitação: processos catalisados com metal de transição, mui notavelmente processos em que se usa catalisadores de paládio, ferro, níquel ou cobre, e também reações de troca de metal-halogênio, sendo que, mui notavelmente, referidos procedimentos introduzem lítio ou magnésio, e a subsequente reação do derivado organometálico transiente ou isolado com um eletrófilo de reatividade apropriada, seja diretamente ou via transmetalção, para o ajuste fino da reatividade da espécie organometálica.



Usando referidos métodos, a introdução de diferentes substituintes na posição 3 e 5 do núcleo de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina pode ser realizada introduzindo-se um substituinte selecionado na posição 5

partindo de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina e subsequente halogenação, especificamente iodatação, na posição 3 do núcleo de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina para permitir o uso dos métodos previamente indicados para introduzir outro substituinte de escol naquela posição. Alternativamente, alguns dos métodos indicados acima podem ser usados para funcionalizar a 5-bromo-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina na posição 3 deixando-se reagir seletivamente com o substituinte de iodo sobre o substituinte de bromo. É de conhecimento geral e familiar para alguém com prática na arte que uma variedade de catalisadores de paládio é conhecida e que estes são facilmente obteníveis ou acessáveis apresentando taxas de reação maiores com substituintes de iodo aromáticos, em comparação com substituintes de bromo aromáticos, e referidos catalisadores podem ser usados em condições apropriadas para realizar substituição seletiva do iodo.

5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina ou um derivado contendo um grupo protetor apropriado também pode ser funcionalizado na posição 3 via diversas reações eletrofílicas de substituição aromática que são de conhecimento geral e familiares para alguém com prática na arte, como a acilação de Friedel-Crafts.

Os substituintes introduzidos em qualquer posição na maneira indicada podem representar compostos completamente elaborados, como aqueles reivindicados nesta invenção, ou eles podem conter grupos funcionais, como por exemplo, e sem limitação, aminas, ácidos carboxílicos ou ésteres, nitrilas, olefinas ou halogênios, quer livres ou portando grupos protetores vantajosos, que, por sua vez, podem ser usados como matéria-prima em transformações sintéticas geralmente bem conhecidas para sintetizar compostos que são reivindicados nesta invenção.

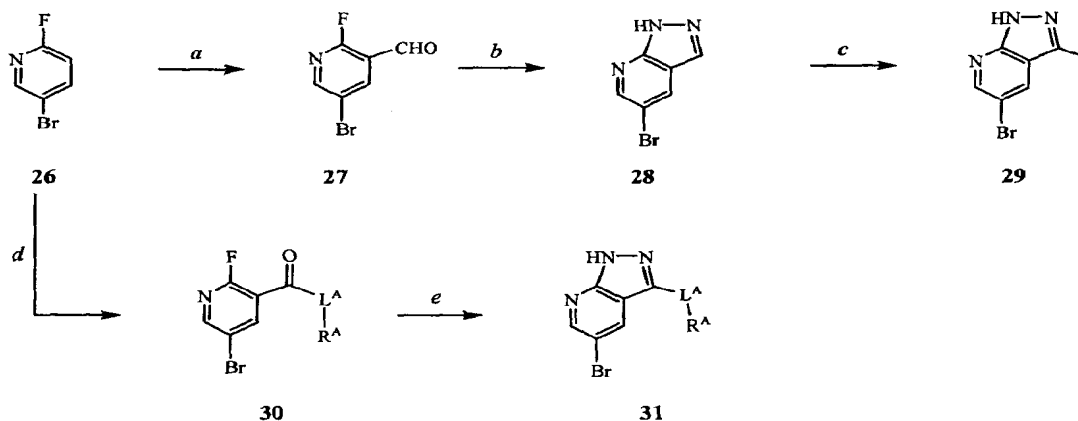
Derivados de pirazolo[3,4-b]piridina apropriadamente funcionalizados, particularmente 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina e 5-bromo-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, úteis na sintetização de compostos

da presente invenção podem ser preparados como delineado no Esquema 4 a partir de 5-bromo-2-fluoropiridina comercialmente obtenível. A 5-bromo-2-fluoropiridina pode ser funcionalizada seletivamente na posição 3 por meio da metalação seletiva e geralmente bem conhecida de 2-fluoropiridinas de uma maneira que se assemelha aos métodos gerais descritos por Schlosser, M., *Organometallics in Synthesis*, 2^a ed., Wiley-VCH, 2002; Clayden, J., *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, 2002; e Mongin *et al*, *Tetrahedron* (2001) 57, 4059-4090. Assim, a metalação pode ser realizada por meio de tratamento com uma base forte não-nucleofílica vantajosa (p. ex., lítio di-iso-propilamida ou 2,2,6,6-tertrametilpiperidida de lítio) em um solvente aprótico (p. ex., THF, hexanos, éter ou misturas dos mesmos) a baixa temperatura, tipicamente de —78°C ou abaixo.

O intermediário metalato não-purificado pode ser convertido ao correspondente 3-carbaldeído 2 por meio de tratamento com um reagente de formilação, como DMF, N-formil-N-metilanilina, N-formilmorfolina, N-formilpiperidina ou formiato de etila. A reação do carbaldeído com hidrazina ou um derivado de hidrazina vantajoso (p. ex., hidrazina-ter.-butilcarbazato, ou um sal inorgânico ou orgânico solúvel derivado de hidrazina, como cloridrato de hidrazina) seja diretamente ou após proteção do aldeído usando um grupo protetor apropriado (p. ex., acetal) proporcionará o acesso ao 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. A introdução de um grupo vantajoso na posição 3 para elaboração ulterior pode ser realizada via métodos geralmente bem conhecidos na arte, como uma substituição aromática eletrofílica (p. ex., bromatação ou iodatação). Assim, o iodeto 4 é acessível a partir de 3 por meio de tratamento com reagentes vantajosos, como N-iodossuccinimida, monocloreto de iodo ou iodo, em condições que facilitam referida transformação. Outros exemplos de funcionalização via substituição aromática eletrofílica são, a título de exemplo e não de limitação, acilação de FRIEDEL-CRAFTS usando halogenetos de acila funcionalizados, como, por

exemplo, cloreto de bromoacetila, cloreto de acrilóila ou cloreto de tricloroacetila na presença de tricloreto de alumínio em diclorometano à temperatura ambiente ou abaixo. Como o perceberá a pessoa versada na arte, os produtos de referidas reações podem ser usados como materiais de partida para a síntese de determinados compostos heterocíclicos.

Esquema Exemplar 4



Alternativamente, o intermediário metalado derivado da desprotonação de 5-bromo-2-fluoropiridina pode ser transmetalado em condições vantajosas para formar um reagente de organo-cuprato como ilustrado acima no Esquema Exemplar 4 (c.f. Lipshutz, B., *Organometallics in Synthesis*, 2^a ed., Wiley-VCH, 2002). A reação do cuprato gerado desta maneira com um halogeneto de acila fornece o acesso a cetonas com a estrutura geral 30, que pode ser ciclizada por meio de reação com hidrazina ou um sal inorgânico ou orgânico solúvel derivado da hidrazina (p. ex., cloridrato de hidrazina) dando as correspondentes 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridinas substituídas em 3 com a estrutura geral 31.

A Elaboração de halogenetos 28, 29 e 30 no Esquema Exemplar 4 pode ser facilmente realizada por meio de métodos geralmente bem conhecidos, como aqueles delineados no Esquema 5 abaixo. Por exemplo, é possível usar reações de acoplamento cruzado catalisadas com metal usando vários compostos de metal de transição (p. ex., compostos derivados de paládio, ferro ou níquel). Exemplos de referidas transformações

podem ser encontrados nas seguintes referências: Diederich, F., Stang, P.J. - *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; Beller, M., *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley-VCH, 1ª e 2ª eds., 1995, 2004;

5 Fuerstner, A., *et al.*, *J.Am.Chem.Soc.* (2002) 124, 13856; e Bolm, C, *et al.*, *Chem.Rev.* (2004) 104, 6217. Outros métodos úteis envolvem a conversão de um substituinte de bromo ou de iodo em um substituinte de metal ou metalóide (p. ex., composto de organo-boro, organo-lítio, organo-estanho, organo-silício, organo-zinco, organo-cobre ou organo-magnésio) usando-se

10 métodos geralmente bem conhecidos (p. ex., troca de metal halogênio e, conforme apropriado ou requerido, subsequente transmetalção usando compostos solúveis e reativos de boro, magnésio, zinco, estanho, silício ou cobre; para exemplos representativos de referida metodologia ver: Schlosser, M., *Organometallics in Synthesis*, 2ª ed., Wiley-VCH, 2002). Derivados

15 organometálicos obtidos desta maneira podem, eles próprios, ser úteis em reações de acoplamento catalisadas com metal de transição com triflatos ou halogenetos aromáticos ou olefínicos, ou, se suficientemente reativos, podem ser reagidos diretamente com eletrófilos apropriados, como, por exemplo, determinados halogenetos orgânicos, receptores de MICHAEL, oxiranos,

20 aziridinas, aldeídos, halogenetos de acila, ou nitrilas.

A funcionalização seletiva na posição 3 ou 5 pode exigir diferentes estratégias, dependendo da natureza das transformações usadas para introduzir funcionalidades em uma das posições, particularmente a sequência de funcionalização em qualquer das posições. Assim, pode ser

25 vantajoso ou necessário obter funcionalização na posição 3 antes da funcionalização da posição 5 em alguns casos, enquanto que a abordagem oposta pode ser necessária em outros casos, dependendo da natureza dos grupos específicos a serem introduzidos, dos métodos requeridos para realizar referidas transformações, ou da seletividade inerente dos métodos usados. Por

exemplo, alguns reagentes, como por exemplo, alguns ácidos borônicos ou seus ésteres que são elétron-deficientes (p. ex., contém um ou mais substituintes retiradores de elétron ou que representam derivados de determinados sistemas heterocíclicos) e/ou contém um ou mais substituintes

5 *orto* com relação à ligação boro-carbono podem exigir o uso de catalisadores de paládio altamente ativos (como aqueles indicados em Vilar, R., Christman, U. - *Angew. Chem.* (2005) 117, 370; Littke, A.F., Fu, G. - *Angew. Chem.* (2002) 114, 4350) e condições mais estridentes, como temperaturas mais elevadas e/ou tempos de reação mais longos. Referidas condições podem não

10 ser condutivas para se obter seletividades apreciáveis em reações de 5-bromo-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. Conseqüentemente, nesses casos, pode ser vantajoso evitar de uma maneira geral questões de seletividade por meio da substituição seqüencial do bromo na 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, iodatação na posição 3 e subsequente introdução do segundo substituinte na

15 posição 3 usando os métodos detalhados acima. De uma maneira geral, quando a substituição do átomo de halogênio em qualquer posição exige condições que envolvem reagentes ou catalisadores altamente reativos em condições que geralmente não favorecem níveis elevados de seletividade entre os dois átomos de halogênio presentes na 5-bromo-3-iodo-1H-

20 pirazolo[3,4-b]piridina, pode ser vantajoso recorrer a esta abordagem seqüencial.

Deve-se considerar também que a proteção de grupos reativos em L^A , L^B , R^A e/ou R^B e também como a estrutura de suporte da pirazolo[3,4-b]piridina, (p. ex., o próton na posição 1), com um grupo protetor apropriado

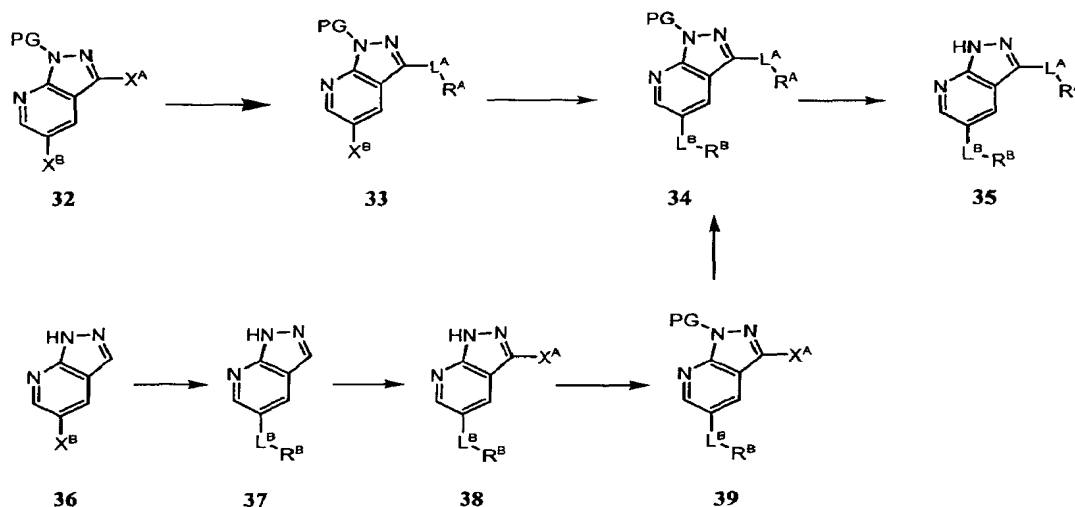
25 pode ser vantajosa ou requerida. Por exemplo, verificou-se que em algumas reações de acoplamento cruzado é vantajoso proteger o nitrogênio na posição 1 da estrutura de suporte da 1H-pirazolo[3,4-b]piridina por meio de introdução, ou de um grupo (2-trimetilsililetóxi)-metila ou (2-metóxi-etóxi)metila naquela posição. A introdução e a remoção destes grupos

protetores poderia ser realizada de maneira vantajosa por meio de métodos bem conhecidos na literatura química.

Os compostos obtidos por meio dos métodos previamente indicados podem conter grupos funcionais, seja livres ou protegidos, que podem ser elaborados adicionalmente por meio de métodos geralmente bem conhecidos.

Uma descrição mais detalhada do uso de procedimentos de acoplamento cruzado na síntese dos compostos reivindicados nesta invenção encontra-se ilustrada no Esquema 5: X^1 e X^2 são selecionados dentre, embora sem limitação, halogênio, ácido borônico ou éster, sal de trifluoroborato, organo-magnésio, organo-zinco, ou organo-estanho. Com relação à introdução de radicais individuais $-L^1-R^1$ ou $-L^2-R^2$, referidas transformações, como delinadas acima, podem ser obtidas via metodologias convencionais de reticulação cruzada com halogênio.

Esquema Exemplar 5



Acoplamento do correspondente brometo ou iodeto (X^1 , $X^2=Br, I$) com reagentes vantajosos, como ácidos borônicos e boronatos, organoboranos, organoestanos, compostos de organo-zinco, compostos de organo-magnésio, olefinas ou alquinos terminais (quer adquiridos ou obtidos via protocolos geralmente bem conhecidos) pode ser realizado na presença de

um catalisador de metal de transição vantajoso (p. ex., compostos de paládio). O acoplamento pode ser realizado opcionalmente na presença de ligantes, como fosfinos, difosfinos, arsinos ou carbenos heterocíclicos de tipo Arduengo. Bases orgânicas ou inorgânicas (p. ex., aminas terciárias ou secundárias, carbonatos alcalinos, bicarbonatos ou fosfato) e/ou outros aditivos bem conhecidos (p. ex., cloreto de lítio, halogenetos de cobre ou sais de prata) podem ser usadas para auxiliar ou acelerar referidas transformações.

Estas reações de acoplamento cruzado podem ser realizadas em solventes apropriados, como THF, dioxano, dimetoxietano, diglime, diclorometano, dicloroetano, acetonitrila, DMF, N-metilpirrolidona, água, ou misturas dos mesmos, a temperaturas compreendendo de 25°C a 200°C usando. A temperatura pode ser mantida opcionalmente com aquecimento, aquecimento convencional ou irradiação com microondas. No caso da 3-iodo-5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, a substituição seletiva ou preferencial do substituinte de iodo sobre o substituinte de bromo é possível em condições geralmente menos estridentes, como temperatura mais baixa e tempos de reação mais curtos usando um catalisador de metal de transição vantajoso. Funcionalizações seletivas de compostos de di- ou oligo-halogênio por meio de transformações catalisadas com metal de transição são bem precedidas na literatura química: ver, por exemplo, Ji, J., *et al. Org.Lett.* (2003) 5, 4611; Bach, T., *et al., J.Org.Chem.* (2002) 67, 5789, Adamczyk, M. *et al., Tetrahedron* (2003) 59, 8129.

Esta metodologia pode ser estendida à incorporação de nucleófilos não à base de carbono (p. ex., alcoóis, tióis, aminas primárias ou secundárias) que podem conter opcionalmente grupos protetores vantajosos de alcoóis, tióis ou aminas. Exemplos de referidos grupos podem ser encontrados em Greene, T., *et al., Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., John Wiley & Sons, 1999. Métodos exemplares de proteção encontram-se descritos em Ley, S., *et al., Angew.Chem.* (2003) 115, 5558; Wolfe, J., *et al.,*

Acc.Chem.Res. (1998) 31, 805; Hartwig, *Acc.Chem.Res.* (1998) 31, 852; Navarro, O., *et al.*, *J. Org.Chem.* (2004) 69, 3173, Ji, J., *et al.*, *Org.Lett.* (2003) 5, 4611. Os compostos obtidos por meio de referidos métodos podem ser elaborados adicionalmente por meio de métodos bem conhecidos para se obter outros compostos da presente invenção.

Em alguns casos pode ser vantajoso obter acoplamentos cruzados para átomos de carbono ou de não-carbono convertendo primeiramente o respectivo derivado de halogênio ao correspondente derivado organometálico (p. ex., um ácido borônico ou éster, sal de trifluoroborato, composto organo-magnésio, organo-zinco ou organo-estanho). Referidos compostos são acessáveis por meio de substituição da porção halogeneto por um metal ou metalóide apropriado. Quaisquer grupos funcionais presentes (p. ex., o nitrogênio do anel na posição 1 da pirazolo[3,4-b]piridina), podem precisar ser protegidos por um grupo protetor vantajoso ("PG"). Ver Greene, *et al.*, 1999.

A introdução de referidos metais ou metalóides pode ser obtida por meio de métodos geralmente bem conhecidos, como metalação, usando-se metais ou uma reação de troca de metal-halogênio. Metais úteis para a metalação incluem metais alcalinos ou alcalino-terrosos ou formas ativadas de referidos metais. Reagentes vantajosos para uso em reações de troca de metal-halogênio incluem compostos de organo-lítio ou organo-magnésio (p. ex., n-butil-lítio, t-butil-lítio ou brometo ou cloreto de iso-propilmagnésio). Reações de transmetalção subsequentes do intermediário organometálico podem ser realizadas conforme necessário com um composto de metal reativo e solúvel vantajoso, como cloreto de magnésio, brometo de magnésio, cloreto de tri-n-butil-estanho, cloreto de trimetil-estanho, borato de trimetila, borato de trietila, borato de tri-iso-propila, triflato de zinco ou cloreto de zinco. A introdução de um éster de pinacol de ácido borônico pode ser obtida vantajosamente por meio de reação do derivado de halogênio diretamente

com bis(pinacolato)diboro na presença de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) e bases vantajosas (p. ex., acetato de potássio ou de sódio) em solventes, como DMSO, DMF, DMA ou N-metilpirrolidona a temperaturas compreendendo de 80 a 160⁰C. É possível
5 usar aquecimento convencional ou irradiação com microondas para manter a temperatura apropriada (para a literatura precedente de transformações similares, ver Ishiyama, T., *et al.*, *J. Org. Chem.* (1995) 60, 7508).

Métodos para a conversão do éster de pinacol de ácido borônico obtido por meio deste método em outros derivados de ácido
10 borônico, como ácidos borônicos, boronatos, ou sais de trifluoroborato, também são geralmente conhecidos. Como o perceberá alguém com prática na arte, referidos derivados organometálicos podem ser usados em reações de acoplamento cruzado similares às aquelas descritas acima no caso de os derivados de pirazolo[3,4-b]piridina contendo halogênio. Referidos
15 acoplamentos podem ser realizados usando-se parceiros de acoplamento vantajosos, como halogenetos aromáticos, heteroaromáticos ou reagentes olefínicos em condições idênticas ou evidentemente similares e/ou relacionadas com os métodos descritos acima.

Outros métodos podem usar a reatividade de derivados
20 organometálicos gerados a partir de derivados de pirazolo[3,4-b]piridina contendo halogênio por meio de qualquer um dos métodos descritos acima. Por exemplo, derivados contendo metais alcalinos ou alcalino-terrosos (p. ex., organo-lítio, organo-magnésio ou organo-zinco compostos) podem ser empregados em acoplamentos diretos com uma faixa de outros parceiros de
25 acoplamento eletrofilicos, como por exemplo, olefinas ativadas (receptores de Michael), aldeídos, nitrilas, compostos nitro aromáticos, derivados de ácido carboxílico, oxiranos, aziridinas, dissulfetos orgânicos ou halogenetos orgânicos. Referidas transformações são geralmente bem conhecidas na arte (para reações com compostos nitro aromáticos, ver por exemplo Sapountzis,

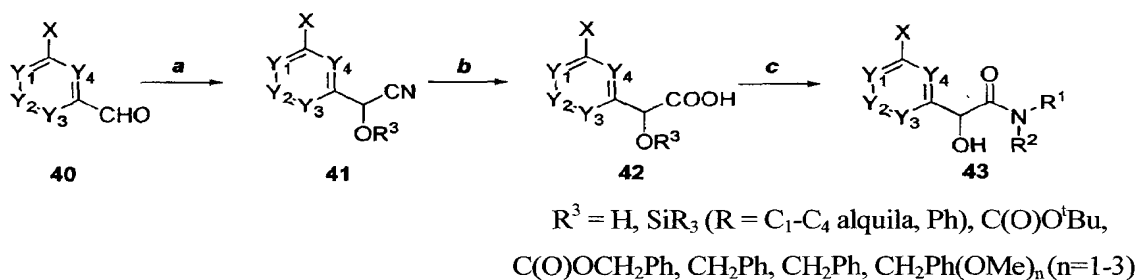
I., et al., *J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124, 9390).

Derivados de ácido alfa-hidróxi-arilacético

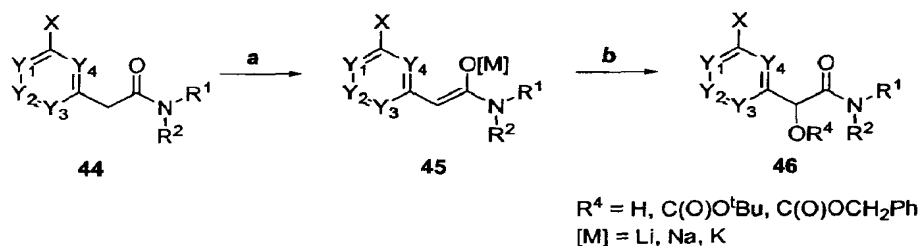
Existem numerosos métodos na literatura para a síntese de derivados de ácido α -hidróxi-arilacético, muitos dos quais foram estendidos ou podem ser estendidos para a síntese dos correspondentes ácidos α -hidróxi-heteroarilacéticos. Algumas das estratégias sintéticas mais gerais relativas à síntese de intermediários úteis na síntese de compostos reivindicados nesta invenção encontram-se resumidas no Esquema 6. A extensão de um carbono de um aril- ou heteraril-carbaldeído apropriadamente substituído é realizada via uma reação de Strecker (hidrocianação) ou sililcianação (a), hidrólise de amida (b) e subsequente formação de amida (c) (Via 1); formação de enolato (a) e subsequente oxidação (b) partindo de um derivado de ácido aril- ou heteraril-acético apropriadamente substituído (Via 2), ou uma extensão de um carbono de um éster de ácido aril- ou heteraril-carboxílico apropriadamente substituído por meio de adição nucleofílica de um carbânion gerado de uma cianometilamina adequadamente substituída e subsequente oxidação do β -cetonitrila resultante (Via 3).

Esquema Exemplar 6

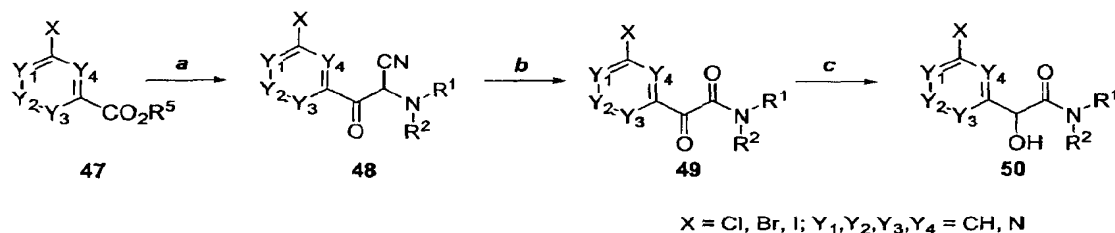
Via 1



Via 2



Via 3



R⁵ = alquila inferior

Derivados ou ácidos aril- ou heteroaril-acéticos apropriadamente substituídos dos mesmos podem ser, ou adquiridos ou podem ser preparados por meio de métodos conhecidos na literatura química. Por exemplo, halogenetos heterocíclicos suficientemente reativos podem ser convertidos diretamente aos correspondentes derivados de ácido aril- ou heteraril-acético via uma reação de substituição aromática nucleofílica usando nucleófilos vantajosos, como por exemplo, carbânions derivados de malonitrila, malonatos, acetamidas ou acetatos apropriadamente substituídos. Os derivados obtidos dessas maneiras podem ser usados diretamente em métodos descritos abaixo ou podem ser convertidos vantajosamente em referidos compostos por meio de métodos conhecidos e familiares para alguém com prática ordinária na arte, como hidrólise, esterificação, saponificação, formação de amida e descarboxilação de derivados de ácido malônico.

Outro método para se obter derivados de ácido aril- ou heteroaril-acético apropriadamente substituídos é a reação catalisada com paládio entre um halogeneto de arila e um nitrila de alfa-silila, como trimetilsililacetoneitrila, que é então convertido ao ácido ou amina correspondente como descrito acima (Hartwig *et al.* - *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 15824).

De forma análoga, ácidos aril- ou heteroaril-carboxílicos apropriadamente substituídos ou derivados dos mesmos, ou aril- ou heteraril-carbaldeídos apropriadamente substituídos podem ser, ou adquiridos ou

podem ser preparados por meio de métodos conhecidos na literatura química. Da forma mais conveniente, referidos compostos podem ser obtidos, seja via metalação direta de compostos heterocíclicos suficientemente ácidos, como por exemplo, derivados de pirimidinas, ou pirazinas, usando uma base

5 vantajosa, como por exemplo, lítio N,N-diisopropilamida ou lítio 2,2,6,6-tetrametilpiperidida (cf. J.Clayden- *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, 2002; A.Turck, N.Plé, F.Mongin, G.Queguiner - *Tetrahedron* (2001) 57,4489; F.Mongin, G.Queguiner - *Tetrahedron* (2001) 57,4059) e

10 subsequente reação com, ou dióxido de carbono para dar o ácido carboxílico correspondente, ou com um agente formilador, como, por exemplo DMF, N-formilmorfolina, formiato de etila ou N- formilpiperidina, para dar o carbaldeído correspondente.

Alternativamente, especificamente a partir de materiais de partida com acidez muito baixa, como derivados de fenila substituídos,

15 reações de troca de metal-halogênio de brometos ou iodetos apropriadamente substituídos usando compostos de organo-lítio ou organo-magnésio vantajosos, como, embora sem limitação, n-butil-lítio, t-butil-lítio ou brometo ou cloreto de iso-propila (p. ex., J.Clayden — *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, 2002; A.Boudier, L.O.Bromm, M.Lotz, P.Knochel-

20 *Angew. Chem. Int. Ed.* (2000) 39, 4414) proporcionarão intermediários metalados que podem ser usados da mesma maneira e subsequente reação com, ou dióxido de carbono dando o ácido carboxílico correspondente ou com um agente formilador vantajoso, como por exemplo, DMF, N-formilmorfolina, formiato de etila ou N-formilpiperidina, para dar o

25 carbaldeído correspondente.

Adicionalmente, a pessoa versada na arte perceberá que intermediários metalados obtidos de uma maneira descrita acima também podem ser reagidos com outros eletrófilos, como, embora sem limitação, cetonas, aldeídos, nitrilas, iminas, halogenetos orgânicos ativados, azidas

orgânicas, como azida de toluenossulfonila ou azida de 4-acetamidofenilsulfonila) ou dissulfetos para dar outros intermediários que são úteis, seja diretamente ou após modificações adicionais, como, por exemplo, redução ou hidrólise, na síntese de compostos reivindicados nesta invenção. A

5 pessoa versada na arte também perceberá que determinados grupos funcionais, incluindo em particular grupos protetores conhecidos de grupos amino e hidroxila, como alguns daqueles mencionados por Peter G. M. Wutts, Theodora W. Greene —*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a ed., Wiley-Interscience (2007), contidos nos compostos de heteroarila ou arila

10 substituída usados nos métodos descritos acima, podem ser úteis na direção da posição de metalação (metalação *orto* dirigida, ver por exemplo Snieckus - *Chem. Rev.* (1990) 90, 879.) e podem ser usados para influenciar vantajosamente a seletividade de referidas reações.

Perecebe-se facilmente que a reação de um reagente

15 organometálico obtido por meio de métodos similares ou idêntios àqueles descritos acima também podem ser reagidos com um carbaldeído de heteroarila ou arila apropriadamente substituído ou não-substituído para se obter intermediários úteis para a síntese de compostos reivindicados nesta invenção.

20 É de conhecimento geral na literatura química e facilmente aparente para alguém com prática na arte, que um ácido α -hidróxi-aril acético ou ácido α -hidróxi-heteroaril acético apropriadamente substituído ou derivados de qualquer das classes de compostos são materiais de partida úteis para a síntese de outros compostos reivindicados nesta invenção. Vários

25 métodos foram descritos na literatura química e são familiares para alguém com prática na arte, os quais permitem a ativação de um ácido α -hidróxi ou derivado do mesmo e subsequente substituição com um nucleófilo apropriado, como nucleófilos em que o átomo reagente é, por exemplo, enxofre, oxigênio ou nitrogênio. Exemplos de referidos nucleófilos são aminas, alcoóis e tióis.

Exemplos de métodos que permitem a ativação do grupo hidróxi em ácidos α -hidróxi ou derivados dos mesmos são a reação com anidridos ou cloretos de sulfonila, como por exemplo, cloreto de tolueno sulfonila, cloreto de metano sulfonila, anidrido metano sulfônico, anidrido trifluorometano sulfônico, na
5 presença de uma base apropriada, como por exemplo, piridina, 2,6-lutidina, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio ou hidreto de sódio, em solventes apróticos vantajosos, como por exemplo, piridina, DMF, THF, 1,4-dioxano, tolueno ou acetonitrila.

Outros métodos úteis para a síntese de referidos intermediários
10 úteis para a síntese de compostos reivindicados nesta invenção são outras reações familiares para alguém com prática na arte, como por exemplo, um dos vários métodos disponíveis para a introdução de um átomo de α -halogênio, particularmente a reação de um enolato derivado de um ácido aril ou heteroaril acético apropriadamente substituído ou um de seus derivados
15 com uma fonte de halogênio apropriada, como por exemplo, tetrabromometano, tetraiodometano, 1,2-diiodotetrafluoroetileno, 1,2-dibromotetrafluoroetileno, N-bromossuccinimida, N-iodossuccinimida ou iodo ou a reação de um ácido aril ou heteroaril acético apropriadamente substituído com bromo na presença de tribrometo de fósforo ou fósforo. Os
20 enolatos derivados de um ácido aril ou heteroaril acético apropriadamente substituído ou um de seus derivados que são úteis para referidas transformações podem ser obtidos por meio de métodos bem conhecidos na literatura química, como por exemplo, por meio de reação com uma base apropriada, como por exemplo, N,N-diisopropilamida de lítio ou 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de lítio. Como o perceberá alguém com prática na arte,
25 referidos enolatos podem ser facilmente convertidos a outros intermediários úteis para a síntese de compostos reivindicados nesta invenção, como por exemplo, por meio de reação com uma azida orgânica apropriada, como por exemplo, azida de 4-acetamidofenilsulfonila ou azida de 4-toluenossulfonila.

Também será facilmente perceptível para alguém com prática na arte que um ácido α -cetoaril acético ou ácido α -ceto-heteroaril acético apropriadamente substituído ou um derivado de qualquer uma destas classes de compostos é útil para a síntese de intermediários úteis para a síntese de outros compostos reivindicados nesta invenção. A título de exemplo, referidas reações incluem a adição de reagentes organometálicos, como reagentes de organo-magnésio ou organo-lítio, reações de olefinação, como por exemplo, a reação com íletos de trifenilfosfônio (reação de WITTIG) ou carbânions derivados de ésteres de ácido fosfônico apropriados (reação de Horner-Wadsworth-Emmons), reação com uma amina na presença de um agente redutor, como por exemplo, boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio (aminação redutiva). Intermediários obtidos por meio de qualquer um dos métodos descritos acima podem, eles próprios, ser elaborados adicionalmente a compostos úteis para a síntese de outros compostos úteis para a síntese de compostos reivindicados nesta invenção por meio de outros métodos bem conhecidos na literatura química e familiares para alguém com prática ordinária na arte.

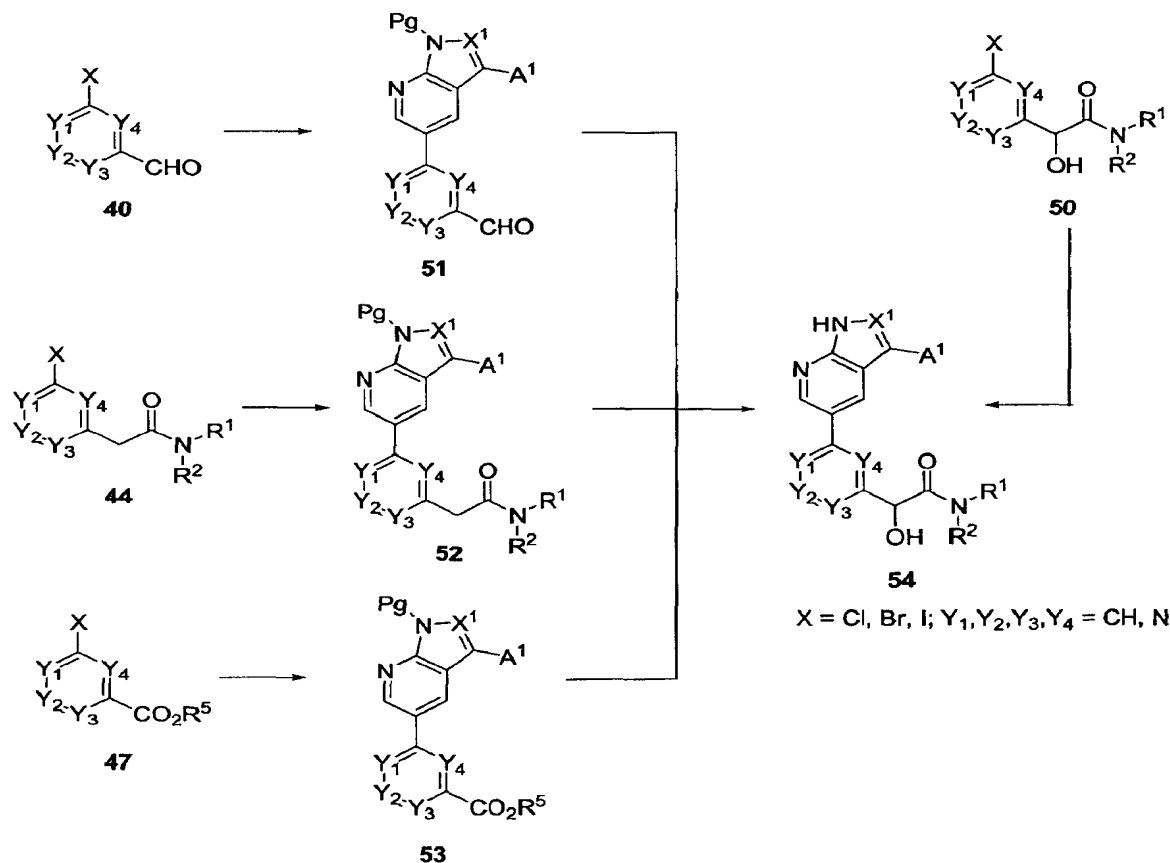
Os métodos descritos acima também poderiam ser usados na síntese de blocos construtivos contendo halogênio que podem ser usados na síntese de compostos reivindicados nesta invenção, por meio de métodos de acoplamento cruzados descritos aqui, com derivados de pirrolo[2,3-b]piridina- ou pirazolo[3,4-b]piridina apropriadamente substituídos descritos aqui. A sequência de referidos acoplamentos cruzados e a elaboração de um halogeneto de arila ou heteroarila apropriadamente substituído pode, ou seguir uma via linear, o que significa que o acoplamento cruzado de referido halogeneto aromático com um derivado de pirrolo[2,3-b]piridina- ou pirazolo[3,4-b]piridina apropriadamente funcionalizado precede a elaboração a compostos reivindicados nesta invenção ou pode seguir uma via convergente, em que a elaboração como delineada no Esquema 7

propriamente dito pode ser realizada antes do acoplamento cruzado de referidos halogenetos aromáticos ou heteroaromáticos com um derivado de pirrolo[2,3-b]piridina- ou pirazolo[3,4-b]piridina apropriadamente funcionalizado. Este conceito encontra-se descrito no Esquema 8. Uma pessoa versada na arte perceberá que qualquer intermediário estável na síntese de ácidos aril- ou heteroaril acéticos funcionalizados em α ou derivados dos mesmos que, como descrito acima, podem, eles próprios, ser úteis em referidas reações de acoplamento cruzado e ser elaborados adicionalmente a compostos reivindicados nesta invenção, especificamente ácido α -ceto-aril acético ou ácido α -ceto-heteroaril acético ou derivados dos mesmos. É perceptível que referidos métodos podem ser facilmente estendidos para um conjunto geral de derivados de arila ou heteroarila apropriadamente substituídos e opcionalmente protegidos que contêm substituintes ramificados em α , sendo que a síntese dos mesmos foi descrita acima, e que podem ser úteis para a síntese de compostos reivindicados nesta invenção.

Esquema Exemplar 7

Via Linear

Via Convergente



$\text{R}^5 = \text{alquila inferior}$

- Um subconjunto dos compostos reivindicados nesta invenção contém pelo menos um elemento de quiralidade, por exemplo, o centro quiral presente em ácidos α -hidroxiaril- ou α -hidroxi-heteroaril acético ou seus derivados. Existem numerosos métodos e que foram descritos na literatura química detalhando procedimentos que são úteis na separação ou na síntese seletiva de referidas moléculas. Estes incluem, por exemplo, métodos que se baseiam na separação física (p. ex., cristalização ou cromatografia usando fases estacionárias quirais), ou métodos que se baseiam em transformações estereosseletivas. Numerosos métodos biocatalíticos, ou seja, métodos que se baseiam, ou em catalisadores de enzimas isoladas ou em preparações das mesmas, ou métodos que usam incubações de células integrais foram

descritos para a preparação de enantiômeros simples de ácidos α -hidroxiaril- ou α -hidroxi-heteroaril acéticos ou seus derivados, com o que referidos métodos podem, ou levar à formação preferencial de um ou dois enantiômeros possíveis (métodos enantiosseletivos), transformação preferencial de um ou
5 ambos os enantiômeros presentes (resolução cinética), ou transformação preferencial de um ou de ambos os enantiômeros com interconversão concomitante de qualquer dos enantiômeros no outro (resolução cinética dinâmica). Diversas transformações puramente químicas também foram descritas na literatura química, levando à formação preferencial de qualquer
10 um dos dois possíveis enantiômeros. Referidos métodos incluem, embora sem limitação, variantes enantiosseletivas da reação de Strecker usando metal de transição quiral ou outros catalisadores vantajosos, ou redução enantiosseletiva de um ácido α -ceto-aril- ou α -ceto-heteroaril acético ou derivado do mesmo, ou por meio de um catalisador de metal de transição
15 vantajoso ou de reagente redutor quiral, como, reagentes de borano quiral incluindo isopinocanfeil-9-borabíciclo[3.3.1]nonano ou cloro di-isopinocanfeilborano. α -Hidroxiarila quiral ou ácido α -hidroxi-heteroaril acético ou derivados dos mesmos são intermediários úteis na síntese de outros compostos quirais acessíveis por meio de métodos descritos acima.
20 Adicionalmente a referidos métodos enantiosseletivos, conhece-se métodos diaestereosseletivos em que um elemento de quiralidade existente determina a seletividade para a formação preferencial de um epímero sobre o outro em reações que levam à formação de produtos diaestereoméricos, como o uso de amidas derivadas de aminas quirais e α -hidroxiarila quiral ou ácidos α -
25 hidroxi-heteroaril acéticos em transformações precedentes via um enolato de uma maneira similar aos métodos descritos acima. Referidas transformações também foram descritas para a síntese diaestereosseletiva de outras amidas de ácido aril- ou heteroaril acético substituídas em α contendo substituintes α diferentes de um grupo hidroxila ou aquelas ligadas via um átomo de

oxigênio.

Outros métodos úteis para a síntese de intermediários na síntese de compostos reivindicados nesta invenção incluem, por exemplo, uma epoxidação, diidroxilação, ou amino-hidroxilação de olefinas, que são
 5 acessíveis vantajosamente por meio de reações de olefinação bem conhecidas partindo de aldeídos heteroaromáticos ou aromáticos apropriadamente funcionalizados ou via transformações catalisadas com metal de transição de um halogeneto heteroaromático ou aromático correspondente ou sulfonato de trifluorometanona. Referidos métodos são familiares para uma pessoa prática
 10 na arte e encontram-se descritos na literatura química, incluindo suas variantes estereosseletivas.

Como descrito acima, a síntese de compostos reivindicados nesta invenção por meio de métodos detalhados acima, pode prosseguir de uma maneira linear ou convergente. Por razões de simplicidade e não de
 15 limitação, os métodos descritos acima podem ser ilustrados subsequentemente para qualquer das estratégias. Aqueles versados na arte perceberão que qualquer destes métodos pode ser facilmente estendido à outra estratégia respectiva, usando-se intermediários que podem ser sintetizados por meio de métodos descritos nesta invenção.

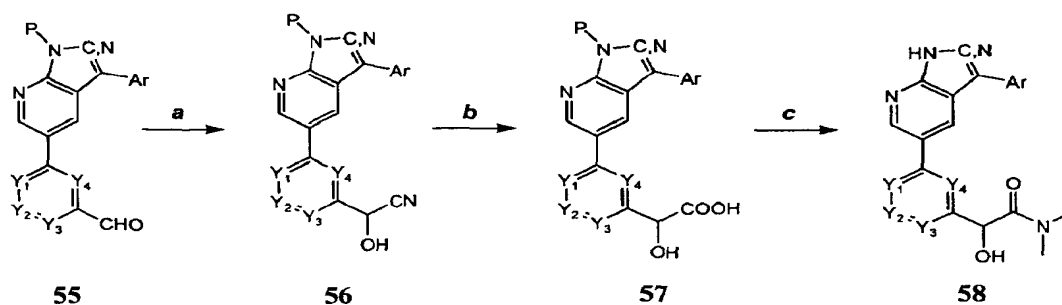
20 As sínteses de análogos de amida mandélica e alfa-hidroxiamidas de heteroarila na presente invenção são descritos nos esquemas abaixo. No Esquema 8 ($Y_1Y_4=C$ ou N), um aldeído apropriadamente substituído é convertido a uma cianoidrina usando-se condições conhecidas, como, embora sem limitação, cianeto de trimetilsilila, cianeto de t-
 25 butildimetilsilila ou cianeto de t-butildifenilsilila e um catalisador apropriado, como um ácido de LEWIS, como por exemplo, ZnI_2 ou KCN em um solvente aprótico, como, por exemplo DCM, com ou sem um aditivo, como

18-coroa-6 ou dicicloexil-18-coroa-6 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 979) (etapa a). A nitrila obtida desta maneira pode ser convertido

ao ácido correspondente usando-se um ácido, como por exemplo, ácido clorídrico concentrado (etapa b). A formação de amida é obtida usando-se condições bem conhecidas na literatura química e familiares para alguém com prática ordinária na arte, como por exemplo, reação com HATU, HBTU, DCC, CDI ou EDCI na presença de uma base, como por exemplo, trietil amina, diisopropil etil amina ou piridina e uma amina desejada em um solvente aprótico, como DCM, DMF, THF, NMP, DMA, ACN ou misturas dos mesmos. Alternativamente, a amida pode ser acessível por meio de aminólise de um anidrido misto, formado em uma reação entre o ácido e um halogeneto ácido obstruído ou halogeneto de carbamoíla, como por exemplo, cloreto de pivaloíla, cloreto de isopropilcarbonila ou clorofórmioiato de isobutila na presença de uma base apropriada, como por exemplo, trietil amina, diisopropil etil amina ou piridina em THF ou DCM (etapa c). O composto final é desprotegido na etapa final de acordo com protocolos padrão da literatura, como por exemplo, aqueles referidos e mencionados por Peter G.M. Wutts, Theodora W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a. ed., Wiley-Interscience (2007).

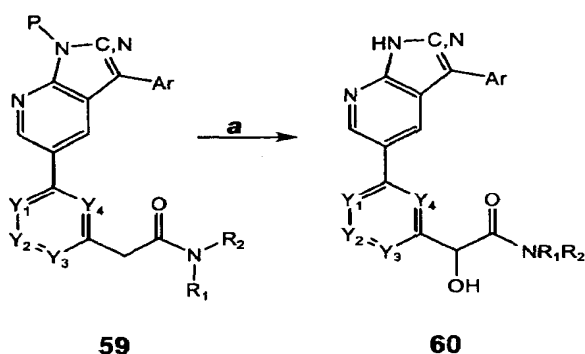
Alternativamente, um aldeído funcionalizado vantajosamente pode ser convertido diretamente e estereosseletivamente, à α -hidróxi amida correspondente, usando-se condições descritas por Denmark *et al.* em *Am. Chem. Soc.*, 2003, 7825, sendo que um isonitrila é reagido com o aldeído na presença de uma base de Lewis quiral (reação de tipo PASSERINI enantiosseletiva).

Esquema Exemplar 8



Uma via adicional para a desejada alfa-hidróxi amida é por meio de alfa-hidroxilação do enolato de um metileno ativado (i.e. cianometila, acetila) (Esquema Exemplar 9, etapa a abaixo). Esta transformação pode ser realizada com reagentes oxidantes como, embora sem limitação, oxigênio molecular, peróxido de molibdênio- piridina-hexametilfosforamida (MoOPH), ácido 3-cloroperbenzóico (condições de RUBOTTOM), peróxido de hidrogênio de t-butila, ou 2-sulfonil oxaziridinas, como, por exemplo (R)- ou (Λ)-canforsulfoniloxaziridina (*J. Org. Chem.*, 1984, 3241) e base, como, por exemplo LiHMDS, NaH, KHMDS, NaHMDS, ou LDA em um solvente aprótico vantajoso (etapa b). Alternativamente, uma amida acética ou éster pode ser convertido ao intermediário diazo e oxidada à hidróxi amida ou éster como descrito por Ma, *et al.* em *Tetrahedron Letters*, 2005, 3927. Muitos ácidos fenil ou heteroaril acéticos podem ser adquiridos ou eles podem ser preparados por meio de uma reação catalisada com paládio (ie. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) entre um halogeneto de arila e um nitrila de alfa-silila que é então convertido à amida como descrito acima (Hartwig *et al.* - *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 15824). O composto final é desprotegido na etapa final de acordo com protocolos padrão da literatura, como por exemplo, aqueles referidos e mencionados por Peter G.M. Wutts, Theodora W. Greene — *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a ed., Wiley-Interscience (2007).

Esquema Exemplar 9

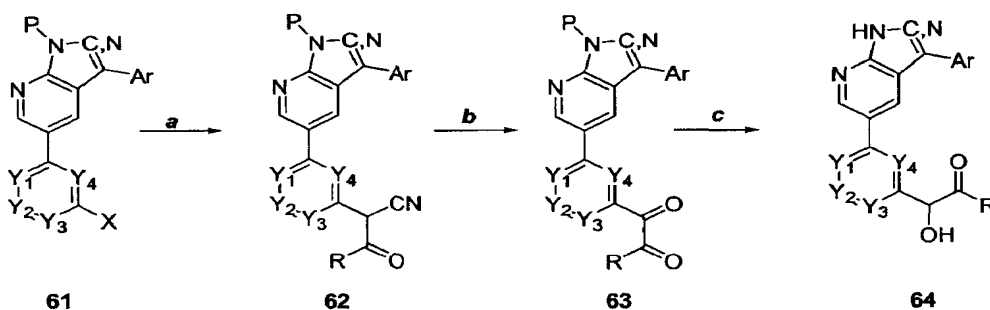


Outro método alternativo para a preparação de α -hidróxi amidas usa a redução de uma α -cetoamida apropriadamente funcionalizada.

Um método útil para se obter referidas α -cetoamidas é uma α -arilação catalisada com paládio de um nitrila, seguida de oxidação da nitrila a uma cetona. Por exemplo, a arilação de cianoacetato de etila por ArX (X=halogeneto) pode ser obtida como descrito por You e Verkade em *J. Org. Chem.*, 2003, 8003, usando-se um catalisador, como, embora sem limitação, aqueles gerados *in situ* a partir de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou $[\text{Pd}(\text{alila})\text{Cl}]_2$, um triaminofosfino, t-butóxido e tolueno (Esquema Exemplar 10, abaixo). Alternativamente, uma alfa-cianoamida de heteroarila é facilmente preparada a partir da substituição aromática nucleofílica de um halogeneto de heteroarila apropriadamente substituído (X = halogeneto) por meio de um grupo metileno ativo, como, embora sem limitação, cianoacetato de etila ou amido (*Tetrahedron letters*, 2005, 3587; *J. Org. Chem.*, 2005, 10186; *J. Heterocyclic Chem.*, 1994, 261). O ânion de cianoacetato de etila ou amido é gerado mediante desprotonação do metileno pela base, como por exemplo, NaH, KHMDS, ou LDA em um solvente aprótico polar, como, embora sem limitação, THF, NMP, DMA ou DMF. A oxidação da nitrila por agentes oxidantes, como, embora sem limitação, ácido peracético, ácido 3-cloroperbenzóico, peroxossulfato de potássio ou alvejante proporciona facilmente a cetona (etapa b). Outra via adicional para uma cetoamida inclui a substituição de um éster de heteroarila (X=CO₂R) por meio de um ânion dialquilaminoacetonitrila seguido de oxidação simples por meio de alvejante, como descrito por Yang, *et al.* em *Org.Lett.* 2002, 1103-1105. Cetoésteres também podem ser sintetizados de acordo com um método descrito por Thasana *et al.* (*Tetrahedron Letters*, 2003, 1019-1021) (X=CHO) por meio da formação de um éster de carbonato de aril cianoidrina seguido de rearranjo mediante tratamento com LDA. Finalmente, Li e Wu descrevem a preparação de α -cetoácidos a partir de alquinos terminais (X = CCH) por meio de uma sequência de bromatação-oxidação (*Tetrahedron Letters*, 2002, 2427-2430). Uma vez obtida, a cetoamida é reduzida à hidróxi amida por hidretos, como,

embora sem limitação, NaBH_4 , $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$, ou reagentes de borano quiral, como, por exemplo, incluindo isopinocanfeil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano ou cloro di-iso-pinocanfeilborano (etapa c). O composto final é desprotegido na etapa final de acordo com protocolos padrão de literatura, como por exemplo, aqueles referidos e mencionados por Peter G.M. Wutts, Theodora W. Greene - *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a. Ed., Wiley-Interscience (2007).

Esquema Exemplar 10



Grupos protetores

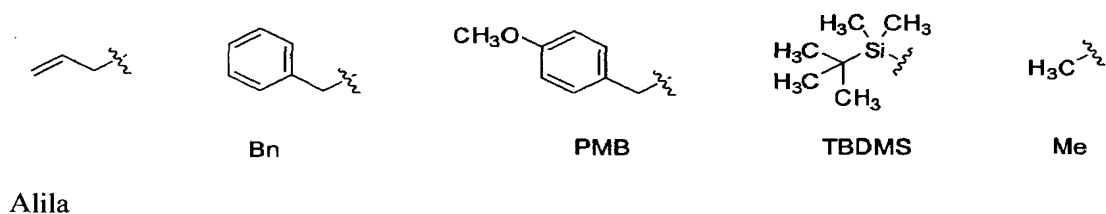
O termo "grupo protetor" refere-se a porções químicas que bloqueiam algumas ou todas as porções reativas de um composto e previnem que referidas porções participem em reações químicas até que o grupo protetor seja removido, por exemplo, aquelas porções listadas e descritas por T.W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed. John Wiley & Sons (1999). Pode ser vantajoso, onde se emprega diferentes grupos protetores, que cada grupo protetor (diferente) seja removível com um meio diferente. Grupos protetores que são clivados em condições de reação totalmente distintas permitem a remoção diferencial de referidos grupos protetores. Por exemplo, grupos protetores podem ser removidos com ácido, base e lise om hidrogênio. Grupos, como tritila, dimetoxitritila, acetal e t-butildimetilsilila apresentam labilidade para ácido e podem ser usados para proteger porções reativas carbóxi e hidróxi na presença de grupos amino protegidos com grupos Cbz, que são removíveis por meio de hidrogenólise, e grupos Fmoc, que apresentam labilidade para base. Porções reativas com hidróxi e ácido carboxílico podem ser bloqueadas com grupos com labilidade

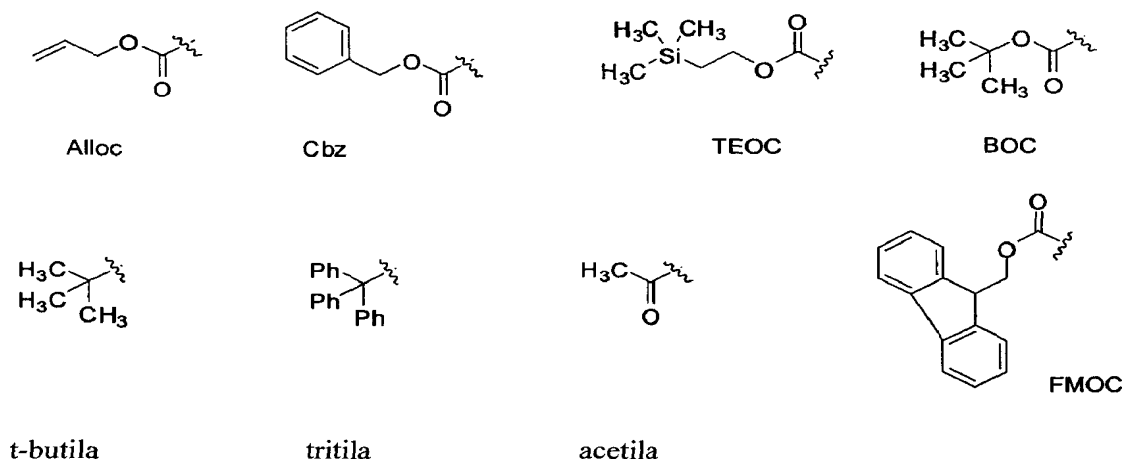
para base, como, sem limitação, metila, etila, e acetila na presença de aminas bloqueadas com grupos com labilidade para ácido, como carbamato de t-butila ou com carbamatos que são estáveis a ácidos e também a bases, mas hidroliticamente removíveis.

5 Porções reativas para hidróxi e ácido carboxílico também podem ser grupos protetores removíveis hidroliticamente, como o grupo benzila, enquanto que grupos amina capazes de ligação de hidrogênio com ácidos podem ser bloqueados com grupos com labilidade para base, como Fmoc. Porções reativas para ácido carboxílico podem ser bloqueadas com
10 grupos protetores removíveis oxidativamente, como 2,4-dimetoxibenzila, enquanto que grupos amino coexistentes podem ser bloqueados com carbamatos de silila com labilidade para fluoreto com labilidade para fluoreto.

Grupos bloqueadores de alila são úteis na presença de grupos protetores de ácido e base porque os primeiros são estáveis e podem ser
15 removidos subsequentemente por meio de catalisadores de metal ou pi-ácido. Por exemplo, um ácido carboxílico bloqueado para alila pode ser desprotegido com uma reação catalisada com paládio(0) na presença de t-butil carbamato com labilidade para ácido ou grupos acetato de amina com labilidade para base. Outra forma adicional de grupo protetor é uma resina à
20 qual um composto ou intermediário pode ser ligado. Desde que o resíduo seja ligado à resina, aquele grupo funcional é bloqueado e não pode reagir. Uma vez liberado da resina, o grupo funcional é disponível para reagir.

Grupos protetores/bloqueadores típicos são conhecidos na arte e incluem, embora sem limitação as seguintes porções:





Métodos de inibir quinases

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona métodos de modular a atividade proteína quinase usando os moduladores de quinase descritos aqui. O termo "atividade moduladora de quinase", como usado aqui, significa que a atividade da proteína quinase é aumentada ou diminuída quando contactada com um modulador de quinase aqui descrito, relativamente à atividade na ausência do modulador de quinase. Portanto, a presente invenção proporciona um método de modular a atividade de proteína quinase por meio de contato da proteína quinase com um modualdor de quinase como descrito aqui. Em algumas concretizações, o modulador de quinase aqui descrito inibe a atividade de quinase. O termo "inibir", como usado aqui com referência à atividade de quinase, significa que a atividade de quinase é diminuída quando contactada com um modulador de quinase aqui descrito, relativamente à atividade na ausência do modulador de quinase. Portanto, a presente invenção proporciona adicionalmente um método de inibir a atividade de proteína quinase por meio de contato da proteína quinase com um modulador de quinase aqui descrito.

Em determinadas concretizações, a proteína quinase é uma proteína tirosina quinase. Uma proteína tirosina quinase, como usado aqui, refere-se a uma enzima que catalisa a fosforilação de radicais tirosina em proteínas com um doador de fosfato (p. ex., um doador de fosfato de nucleotídeo, como ATP). Proteínas tirosina quinase incluem, por exemplo,

Abelson tirosina quinases ("Abl") (p. ex., c-Abl e v-Abl), receptor Ron
 tirosina quinases ("RON"), receptor MET tirosina quinases ("MET"), tirosina
 quinases similares a Fms ("FLT") (p. ex., FLT3), tirosina quinases da família
 src (p. ex., lyn, CSK), e quinase 4 ativada com p21 ("PAK"), FLT3, aurora
 5 quinases, tirosina quinases de B-linfóide ("Blk"), quinases dependentes de
 ciclina ("CDK") (p. ex., CDK1 e CDK5), proteínas tirosina quinase
 relacionadas com a família src (p. ex., Fyn quinase), glicogênio sintase
 quinases ("GSK") (p. ex., GSK3 α and GSK3 β), proteínas tirosina quinase de
 linfócitos ("Lck"), quinases ribossômicas S6 (p. ex., Rsk1, Rsk2, e Rsk3),
 10 tirosina quinases de esperma (p. ex., Yes), e subtipos e homólogos dos
 mesmos apresentando atividade de tirosina quinase. Em determinadas
 concretizações, a proteína tirosina quinase é Abl, RON, MET, PAK, ou
 FLT3. Em outras concretizações, a proteína tirosina quinase é um membro
 da família FLT3 ou Abl.

15 Em outra concretização, a quinase é uma quinase mutante,
 como uma Bcr-Abl quinase mutante, FLT3 quinase ou aurora quinases. Bcr-
 Abl quinases mutantes úteis incluem aquelas apresentando pelo menos uma
 das mutações clinicamente isoladas a seguir: M244V, L248V, G250E,
 G250A, Q252H, Q252R, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L,
 20 T315I, T315N, T315A, F317V, F317L, M343T, M351T, E355G, F359A,
 F359V, V379I, F382L, L387M, H396P, H396R, S417Y, E459K e F486S. Em
 algumas concretizações, a Abl quinase mutante tem uma mutação T315I. O
 sistema de numeração que indica a posição da mutação de aminoácido acima
 é a bem conhecida numeração ABL de tipo selvagem de acordo com éxon
 25 ABL Ia. Ver Deininger, M., *et al.*, *Blood* 105(7), 2640 (2005). O sistema de
 numeração é reproduzido na Figura 1. Em algumas concretizações, a quinase
 mutante Bcr-Abl inclui pelo menos uma das mutações listadas acima e
 apresenta pelo menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, ou
 100 % de identidade de sequência com a sequência da Figura 1. Em algumas

concretizações, a quinase Bcr-Abl mutante inclui pelo menos uma das mutações listadas acima, apresenta uma identidade de sequência com a Figura 1 como discutido acima, e inclui pelo menos 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, ou 1100 aminoácidos.

Em algumas concretizações, a quinase é selecionada dentre Abelson tirosina quinase, receptor Ron tirosina quinase, receptor Met tirosina quinase, tirosina quinase-3 similar a Fms, Aurora quinases, quinase-4 ativada com p21, e quinase-1 dependente de 3-fosfonoisotídeo. Em algumas concretizações, os compostos aqui descritos são contactados com a quinase.

Em algumas concretizações, a quinase é homóloga a uma quinase conhecida (também referida aqui como uma "quinase homóloga"). Compostos e composições úteis para inibir a atividade biológica de quinases homólogas podem ser selecionados inicialmente, por exemplo, em ensaios de ligação. Enzimas homólogas compreendem uma sequência de aminoácidos com o mesmo comprimento que é pelo menos 50 %, pelo menos 60 %, pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, ou pelo menos 90 % idêntico ao da sequência de aminoácidos de quinase conhecida de comprimento pleno, ou 70 %, 80 %, ou 90 % de homologia com os domínios ativos de quinase conhecidos. A homologia pode ser determinada usando, por exemplo, uma pesquisa PSI BLAST, como, embora sem limitação, aquela descrita por Altschul, *et al.*, *Nuc. Acids Rec.* 25:3389-3402 (1997). Em determinadas concretizações, pelo menos 50 %, ou pelo menos 70 % da sequência é alinhada nesta análise. Outras ferramentas para realizar o alinhamento incluem, por exemplo, DbClustal e ESPript, que podem ser usados para gerar a versão PostScript do alinhamento. Ver Thompson *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 28:2919-26, 2000; Gouet, *et al.*, *Bioinformatics*, 15:305-08 (1999). Homólogos podem apresentar, por exemplo, um valor E de BLAST de 1×10^{-6} sobre pelo menos 100 aminoácidos (Altschul *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-402 (1997))

com FLT3, Ab1, ou outra quinase conhecida, ou qualquer domínio funcional de FLT3, Ab1, ou outra quinase conhecida.

A homologia também pode ser determinada comparando-se o bolso de ligação de sítio ativo da enzima com os bolsos de ligação de sítio ativo de uma quinase conhecida. Por exemplo, em enzimas homólogas, pelo menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, ou 90 % dos aminoácidos da molécula ou homólogo apresentam coordenadas estruturais de aminoácidos de um domínio que são comparáveis em tamanho com o domínio de quinase que apresentam um desvio da raiz quadrada média dos átomos de carbono alfa de até cerca de 1,5 Å, cerca de 1,25 Å, cerca de 1 Å, cerca de 0,5 Å, cerca de 0,5 Å, e ou cerca de 0,25 Å.

Os compostos e composições da presente invenção são úteis para inibir a atividade de quinase e também para inibir outras enzimas que ligam ATP. Assim, eles são úteis para o tratamento de doenças e distúrbios que podem ser aliviadas inibindo-se referida atividade de enzima de ligação de ATP. Métodos de determinar referidas enzimas de ligação de ATP incluem aquelas conhecidas por aqueles com prática na arte, aquelas aqui discutidas com relação à seleção de enzimas homólogas, e com o uso do banco de dados PROSITE, em que é possível identificar enzimas contendo assinaturas, padrões de sequência, unidades repetitivas, ou perfis de famílias de proteínas ou domínios.

Os compostos da presente invenção, e seus derivados, também podem ser usados como agentes de ligação de quinase. Como agentes de ligação, referidos compostos e derivados podem ser ligados a uma resina estável como um substrato ligado para aplicações de cromatografia por afinidade. Os compostos desta invenção, e seus derivados, também podem ser modificados (p. ex., rádio-marcados ou marcados por afinidade, etc.) para se utilizar os mesmo na investigação da caracterização de enzimas ou polipeptídeos, de sua estrutura, e/ou função.

Em uma concretização exemplar, o modulador de quinase aqui descrito é um inibidor de quinase. Em algumas concretizações, o inibidor de quinase apresenta uma IC_{50} ou constante de inibição (K_i) de 10 picomolar a 1 micromolar. Em outra concretização, o inibidor de quinase apresenta uma IC_{50} ou constante de inibição (K_i) de 10 a 500 micromolar. Em outra concretização, o inibidor de quinase apresenta uma IC_{50} ou K_i de 1 a 10 micromolar. Em outra concretização, o inibidor de quinase apresenta uma IC_{50} ou K_i de 0,5 a 1 micromolar. Em outra concretização, o inibidor de quinase apresenta uma IC_{50} ou K_i de 10 a 500 nanomolar. Em outra concretização, o inibidor de quinase apresenta uma IC_{50} ou K_i de 1 a 10 nanomolar. Em outra concretização, o inibidor de quinase apresenta uma IC_{50} ou K_i de 50 picomolar a 1 nanomolar.

Métodos de Tratamento

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona métodos de tratar uma doença mediada por atividade de quinase (distúrbio ou doença medida com quinase) em um indivíduo (p. ex., mamíferos, como humanos) que necessita de tratamento do tipo referido. Por doenças "mediadas com quinase" ou "associada com quinase" compreende-se doenças em que a doença ou sintoma pode ser aliviado por meio de inibição da atividade de quinase (p. ex., em que a quinase está envolvida na sinalização, mediação, modulação, ou regulação do processo de doença). Por "doenças" compreende-se doenças, ou sintomas de doenças. O método inclui administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um modulador de quinase como descrito aqui.

Exemplos de doenças associadas com quinase incluem câncer (p. ex., leucemia, tumores, e metástases), alergia, asma, obesidade, inflamação (p. ex., doenças inflamatórias, como doença inflamatória das vias aéreas), distúrbios hematológicas, doença obstrutiva das vias aéreas, asma, doenças autoimunes, doença metabólicas, infecção (p. ex., bacteriana, viral, de levedura, fúngica), doenças do SNC, tumores cerebrais, doenças neurais

degenerativas, doenças cardiovasculares, e doenças associadas com angiogênese, neovascularização, e vasculogênese. Em uma concretização exemplar, os compostos são úteis para tratar câncer, incluindo leucemia, e outras doenças ou distúrbios envolvendo proliferação anormal de células, como distúrbios mieloproliferativos. Em algumas concretizações, os compostos aqui descritos são administrados ao indivíduo.

Exemplos mais específicos de cânceres tratados com os compostos da presente invenção incluem câncer de mama, câncer do pulmão, melanoma, câncer colorretal, câncer da bexiga, câncer ovariano, câncer da próstata, câncer renal, câncer das células escamosas, glioblastoma, câncer pancreático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiplo, e leucemia (p. ex., mielóide, mielóide crônico, linfoblástico agudo, linfoblástico crônico, de Hodgkins, e outras leucemias e cânceres hematológicos).

Outros exemplos específicos de doenças ou distúrbios para as quais tratamento com os compostos ou composições da invenção é útil para tratamento ou prevenção incluem, embora sem limitação, rejeição de transplante (por exemplo, rim, fígado, coração, pulmão, células ilhotas, pâncreas, medula óssea, cornea, intestino delgado, enxertos alogênicos de pele ou enxertos exógenos e outros transplantes), doença do enxerto versus hospedeiro, osteoartrite, artrite reumatóide, esclerose múltipla, diabetes, retinopatia diabética, doença do intestino inflamatório (por exemplo, doença de Crohn's, colite ulcerativa, e outras doenças do intestino), doença renal, caquexia, choque séptico, lúpus, miastenia grave, psoríase, dermatite, eczema, seborréia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson's, proteção de células-tronco durante a quimioterapia, seleção *ex vivo* ou purga *ex vivo* para transplante de medula óssea autóloga ou alogênica, doença ocular, retinopatias (por exemplo, degeneração macular, retinopatia diabética, e outras retinopatias), doença da córnea, glaucoma, infecções (por exemplo bacteriana, viral, ou fúngica), doença do coração, incluindo, embora sem

limitação, restenose.

Ensaio

Os compostos da presente invenção podem ser facilmente analisados para determinar sua capacidade de modular proteína quinases, ligar
5 proteína quinases, e/ou prevenir crescimento ou proliferação celular. Alguns exemplos de ensaios úteis são apresentados abaixo.

Inibição de quinase e ensaios de ligação

A inibição de várias quinases é medida por meio de métodos conhecidos por aqueles com prática ordinária na arte, como os vários métodos
10 apresentados aqui, e aqueles discutidos na publicação Upstate KinaseProfiler Assay Protocols junho de 2003.

Por exemplo, onde se realiza ensaios *in vitro*, a quinase é tipicamente diluída à concentração apropriada para formar uma solução de quinase. Um substrato de quinase e doador de fosfato, como ATP, é
15 adicionado à solução de quinase. A quinase é deixada transferir um fosfato para o substrato de quinase para formar um substrato fosforilado. A formação de um substrato fosforilado pode ser detectada diretamente por qualquer meio apropriado, como radioatividade (p. ex., [γ -³²P-ATP]), ou o uso de anticorpos secundários detectáveis (p. ex., ELISA). Alternativamente, a formação de um
20 substrato fosforilado pode ser detectada usando-se qualquer técnica apropriada, como a detecção da concentração de ATP (p. ex., sistema de ensaio Kinase-Glo® (Promega)). Inibidores de quinase são identificados mediante a detecção da formação de um substrato fosforilado na presença e na ausência de um composto de teste (ver seção de Exemplos abaixo).

25 A capacidade do composto em inibir uma quinase em uma célula também pode ser analisada usando-se métodos bem conhecidos na arte. Por exemplo, células contendo uma quinase podem ser contactadas com um agente ativador (como um fator de crescimento) que ativa a quinase. A quantidade de substrato fosforilado intracelular formada na ausência e na

presença do composto de teste pode ser determinada por meio de lise das células e detecção da presença de substrato fosforilado por meio de qualquer método apropriado (p. ex., ELISA). Onde a quantidade do substrato fosforilado produzida na presença do composto de teste é diminuída
5 relativamente à quantidade produzida na ausência do composto de teste, indica-se a inibição de quinase. Ensaio de quinase celular mais detalhados são discutidos na seção de Exemplos abaixo.

Para medir a ligação de um composto a uma quinase, é possível usar qualquer método conhecido por aqueles com prática ordinária na
10 arte. Por exemplo, é possível usar um kit de teste fabricado pela Discoverx (Fremont, CA), kit de ensaio de ligação de enzima ED-Staurosporine NSIP™ (ver Patente dos Estados Unidos nº 5.643.734). A atividade de quinase também pode ser analisada como na Patente dos Estados Unidos nº 6.589.950, expedida em 8 de julho de 2003.

15 Inibidores de quinase vantajosos podem ser selecionados dentre os compostos da invenção por meio de seleção cristalográfica de proteína, como revelado, por exemplo, por Antonysamy, *et al.*, Publicação PCT nº WO03087816A1, que é incorporada aqui integralmente por referência para todos os fins.

20 Os compostos da presente invenção podem ser selecionados computacionalmente para analisar e visualizar sua capacidade de ligar-se a e/ou inibir diversas quinases. A estrutura pode ser selecionada computacionalmente com uma pluralidade de compostos da presente invenção para determinar sua capacidade de ligar-se a uma quinase em diversos sítios.

25 Referidos compostos podem ser usados como alvos ou pistas em esforços da química médica para identificar, por exemplo, inibidores de importância terapêutica potencial (Travis, *Science*, 262:1374, 1993). As estruturas tridimensionais de referidos compostos podem ser superpostas a uma representação tridimensional de quinases ou a um sítio ativo ou bolso de

ligação da mesma para avaliar se o composto se ajusta espacialmente à representação e, portanto, à proteína. Nesta seleção, a qualidade do ajuste de referidas entidades ou compostos no bolso de ligação pode ser avaliada, seja por meio de complementaridade de forma ou por meio da energia de interação
5 estimada (Meng, *et al*, *J. Comp. Chem.* 13:505-24, 1992).

A seleção de compostos da presente invenção que se ligam a e/ou modulam quinases (p. ex., inibem ou ativam quinases) de acordo com esta invenção envolve geralmente a consideração de dois fatores. Primeiramente, o composto precisa ser capaz de associar-se fisicamente e
10 estruturalmente, seja covalentemente ou não-covalentemente, com quinases. Por exemplo, interações covalentes podem ser importantes para projetar inibidores irreversíveis ou suicidas de uma proteína. Interações moleculares não-covalentes importantes na associação de quinases com o composto incluem ligação de hidrogênio, interações iônicas, interações de van der
15 Waals, e interações hidrofóbicas. Em segundo lugar, o composto precisa ser capaz de assumir uma conformação e orientação em relação ao bolso de ligação que lhe permite associar-se com quinases. Embora determinadas porções do composto não participem diretamente nesta associação com quinases, aquelas porções ainda podem influenciar a conformação global da
20 molécula e podem exercer um impacto significativo sobre a potência. Exigências conformacionais incluem a estrutura tridimensional global e a orientação do grupo químico ou composto em relação a todo o bolso de ligação ou a uma porção do mesmo, ou o espaçamento entre grupos funcionais de um composto compreendendo vários grupos químicos que
25 interagem diretamente com quinases.

Programas de encaixe aqui descritos, como por exemplo, DOCK, ou GOLD, são usados para identificar compostos que se ligam ao sítio ativo e/ou bolso de ligação. Compostos podem ser selecionados contra mais de um bolso de ligação da estrutura da proteína, ou mais de um conjunto

de coordenadas para a mesma proteína, considerando diferentes conformações dinâmicas moleculares da proteína. É possível usar, então, classificação de consenso para identificar os compostos que representam o melhor ajuste para a proteína (Charifson, P. S. *et al.*, *J. Med. Chem.* 42: 5100-9 (1999)). Dados
5 obtidos de mais de uma estrutura de molécula de proteína também podem ser classificados de acordo com os métodos descritos por Klingler *et al.*, Pedido de Utilidade dos E.U.A., depositado em 3 de maio de 2002, intitulado "Computer Systems and *Methods* for Virtual Screening of Compounds". Compostos apresentando o melhor ajuste são então obtidos do produtor da
10 biblioteca química, ou sintetizados, e usados em ensaios de ligação e ensaios biológicos.

É possível usar técnicas de modelagem por computador para avaliar o efeito potencial de modulação ou de ligação de um composto químico sobre quinases. Se a modelagem por computador indicar uma
15 interação forte, a molécula pode então ser sintetizada e testada quanto a sua capacidade de ligar-se a quinases e afetar sua atividade (por meio de inibição ou ativação).

Compostos de quinases moduladores ou de outro tipo de ligação podem ser avaliados por meio de uma série de etapas em que grupos
20 químicos ou fragmentos são triados e selecionados quanto a sua capacidade de associar-se com os bolsos de ligação individuais ou outras áreas de quinases. Este processo pode iniciar-se por meio de inspeção visual, por exemplo, do sítio ativo na tela do computador com base nas coordenadas das quinases. Fragmentos ou grupos químicos selecionados podem então ser
25 posicionados numa variedade de orientações, ou encaixados, em um bolso de ligação individual de quinases (Blaney, J.M. e Dixon, J.S., *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 1:301, 1993). O encaixe manual pode ser realizado com o uso de *software*, como Insight II (Accelrys, San Diego, CA) MOE (Chemical Computing Group, Inc., Montreal, Quebec, Canadá); e

SYBYL (Tripos, Inc., St. Louis, MO, 1992), seguido de minimização da energia e/ou dinâmica molecular com campos de força da mecânica molecular convencional, como CHARMM (Brooks, *et al.*, *J. Comp. Chem.* 4:187-217, 1983), AMBER (Weiner, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 106: 765-84, 1984) e C²MMFF (Merck Molecular Force Field; Accelrys, San Diego, CA). Encaixe mais automatizado pode ser realizado com o uso de programas, como DOCK (Kuntz *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 161:269-88, 1982; DOCK pode ser obtido junto à Universidade da Califórnia, San Francisco, CA); AUTODOCK (Goodsell & Olsen, *Proteins: Structure, Function, and Genetics* 8:195-202, 1990; AUTODOCK pode ser obtido do Scripps Research Institute, La Jolla, CA); GOLD (Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC); Jones *et al.*, *J. Mol. Biol.* 245:43-53, 1995); e FLEXX (Tripos, St. Louis, MO; Rarey, M., *et al.*, *J. Mol. Biol.* 261:470-89, 1996). Outros programas apropriados encontram-se descritos, por exemplo, por Halperin, *et al.*

Durante a seleção de compostos por meio dos métodos acima, a eficiência com que aquele composto pode ligar-se a quinases pode ser testada e otimizada por meio de avaliação computacional. Por exemplo, um composto que foi projetado ou selecionado para funcionar como um inibidor de quinases pode ocupar um volume que se superpõe ao volume ocupado pelos radicais de sítio ativo quando o substrato nativo é ligado, porém, aqueles com prática ordinária na arte perceberão que há alguma flexibilidade, permitindo rearranjo das cadeias principais e das cadeias laterais. Adicionalmente, alguém com prática ordinária saberá projetar compostos que poderiam explorar o rearranjo de proteínas após a ligação, como por exemplo, resultando em um ajuste induzido. Um inibidor de quinase efetivo pode demonstrar uma diferença relativamente pequena na energia entre seus estados ligado e livre (i.e., ele precisa apresentar uma pequena energia de deformação da ligação e/ou baixo esforço conformacional após a ligação). Assim, os inibidores de quinase mais eficientes deveriam ser projetados, por

exemplo, com uma energia de deformação da ligação não superior a 10 kcal/mol, não superior a 7 kcal/mol, não superior a 5 kcal/mol, ou não superior a 2 kcal/mol. Inibidores de quinase podem interagir com a proteína em mais de uma conformação que é similar em termos de energia de ligação global. Naqueles casos, a energia de deformação da ligação é considerada como a diferença entre a energia do composto livre e a energia média das conformações observadas quando o inibidor se liga à enzima.

Programas de computador específicos encontram-se disponíveis na arte para avaliar a energia de deformação do composto e a interação eletrostática. Exemplos de programas projetados para referidos usos incluem: Gaussian 94, revisão C (Frisch, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA. ©1995); AMBER, versão 7. (Kollman, University of California at San Francisco, ©2002); QUANTA/CHARMM (Accelrys, Inc., San Diego, CA, ©1995); Insight II/Discover (Accelrys, Inc., San Diego, CA, ©1995); DelPhi (Accelrys, Inc., San Diego, CA, ©1995); e AMSOL (University of Minnesota) (Quantum Chemistry Program Exchange, Indiana University). Estes programas podem ser implementados, por exemplo, usando-se uma estação de trabalho de computador, como bem se conhece na arte, por exemplo, uma estação de trabalho LINUX, SGI ou Sun. Outros sistemas de *hardware* e pacotes de *software* haverão de ser bem conhecidos por aqueles com prática na arte.

Aqueles com prática ordinária na arte podem expressar proteína quinase usando métodos conhecidos na arte, e os métodos aqui divulgados. Os polipeptídeos de quinase nativos e mutados aqui descritos podem ser sintetizados quimicamente, ao todo ou em parte, usando-se técnicas que são bem conhecidas na arte (ver, p. ex., Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Principles*, W.H. Freeman & Co., NY, 1983).

É possível usar sistemas de expressão de genes para a síntese de polipeptídios nativos e mutados. É possível construir vetores de expressão

contendo a sequência codificante de polipeptídio nativo ou mutado e sinais de controle transcricional/de tradução apropriados, que são conhecidos por aqueles com prática na arte. Estes métodos incluem técnicas de DNA recombinante *in vitro*, técnicas sintéticas e técnicas de recombinação genética/recombinação *in vivo*. Ver, por exemplo, as técnicas descritas em Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, 2001, e Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates e Wiley Interscience, NY, 1989.

É possível usar sistemas de vetor de expressão-hospedeiro para expressar quinase. Estes incluem, embora sem limitação, microorganismos, como bactérias transformadas por vetores de expressão de DNA de bacteriófago recombinante, DNA plasmídico ou DNA cosmídico contendo a sequência codificante; levedura transformada com vetores de expressão de levedura recombinantes contendo a sequência codificante; sistemas de células de insetos infectadas com vetores de expressão de vírus recombinantes (p. ex., baculovírus) contendo a sequência codificante; sistemas de células de plantas infectadas com vetores de expressão de vírus recombinantes (p. ex., vírus do mosaico da couve-flor, CaMV; vírus do mosaico do tabaco, TMV, ou transformadas com vetores de expressão de plasmídeos recombinantes (p. ex., plasmídeo Ti) contendo a sequência codificante; ou sistemas de células animais. A proteína também pode ser expressa em sistemas de terapia gênica humana, incluindo, por exemplo, expressão da proteína para aumentar a quantidade da proteína em um indivíduo, ou para expressar uma proteína terapêutica manipulada. Os elementos de expressão destes sistemas variam em termos de resistência e especificidades.

Vetores projetados especificamente permitem a transposição de DNA entre hospedeiros, como bactérias-leveduras ou de bactérias-células animais. Um vetor de expressão apropriadamente construído pode conter:

uma origem de replicação para replicação autônoma em células hospedeiras, um ou mais marcadores selecionáveis, um número limitado de sítios de enzimas de restrição úteis, um potencial para elevado número de cópias, e promotores ativos. Um promotor é definido como uma sequência de DNA que dirige a RNA polimerase para ligar-se ao DNA e iniciar a síntese de RNA. Um promotor forte é um que ocasiona que mRNAs sejam iniciados com alta frequência.

O vetor de expressão também pode compreender vários elementos que afetam a transcrição e a tradução, incluindo, por exemplo, promotores constitutivos e induzíveis. Estes elementos são frequentemente dependentes do hospedeiro e/ou do vetor. Por exemplo, quando da clonagem em sistemas bacterianos, é possível usar promotores induzíveis, como o promotor T7, pL de bacteriófago λ , plac, ptrp, ptac (promotor híbrido ptrp-lac) e análogos; quando da clonagem em sistemas de células de inseto, é possível usar promotores, como o promotor de poliedrina de baculovírus; quando da clonagem em sistemas de células de plantas, é possível usar promotores derivados do genoma de células de plantas (p. ex., promotores de choque com calor; o promotor para a pequena unidade de RUBISCO; o promotor para a proteína de ligação de clorofila a/b) ou de vírus de plantas (p. ex., o promotor de RNA 35S do CaMV; o promotor de proteína de revestimento do TMV); quando da clonagem em sistemas de células mamíferas, é possível usar promotores mamíferos (p. ex., promotor de metalotioneína) ou promotores virais mamíferos, (p. ex., promotor tardio do adenovírus; promotor do vírus *vaccinia* de 7,5K; promotor SV40; promotor do vírus do papiloma bovino; e promotor do vírus de Epstein-Barr).

É possível usar vários métodos para introduzir o vetor nas células hospedeiras, por exemplo, transformação, transfecção, infecção, fusão de protoplasto, e eletroporação. As células contendo vetor de expressão são propagadas clonalmente e analisadas individualmente para determinar se elas

produzem os polipeptídeos apropriados. É possível usar vários métodos de seleção, incluindo, por exemplo, resistência a antibióticos, para identificar células hospedeiras que foram transformadas. A identificação clones de células hospedeiras expressando polipeptídeo pode ser realizada de diversas maneiras, incluindo embora sem limitação, reatividade imunológica com anticorpos anti-quinase, e a presença de atividade associada com células hospedeiras.

A expressão de cDNA também pode ser realizada usando-se mRNA sintético produzido *in vitro*. mRNA sintético pode ser traduzido eficientemente em vários sistemas isentos de células, incluindo embora sem limitação, extratos de germe de trigo e extratos de reticulócitos, e também pode ser traduzido eficientemente em sistemas à base de células, incluindo, embora sem limitação, microinjeção em oócitos de sapo.

Para determinar a(s) sequência(s) de cDNA que proporciona(m) níveis elevados de atividade e/ou proteína, constrói-se moléculas de cDNA modificadas. Um exemplo não-limitante de um cDNA modificado é onde o uso de códon no cDNA foi otimizado para a célula hospedeira em que o cDNA será expresso. Células hospedeiras são transformadas com as moléculas de cDNA e mede-se os níveis de RNA da quinase e/ou proteína.

Níveis de proteína quinase em células hospedeiras são quantificados por meio de uma variedade de métodos, como técnicas de imunoafinidade e/ou de afinidade por ligante, usa-se pérolas de afinidade específicas para quianse ou anticorpos específicos para isolar proteína não-marcada ou marcada com S-metionina. Proteína marcada ou não-marcada é analisada com SDS-PAGE. Proteína não-marcada é detectada por meio de manchamento Western, ELISA ou RIA usando-se anticorpos específicos.

Após a expressão de quinase em uma célula hospedeira recombinante, polipeptídios podem se recuperados para proporcionar a

proteína em forma ativa. Diversos procedimentos de purificação encontram-se disponíveis e são de uso vantajoso. Quinase recombinante pode ser purificada a partir de lisados de células ou de meios de cultura condicionados, por meio de diversas combinações de, ou da aplicação individual de, fracionamento, ou etapas de cromatografia como se conhece na arte.

Adicionalmente, quinase recombinante pode ser separada de outras proteínas celulares por meio do uso de uma coluna de imunoafinidade preparada com anticorpos monoclonais ou policlonais específicos para proteína nascente de comprimento pleno ou fragmentos de polipeptídeo da mesma. Também é possível usar outras técnicas de purificação à base de afinidade conhecidas na arte.

Alternativamente, os polipeptídios podem ser recuperados a partir de uma célula hospedeira em uma forma desdobrada, inativa, p. ex., a partir de corpos de inclusão de bactérias. Proteínas recuperadas desta maneira podem ser solubilizadas usando um agente desnaturador, p. ex., cloridrato de guanidínio, e então redobradas a uma forma ativa usando-se métodos conhecidos por aqueles versados na arte, como diálise.

Ensaaios de crescimento de células

Conhece-se na arte uma variedade de ensaios de crescimento de células e que são úteis para identificar compostos (i.e. "compostos de teste") capazes de inibir (p. ex., reduzir) crescimento e/ou proliferação de células.

Por exemplo, conhece-se uma variedade de células que exige quinases específicas para o crescimento e/ou a proliferação. A capacidade de uma célula do tipo referido crescer na presença de um composto de teste pode ser analisada e comparada com o crescimento na ausência do composto de teste, identificando com isto as propriedades anti-proliferativas do composto de teste. Um método comum deste tipo consiste em medir o grau de incorporação de marcador, como timidina tritiada, no DNA de células que se

dividem. Alternativamente, a inibição da proliferação celular pode ser analisada determinando-se a atividade metabólica total de células com um marcador substituto que se correlaciona com o número de células. Células podem ser tratadas com um indicador metabólico na presença e na ausência do composto de teste. Células viáveis metabolizam o indicador metabólico formando, com isto, um produto metabólico detectável. Onde níveis de produto metabólico detectáveis são diminuídos na presença do composto de teste relativamente à ausência do composto de teste, indica-se a inibição do crescimento e/ou da proliferação de células. Indicadores metabólicos exemplares incluem, por exemplo, sais de tetrazólio e AlamarBlue® (ver seção de Exemplos abaixo).

Composições farmacêuticas e administração

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica incluindo um modulador de quinase aqui descrito em mistura com um excipiente farmaceuticamente aceitável. Alguém com prática na arte perceberá que as composições farmacêuticas incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis dos moduladores de quinase aqui descritos.

Em aplicações terapêuticas e/ou diagnósticas, os compostos da invenção podem ser formuladas para uma variedade de modos de administração, incluindo administração sistêmica e tópica ou localizada. Técnicas e formulações podem ser encontradas geralmente em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

Proporciona-se aqui composições farmacêuticas compreendendo um composto como descrito aqui ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-droga, solvato, polimorfo, tautômero ou isômero do mesmo. Em diversas concretizações, a composição farmacêutica compreende pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em uma concretização, a revelação proporciona compostos

aqui descritos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Em concretizações adicionais ou ulteriores, a revelação proporciona compostos aqui descritos e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis. Em concretizações ulteriores ou adicionais, a revelação proporciona compostos aqui descritos e seus polimorfos farmaceuticamente aceitáveis. Em concretizações ulteriores ou adicionais, a revelação proporciona compostos aqui descritos e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis. Em concretizações ulteriores ou adicionais, a revelação proporciona compostos aqui descritos e seus tautômeros farmaceuticamente aceitáveis. Em concretizações ulteriores ou adicionais, a revelação proporciona compostos aqui descritos e suas pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis.

Sais

Sais farmaceuticamente aceitáveis são geralmente bem conhecidos por aqueles com prática ordinária na arte, e podem incluir, a título de exemplo e não de limitação, acetato, benzenossulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartarato, brometo, edetato de cálcio, carnsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcimato, hidrabamina, hidrobrometo, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartarato, ou teoclato. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser encontrados, por exemplo, em *Remington, The Science and Practice of Pharmacy* (20^a ed) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos incluem, por exemplo, acetato, benzoato, brometo, carbonato, citrato, gluconato, hidrobrometo, cloridrato, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato, ou tartarato.

Em algumas concretizações, os compostos aqui descritos

também existem como seus sais farmaceuticamente aceitáveis, que são úteis em outras concretizações para tratar distúrbios. Por exemplo, a revelação proporciona métodos de tratar doenças, por meio da administração de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos aqui descritos. Em algumas concretizações, os sais farmaceuticamente aceitáveis são administrados como composições farmacêuticas

Assim, em algumas concretizações, os compostos aqui descritos são preparados como sais farmaceuticamente aceitáveis formados quando um próton ácido presente no composto parental é, ou substituído por um íon metálico, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino-terroso, ou um íon de alumínio, ou coordenado com uma base orgânica. Em outras concretizações, sais de adição de base também são preparados reagindo-se a forma de ácido livre dos compostos aqui descritos com uma base orgânico ou inorgânica farmaceuticamente aceitável, incluindo, embora sem limitação, bases orgânicas, como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, e análogos, e bases inorgânicas, como hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, e análogos. Adicionalmente, em concretizações adicionais, as formas de sal dos compostos divulgados são preparadas usando-se sais dos materiais de partida ou intermediários.

Adicionalmente, em algumas concretizações, os compostos aqui descritos são preparados como sais farmaceuticamente aceitáveis formados reagindo-se a forma de base livre do composto com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável, incluindo, embora sem limitação, ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico ácido metafosfórico, e análogos; e ácidos orgânicos, como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico,

ácido p-toluenossulfônico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido arilsulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, 5 ácido benzenossulfônico, 2-naftalenossulfônico, ácido 4-metilbíciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoeptônico, ácido 4,4'-metilenobis-(3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido 10 esteárico, e ácido mucônico.

Solvatos

Em outras concretizações, os compostos aqui descritos também existem em várias formas solvatadas que, em outras concretizações são úteis para tratar distúrbios. Por exemplo, a revelação proporciona métodos 15 de tratar doenças, por meio da administração de solvatos dos compostos aqui descritos. Em algumas concretizações, os solvatos são administrados como composições farmacêuticas. Em outras concretizações, os solvatos são solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

Solvatos contêm quantidade estequiométricas ou não- 20 estequiométricas de um solvente, e, em concretizações adicionais, são formados durante o processo de cristalização com solvente farmaceuticamente aceitáveis, como água, etanol, e análogos. Formam-se hidratos quando o solvente é água, ou formam-se alcoolatos quando o solvente é álcool. Em algumas concretizações, solvatos dos compostos aqui descritos são 25 preparados de maneira convencional ou formados durante os processos aqui descritos. Apenas a título de exemplo, em algumas concretizações, hidratos dos compostos aqui descritos são preparados de maneira vantajosa por meio de recristalização a partir de uma mistura de solvente orgânico/aquoso, usando-se solventes orgânicos incluindo, embora sem limitação, dioxano,

tetraidrofurano ou metanol. Adicionalmente, em outras concretizações, os compostos aqui proporcionados existem em formas não-solvatadas e também em formas solvatadas. De uma forma geral, as formas solvatadas são consideradas equivalente às formas não-solvatadas para os fins dos compostos e métodos aqui proporcionados.

Polimorfos

Em algumas concretizações, os compostos aqui descritos também existem em vários estados polimorfos, sendo que todos são considerados aqui, e em outras concretizações, são úteis para tratar distúrbios.

Por exemplo, a revelação proporciona métodos de tratar doenças, por meio da administração de polimorfos dos compostos aqui descritos. Em algumas concretizações, os diversos polimorfos são administrados como composições farmacêuticas.

Assim, os compostos aqui descritos incluem todas as formas cristalinas, conhecidas como polimorfos. Polimorfos incluem os diferentes arranjos de empacotamento cristalino da mesma composição elementar do composto. Em algumas concretizações, polimorfos apresentam diferentes padrões de difração de raios-X, espectros infravermelhos, pontos de fusão, densidade, dureza, forma cristalina, propriedades ópticas e elétricas, estabilidade, solvatos e solubilidade. Em outras concretizações, vários fatores, como o solvente de recristalização, taxa de cristalização, e temperatura de armazenamento causam ocasionam que uma única forma cristalina venha a dominar.

Pró-drogas

Em algumas concretizações, os compostos aqui descritos também existem em forma de pró-droga que, em outras concretizações, são úteis para tratar distúrbios. Por exemplo, a revelação proporciona métodos de tratar doenças, por meio da administração de pró-drogas dos compostos aqui descritos. Em algumas concretizações, as pró-drogas são administradas como

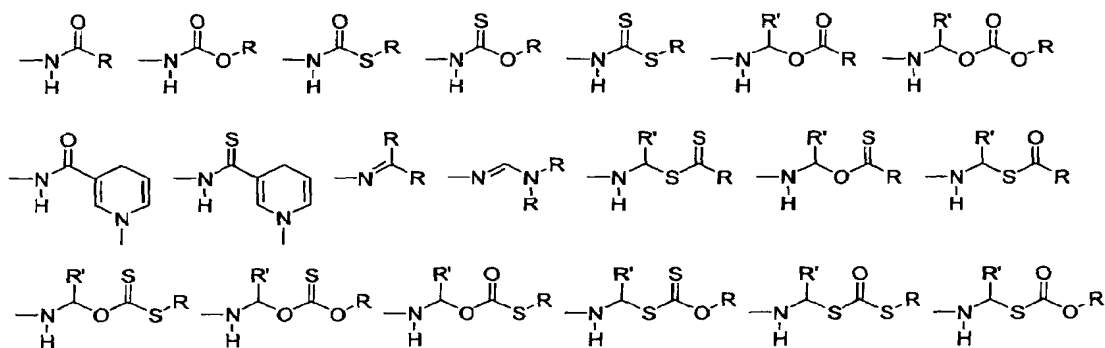
composições farmacêuticas.

Pró-drogas são, geralmente, precursores de drogas que, após administração a um indivíduo e subsequente absorção, são convertidos a uma espécie ativa, ou uma espécie mais ativa via algum processo, como conversão por meio de uma via metabólica. Algumas pró-drogas apresentam um grupo químico presente na pró-droga que a torna menos ativa e/ou confere solubilidade ou alguma outra propriedade à droga. Uma vez que o grupo químico foi clivado e/ou modificado a partir da pró-droga, a droga ativa é gerada. Pró-drogas são frequentemente úteis porque, em algumas concretizações, elas são mais fáceis de administrar do que a droga parental. Em concretizações adicionais, elas são biodisponíveis por meio de administração oral, enquanto a parental não o é. Em algumas concretizações, a pró-droga apresenta solubilidade aperfeiçoada em composições farmacêuticas relativamente à droga parental. Um exemplo, sem limitação, de uma pró-droga poderia ser o composto como descrito aqui que é administrado como um éster (a "pró-droga") para facilitar transmissão através de uma membrana celular em que a solubilidade em água é prejudicial para a mobilidade, mas que, então, é hidrolisada metabolicamente ao ácido carboxílico, a entidade ativa, uma vez no interior da célula em que a solubilidade em água é benéfica. Em algumas concretizações, a pró-droga é um peptídio curto (ácido poliamino) ligado a um grupo ácido em que o peptídio é metabolizado para revelar a porção ativa.

Em outras concretizações, pró-drogas são projetadas como derivados de drogas reversíveis, para uso como modificadores para incrementar o transporte da droga para tecidos específicos-para-sítio. O projeto de pró-drogas até hoje consistiu em aumentar a solubilidade eficaz em água do composto terapêutico para objetivar regiões em que a água é o solvente principal. Ver, p. ex., Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:g210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*,

Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen e H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 da *A.C.S. Symposium Series*; e Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, todas incorporadas aqui integralmente.

Pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos compostos aqui descritos incluem, embora sem limitação, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acila, derivados de N-aciloxialquila, derivados quaternários de aminas terciárias, N-bases de mannich, bases de schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de dfosfato, sai metálicos e ésteres de sulfonato. Várias formas de pró-drogas são conhecidas. Ver, por exemplo, projeto de pró-drogas, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 e *Methods in Enzymology*, 10 Widder, K. *et al.*, ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. de 309 a 396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" em *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, ed., 1991, capítulo 5, p. de 113 a 191; e Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, pp. de 1 a 38, sendo que cada uma é incorporada aqui por 15 referência. As pró-drogas como descritas aqui incluem, embora sem limitação, os seguintes grupos e combinações destes grupos; pró-drogas derivadas de amina:



Pró-drogas hidróxi incluem, embora sem limitação, ésteres de

aciloxialquila, ésteres de alcoxicarboniloxialquila, ésteres de alquila, ésteres de arila e ésteres contendo dissulfeto.

Em algumas concretizações, pró-drogas incluem compostos em que um radical de aminoácido, ou uma cadeia de polipeptídeo de dois ou mais (p. ex., dois, três ou quatro) radicais de aminoácidos é ligado covalentemente por meio de uma ligação amida ou éster a um grupo amino livre, hidróxi ou ácido carboxílico de compostos da presente revelação. Os radicais de aminoácidos incluem embora sem limitação os 20 aminoácidos naturalmente ocorrentes comumente designados por símbolos de três letras, e também incluem 4-hidroxoprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metil-histidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina e metionina sulfona. Tipos adicionais de pró-drogas também são compreendidos.

Derivados de pró-drogas de compostos aqui descritos podem ser preparados por meio de métodos descritos aqui (p. ex., para detalhes adicionais ver Saulnier *et al.*, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 4, p. 1985). Apenas a título de exemplo, em algumas concretizações, prepara-se pró-drogas apropriadas por meio de reação de um composto não-derivatizado como descrito aqui com um agente carbamilador apropriado, como, embora sem limitação, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridrato, carbonato de para-nitrofenila, ou análogos. Formas de pró-drogas dos compostos aqui descritos, em que a pró-droga é metabolizada *ex vivo* para produzir um derivado como apresentado aqui são incluídas no escopo das reivindicações. Eficazmente, em algumas concretizações, alguns dos compostos aqui descritos são uma pró-droga para outro derivado ou composto ativo.

Em algumas concretizações, compostos como descrito aqui apresentando grupos amino livres, amido, hidróxi ou carboxílico livres são convertidos a pró-drogas. Por exemplo, em algumas concretizações, grupos

carboxila livres são derivatizados como ésteres de alquila ou amida. Em outras concretizações, grupos hidróxi livres são derivatizados usando-se grupos incluindo, embora sem limitação, hemissuccinatos, esters de fosfato, dimetilaminoacetatos, e fosforiloximetiloxicarbonilas, como delineador em

5 *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115. Pró-drogas de carbamato de grupos amino e hidróxi também são incluídas, como o são pró-drogas de carbonato, ésteres de sulfonato e ésteres de sulfato de grupos hidróxido.

A derivatização de grupos hidróxi como éteres de (acilóxi) metila e (acilóxi) etila, sendo que o grupo acila pode ser um éster de alquila, opcionalmente substituído por grupos incluindo, embora sem limitação, éter,

10 amina e funcionalidades ácido carboxílico, ou sendo que o grupo acila é um éster de aminoácido como descrito acima, também são compreendidos[]. Pró-drogas deste tipo encontram-se descritas em *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Em algumas concretizações, aminas livres dão derivatizadas como amidas,

15 sulfonamidas ou fosfonamidas. Em algumas concretizações, todas as porções destas pró-drogas incorporam grupos incluindo, embora sem limitação, funcionalidades éter, amina e ácido carboxílico. Em outras concretizações, usa-se funcionalidades éster de fosfato como porções de pró-droga.

Em algumas outras concretizações, sítios nas porções de anel

20 aromático dos compostos aqui descritos são suscetíveis de várias reações metabólicas, portanto a incorporação de substituintes apropriados nas estruturas de anel aromático, reduz, minimiza ou elimina esta via metabólica.

Composições farmacêuticas e administração

Em algumas concretizações, a administração dos compostos e

25 composições aqui descritos é efetuada por meio de qualquer método que permite o fornecimento dos compostos no sítio de ação. Estes métodos incluem vias orais, vias intraduodenais, injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular ou infusão), administração tópica, intrapulmonar, retal, por implante, por meio de

um stent vascular impregnado com o composto, e outros métodos vantajosos comumente conhecidos na arte. Por exemplo, em outras concretizações, compostos aqui descritos são administrados localmente na área que necessita de tratamento. Em algumas outras concretizações, isto é obtido, por exemplo, 5 embora sem limitação, por meio de infusão local durante cirurgia, aplicação tópica, p. ex., creme, ungüento, injeção, cateter, ou implante, referido implante preparado, por exemplo, de um material poroso, não-poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, como membranas sialásticas, ou fibras. Em algumas concretizações, a administração é por injeção direta no sítio (ou sítio 10 anterior) de um tumor ou tecidos neoplásico ou pré-neoplásico. Aqueles com prática ordinária na arte estão familiarizados com técnicas de formulação e administração que podem ser usadas com os compostos e métodos da presente revelação, p. ex., como discutido em Goodman e Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edição corrente; Pergamon; e 15 *Remington's, Pharmaceutical Sciences* (edição corrente), Mack publishing co., Easton, PA.

Em algumas concretizações, as formulações incluem aquelas vantajosas para administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intramedular, 20 intracardiaca, intratecal, intraspinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnóide, e intrasternal), intraperitoneal, transmucosal, transdérmica, retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual, intranasal, intraocular, e vaginal) embora em outras concretizações a via mais vantajosa depende, por exemplo, da condição e do 25 distúrbios do recipiente. Em outras concretizações adicionais, as formulações são apresentadas vantajosamente em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por meio de qualquer um dos métodos bem conhecidos na arte da farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de associar o composto da revelação-objeto ou um sal, éster, pró-droga ou solvato

farmaceuticamente aceitável do mesmo ("ingrediente ativo") com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. De uma forma geral, as formulações são preparadas mediante associação uniforme e íntima do ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e, então, se necessário, modelando-se o produto na formulação desejada.

Em algumas concretizações, em aplicações terapêuticas e/ou diagnósticas, os compostos da revelação são formulados para uma variedade de modos de administração, incluindo administração sistêmica e tópica ou localizada. Em concretizações adicionais, técnicas e formulações são geralmente encontradas em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

De acordo com outro aspecto, a revelação proporciona composições farmacêuticas incluindo compostos da fórmula como descrita aqui, e um veículo, adjuvante ou suporte farmaceuticamente aceitável. A quantidade de composto nas composições da revelação é tal que é eficaz para inibir de forma detectável uma proteína quinase em uma amostra biológica ou em um paciente.

Sais farmaceuticamente aceitáveis são geralmente conhecidos, e podem incluir, a título de exemplo e não de limitação, acetato, benzenossulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartarato, brometo, edetato de cálcio, carnsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobrometo, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartarato, ou teoclato. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser encontrados, por exemplo, em

Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Em algumas concretizações, sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, por exemplo, acetato, benzoato, brometo, carbonato, citrato, gluconato, hidrobrometo, cloridrato, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato, ou tartarato.

Dependendo das condições específicas sendo tratadas, referidos agentes podem ser formulados em formas de dosagem líquidas ou sólidas e administrados sistemicamente ou localmente. Os agentes podem ser fornecidos, por exemplo, numa forma de liberação lenta controlada ao longo do tempo ou sustentada como o sabem aqueles versados na arte. Técnicas para formulação e administração podem ser encontradas em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Vias vantajosas podem incluir administração oral, bucal, spray para inalação, sublingual, retal, transdérmica, vaginal, transmucosal, nasal ou intestinal; fornecimento parenteral, incluindo injeção intramuscular, subcutânea, intramedular, e também intratecal, intraventricular direta, intravenosa, intra-articular, intra-esternal, intra-sinovial, intra-hepática, intralesional, intracraniana, intraperitoneal, intranasal, ou intraocular ou outros modos de fornecimento.

Para injeção, os agentes da invenção podem ser formulados e diluídos em soluções aquosas, como em tamponadores fisiologicamente compatíveis, como solução de Hank, solução de Ringer, ou solução salina fisiológica tampão. Para referida administração transmucosal, usa-se na formulação penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada são usados. Referidos penetrantes são geralmente conhecidos na arte.

O uso de veículos inertes farmaceuticamente aceitáveis para formular os compostos aqui revelados para a prática da invenção em dosagens vantajosas para administração sistêmica encontra-se dentro do escopo da

invenção. Com a escolha apropriada do veículo e prática de fabricação vantajosa, as composições da presente invenção, em particular, aquelas formuladas como soluções, podem ser administradas parenteralmente, como por meio de injeção intravenosa. Os compostos podem ser formulados facilmente usando-se veículos farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos na arte em dosagens vantajosas para administração oral. Referidos veículos permitem que os compostos da invenção sejam formulados como tabletes, pílulas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, caldas, suspensões e análogos, para ingestão oral por um indivíduo (p. ex., paciente) a ser tratado.

Para fornecimento nasal ou inalação, os agentes da invenção também podem ser formulados por meio de métodos conhecidos por aqueles com prática na arte, e podem incluir, por exemplo, embora sem limitação, exemplos de substâncias solubilizadoras, diluentes, ou dispersantes, como, solução salina, conservantes, como álcool benzílico, promotores de absorção, e fluorocarbonetos.

Composições farmacêuticas vantajosas para uso na presente invenção incluem composições em que os ingredientes ativos estão contidos numa quantidade eficaz para se obter seu objetivo intencionado. A determinação das quantidades eficazes situa-se bem dentro da capacidade daqueles versados na arte, particularmente à luz da revelação detalhada proporcionada aqui.

Adicionalmente aos ingredientes ativos, estas composições farmacêuticas podem conter veículos farmacêuticamente aceitáveis vantajosos compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmacêuticamente. As preparações formuladas para administração oral podem encontrar-se em forma de tabletes, drágeas, cápsulas, ou soluções.

Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas combinando-se os compostos ativos com excipientes sólidos, opcionalmente

moendo-se a mistura resultante, e processando-se a mistura de grânulos, após adição de auxiliares apropriados, se desejado, para se obter tabletes ou núcleos de drágeas. Excipientes vantajosos compreendem, em particular, cargas, como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol; 5 preparações celulósicas, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil- celulose, carboximetilcelulose de sódio (CMC), e/ou polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Se desejado, é possível adicionar agentes desintegrantes, como a polivinilpirrolidona reticulada, agar, ou ácido 10 algínico ou um sal do mesmo, como alginato de sódio.

Núcleos de drágeas são dotados com revestimentos apropriados. Para tal fim, é possível usar soluções de açúcar concentradas, que podem conter opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietileno glicol (PEG), e/ou dióxido de titânio, soluções de 15 laca, e solventes orgânicos vantajosos ou misturas de solventes. É possível adicionar corantes ou pigmentos aos tabletes ou revestimentos de drágeas para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

Em algumas concretizações, dependendo das condições 20 específicas que estão sendo tratadas, referidos agentes são formulados em formas de dosagem líquidas ou sólidas e administrados sistemicamente ou localmente. Em concretizações adicionais, os agentes são fornecidos, por exemplo, em formas de liberação baixa cronometrada ou sustentada como é de conhecimento daqueles versados na arte. Em concretizações adicionais, 25 técnicas para formulação e administração são encontradas em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20^a ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Em outras concretizações, vias vantajosas incluem administração oral, bucal, spray para inalação, sublingual, retal, transdérmica, vaginal, transmucosal, nasal ou intestinal; fornecimento parenteral, incluindo injeção

intramuscular, subcutânea, intramedular, e também injeção intratecal, intraventricular direta, intravenosa, intra-articular, intra-esternal, intra-sinovial, intra-hepática, intralesional, intracraniana, intraperitoneal, intranasal, ou intraocular ou outros modos de fornecimento.

5 Em outras concretizações, para injeção, os agentes da revelação são formulados e diluídos em soluções aquosas, como em tampoadores fisiologicamente compatíveis, como solução de Hank, solução de Ringer, ou solução salina fisiológica tamponadora. Para referida administração transmucosal, usa-se na formulação penetrantes apropriados
10 para a barreira a ser permeada na formulação. Referido penetrantes são de conhecimento geral na arte.

 O uso de veículos inertes farmacêuticamente aceitáveis para formular os compostos aqui divulgados para a prática da revelação em dosagens apropriadas para administração sistêmica situa-se bem dentro do
15 escopo da revelação. Com a escolha apropriada do veículo e a prática de fabricação apropriada, em outras concretizações, as composições da presente revelação, em particular, aquelas formuladas como soluções, são administradas parenteralmente, como por meio de injeção intravenosa. Em outras concretizações adicionais, os compostos são formulados facilmente
20 usando-se veículos farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos na arte a dosagens vantajosas para administração oral. Referidos veículos permitem que os compostos da revelação sejam formulados como tabletes, pílulas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, caldas, suspensões e análogos, para ingestão oral por um paciente a ser tratado.

25 Em outras concretizações, para fornecimento nasal ou por inalação, os agentes da revelação também são formulados por meio de métodos conhecidos por aqueles com prática na arte, e incluem, por exemplo, embora sem limitação, exemplos de substâncias solubilizadoras, diluentes, ou dispersantes, como, solução salina, conservantes, como álcool benzílico,

promotores de absorção, e fluorocarbonetos.

Composições farmacêuticas vantajosas para uso na presente revelação incluem composições em que ingredientes ativos estão contidos numa quantidade eficaz para alcançar sua finalidade desejada. A
5 determinação das quantidades eficazes situa-se bem dentro da capacidade daqueles versados na arte, particularmente à luz da revelação detalhada aqui proporcionada.

Adicionalmente aos ingredientes ativos, em outras concretizações, estas composições farmacêuticas contêm veículos
10 farmaceuticamente aceitáveis vantajosos compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que são usadas farmaceuticamente. Em algumas concretizações, as preparações formuladas para administração oral encontram-se em forma de tabletes, drágeas, cápsulas, ou soluções.

15 Em outras concretizações, preparações farmacêuticas para uso oral são obtidas combinando-se os compostos ativos com excipientes sólidos, opcionalmente moendo-se uma mistura resultante, e processando-se a mistura de grânulos, após adição de auxiliares apropriados, se desejado, para se obter tabletes ou núcleos de drágeas. Excipientes vantajosos são, em particular,
20 cargas, como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol; preparações de celulose, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetil-celulose de sódio (CMC), e/ou polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Se desejado, em algumas outras
25 concretizações, adiciona-se agentes desintegrantes, como a polivinilpirrolidona reticulada, agar, ou ácido algínico ou um sal do mesmo, como alginato de sódio.

Núcleos de drágeas são dotados com revestimentos vantajosos. Para este fim, é possível usar soluções de açúcar concentradas, que contêm

opcionalmente, em algumas concretizações, goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietileno glicol (peg), e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos vantajosos ou misturas de solventes. Em concretizações adicionais, adiciona-se corantes ou pigmentos aos tabletes ou revestimentos de drágeas para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

Preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas de encaixe *push-fit* preparada em gelatina, e também cápsulas moles lacradas preparadas de gelatina, e um plastificante, como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de encaixe *push-fit* podem conter os ingredientes ativos em mistura com carga, como lactose, ligantes, como amidos, e/ou lubrificantes, como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos vantajosos, como óleos graxos, parafina líquida, ou polietileno glicóis (PEGs) líquidos. Adicionalmente, é possível adicionar estabilizadores.

Em outras concretizações adicionais, preparações farmacêuticas que são usadas oralmente incluem cápsulas de encaixe *push-fit* preparadas de gelatina, e também cápsulas moles lacradas preparadas de gelatina, e um plastificante, como glicerol ou sorbitol. Em algumas outras concretizações, cápsulas de encaixe *push-fit* contêm os ingredientes ativos em mistura com carga, como lactose, ligantes, como amidos, e/ou lubrificantes, como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em outras concretizações, com cápsulas moles, os compostos ativos são dissolvidos ou suspensos em líquidos vantajosos, como óleos graxos, parafina líquida, ou polietileno glicóis (PEGs) líquidos. Adicionalmente, é possível adicionar estabilizadores.

Em algumas concretizações, preparações farmacêuticas são formuladas como uma preparação de depósito. Em outras concretizações,

referidas formulações de ação prolongada são administradas por meio de implante (por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente) ou por meio de injeção intramuscular. Assim, por exemplo em concretizações adicionais, os compostos são formulados com materiais hidrofóbicos ou poliméricos vantajosos (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca de íon, ou como derivados fracamente solúveis, por exemplo, como um sal fracamente solúvel.

Em algumas outras concretizações, para administração bucal ou sublingual, as composições tomam a forma de tabletes, losangos, pastilhas, ou géis formulados de maneira convencional. Em concretizações adicionais, referidas composições compreendem o ingrediente ativo numa base aromatizada, como sacarose e acácia ou tragacanto.

Em outras concretizações adicionais, preparações farmacêuticas são formuladas em composições retais, como supositórios ou enemas de retenção, p. ex., contendo bases de supositório convencionais, como manteiga de cacau, polietileno glicol, ou outros glicerídeos.

Em algumas outras concretizações, preparações farmacêuticas são administradas topicamente, ou seja, por administração não-sistêmica. Isto inclui a aplicação do composto da presente revelação externamente sobre a epiderme ou na cavidade bucal, e a instilação do composto referido no ouvido, olho e nariz, de tal forma que o composto não entre significamente no fluxo sanguíneo. Em contraste, a administração sistêmica refere-se à administração oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Preparações farmacêuticas vantajosas para administração tópica incluem preparações líquidas ou semi-líquidas vantajosas para penetração através da pele no sítio da inflamação, como géis, linimentos, loções, cremes, ungüentos ou pastas, suspensões, pós, soluções, spray, aerossol, óleo, e pastilhas vantajosas para administração no olho, ouvido ou nariz. Alternativamente, uma formulação pode compreender um adesivo ou

um curativo, como uma bandagem ou emplastro adesivo impregnado com ingredientes ativos e opcionalmente um ou mais excipientes ou diluentes. A quantidade de ingrediente ativo presente na formulação tópica pode variar amplamente. O ingrediente ativo pode compreender, para administração

5 tópica, de cerca de 0,001 % a cerca de 10 % peso/peso, por exemplo, de cerca de 1 % a cerca de 2 % em peso da formulação. Contudo, ele pode compreender até cerca de 10 % peso/peso, mas em outras concretizações compreenderá menos de cerca de 5 % peso/peso, em outras concretizações adicionais, de cerca de 0,1 % a cerca de 1 % peso/peso da formulação.

10 Formulações vantajosas para administração tópica na boca incluem losangos compreendendo o ingrediente ativo numa base aromatizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo numa base inerte, como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia; e enxaguantes bucais compreendendo o ingrediente ativo em um

15 veículo líquido vantajoso.

 Formulações vantajosas para administração tópica no olho também incluem gotas oftálmicas em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo vantajoso, especificamente um solvente aquoso para o ingrediente ativo.

20 Preparações farmacêuticas para administração por meio de inalação são fornecidas vantajosamente a partir de um insuflador, embalagens pressurizadas para nebulizador ou outros meios vantajosos de fornecer um spray de aerossol. Embalagens pressurizadas podem compreender um propelente vantajoso, como diclorodifluorometano, triclorofluorometano,

25 diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás vantajoso. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada proporcionando-se uma válvula para fornecer uma quantidade dosada. Alternativamente, para administração por inalação ou insuflação, preparações farmacêuticas podem tomar a forma de uma composição de pó seco, por

exemplo, uma mistura de pó do composto e uma base em pó apropriada, como lactose ou amido. A composição em pó pode ser apresentada em forma de dosagem unitária em, por exemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina ou embalagens de bolhas a partir das quais o pó pode ser administrado com o auxílio de um inalador ou insuflador.

Dependendo da condição particular, ou do estado de doença, a ser tratada ou prevenida, administra-se, em outras concretizações, agentes terapêuticos adicionais, que são administrados normalmente para tratar ou prevenir aquela condição, juntamente com os inibidores desta revelação.

A presente revelação não tem seu escopo limitado pelas concretizações exemplificadas, que devem servir como ilustrações de aspectos individuais da revelação. Eficazmente, várias modificações da revelação, adicionalmente àquelas descritas aqui se tornarão aparentes àqueles com prática na arte a partir da descrição precedente. Referidas modificações devem ser abrangidas pelo escopo da revelação. Além disso, qualquer uma ou mais características de qualquer concretização da revelação podem ser combinadas com qualquer uma ou mais outras características de qualquer outra concretização da revelação, sem afastar-se do escopo da revelação. Referências indicadas neste pedido são exemplos do nível de capacidade na arte e são, portanto, incorporadas aqui integralmente por referência para todos os fins, quer previamente incorporadas especificamente ou não.

Dosagem

Os compostos de acordo com a invenção são efetivos numa ampla faixa de dosagem. Por exemplo, no tratamento de humanos adultos, dosagens de 0,01 a 1000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg por dia, e de 5 a 40 mg por dia são exemplos de dosagens que podem ser usadas. Uma dosagem que é a mais preferível é de 10 a 30 mg por dia. A dosagem exata dependerá da via de administração, da forma em que o composto é administrado, do indivíduo a ser tratado, do peso corporal do indivíduo, e da

preferência e experiência do médico responsável.

Em algumas concretizações administra-se dosagens de forma contínua ou descontínua, por exemplo, uma vez, duas vezes ou mais por ciclo ou curso de tratamento, o que em outras concretizações é repetido, por exemplo, a cada 7, 14, 21 ou 28 dias.

Em outras concretizações, os compostos da presente revelação são administrados continuamente ou descontinuamente a um indivíduo por via sistêmica, por exemplo, intravenosamente, oralmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intradermicamente, ou parenteralmente. Em outras concretizações, os compostos da presente revelação são administrados continuamente ou descontinuamente a um indivíduo por via local. Exemplos não limitantes de sistemas de fornecimento local incluem o uso de dispositivos médicos intraluminais que incluem cateteres de fornecimento intravascular de drogas, arames, stents farmacológicos e *paving* endoluminal.

Em outras concretizações os compostos da presente revelação também são administrados continuamente ou descontinuamente a um indivíduo em combinação com um agente objetivador para se alcançar elevada concentração local do composto no sítio-alvo. Em algumas concretizações, os compostos da presente revelação são formulados para liberação rápida ou liberação lenta com o objetivo de manter as drogas ou agentes em contato com tecidos-alvos durante um período compreendendo de horas a semanas.

Em outras concretizações o método ótimo e a ordem de dosagem contínua ou descontínua ou a administração e as quantidades de dosagem e o regime são facilmente determinados usando-se métodos convencionais e considerando a informação apresentada aqui.

Em várias concretizações, os compostos revelados aqui são administrados continuamente ou descontinuamente.

Em uma concretização, o composto é administrado uma vez ou

duas vezes ao dia durante 28 dias com pacientes que, depois, são avaliados para o prosseguimento do tratamento. Em outra concretização, o composto é administrado uma vez ou duas vezes ao dia dosando-se com um cronograma de terapia à base de 14 dias *on* [com dosagem], 7 dias *off* [sem dosagem], ciclizando-se a cada 21 dias. Em várias concretizações, a terapia pode durar até 12 meses. Em algumas concretizações, a terapia dura durante pelo menos dois meses, pelo menos três meses, pelo menos quatro meses, pelo menos cinco meses, pelo menos seis meses, pelo menos sete meses, pelo menos oito meses, pelo menos nove meses, ou pelo menos onze meses.

Em algumas concretizações, o composto é administrado numa dosagem de cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 120 mg/kg/dia, por exemplo, de cerca de 10 a cerca de 100 mg/kg/dia, em outras concretizações, numa dosagem de cerca de 60 mg/kg/dia. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa dosagem de cerca de 2 a cerca de 10 mg/kg. Em algumas concretizações o composto é administrado numa dosagem de cerca de 5 mg/kg. Em algumas concretizações o composto é administrado numa quantidade de cerca de 10 mg/kg. Em algumas concretizações o composto é administrado numa quantidade de cerca de 20 mg/kg. Em algumas concretizações o composto é administrado numa quantidade de cerca de 30 mg/kg. Em algumas concretizações o composto é administrado numa quantidade de cerca de 40 mg/kg. Em algumas concretizações o composto é administrado numa quantidade de cerca de 50 mg/kg. Em algumas concretizações o composto é administrado numa quantidade de cerca de 60 mg/kg. Em várias concretizações, os compostos são administrados diariamente ou duas vezes ao dia.

Em algumas concretizações, o composto é administrado descontinuamente numa dosagem de cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 120 mg/kg/dia, por exemplo, de cerca de 10 a cerca de 100 mg/kg/dia. Em algumas concretizações, a dosagem administrada é de cerca de 60 mg/kg/dia.

Em várias concretizações, o composto é administrado uma vez ou duas vezes ao dia.

5 Em algumas concretizações, o composto é administrado continuamente numa dosagem de cerca de 1 mg/kg/dia a cerca de 120 mg/kg/dia, por exemplo, cerca de 10 a cerca de 100 mg/kg/dia. Em algumas concretizações, a dosagem administrada é de cerca de 60 mg/kg/dia. Em algumas concretizações, a dosagem administrada é de cerca de 120 mg/kg/dia. Em várias concretizações, o composto pode ser administrado uma vez ou duas vezes ao dia.

10 Em algumas concretizações, o composto é administrado oralmente numa dosagem de cerca de 10 a cerca de 100 mg/kg duas vezes ao dia. Em outra concretização, o composto é administrado uma vez ao dia numa dosagem de cerca de 60 mg/kg. Em várias concretizações, o tratamento é prosseguido durante 14 dias consecutivos.

15 Em algumas concretizações, o composto é administrado vantajosamente numa dosagem de cerca de 1 a cerca de 30 mg/kg. Em algumas concretizações, o composto é administrado a cerca de 1, cerca de 3, cerca de 10, ou cerca de 30 mg/kg. Em várias concretizações, o composto é administrado uma vez ou duas vezes ao dia. Em algumas concretizações, o
20 composto é administrado durante 13 dias consecutivos.

Em várias concretizações, o tratamento com um composto aqui revelado é prosseguido durante de 13 a 28 dias. Em várias concretizações, o composto é administrado continuamente ou descontinuamente. Em várias concretizações, o composto é administrado uma vez ou duas vezes ao dia.

25 Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para inibir crescimento de tumor a menos de cerca de 10 % durante os primeiros 10 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para inibir crescimento de tumor a menos de cerca de 8 % durante os primeiros 10 dias de

administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para inibir crescimento de tumor a menos de cerca de 6 % durante os primeiros 10 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado continuamente ao longo de dez dias. Em outras concretizações, o composto é administrado descontinuamente ao longo de dez dias.

Em várias concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para inibir crescimento de tumor a de cerca de 0,5 % a cerca de 10 % durante os primeiros 10 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para inibir crescimento de tumor a de cerca de 5 % a cerca de 10 % durante os primeiros 10 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para inibir crescimento de tumor a de cerca de 2 % a cerca de 6 % durante os primeiros 10 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado continuamente ao longo de dez dias. Em outras concretizações, o composto é administrado descontinuamente ao longo de dez dias.

Em várias concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para inibir crescimento de tumor a de cerca de 0,01 % a cerca de 10 % durante os primeiros 20 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para inibir crescimento de tumor a de cerca de 0,01 % a cerca de 5 % durante os primeiros 20 dias of administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para inibir crescimento de tumor a de cerca de 0,01 % a cerca de 2 % durante os primeiros 20 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado continuamente ao longo de vinte dias. Em outras concretizações, o composto é administrado descontinuamente ao longo de vinte dias.

Em algumas concretizações, o composto é administrado numa

quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor após 10 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor após 15 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa
5 quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor após 20 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor após 25 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor após 30 dias de
10 administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado continuamente. Em outras concretizações, o composto é administrado descontinuamente.

Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 0,1 % a
15 cerca de 10 % após 10 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 0,1 % a de cerca de 10 % após 15 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 0,1 % a cerca de 10 %
20 após 20 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 0,1 % a cerca de 10 % após 25 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 0,1 % a cerca de 10 % após 30 dias
25 de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado continuamente. Em outras concretizações, o composto é administrado descontinuamente.

Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 0,5 % a

cerca de 5 % após 10 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 0,5 % a cerca de 5 % após 15 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 0,5 % a cerca de 5 % após 20 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 0,5 % a cerca de 5 % após 25 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 0,5 % a cerca de 5 % após 30 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado continuamente. Em outras concretizações, o composto é administrado descontinuamente.

Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 1 % a cerca de 5 % após 10 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 1 % a cerca de 5 % após 15 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 1 % a cerca de 5 % após 20 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 1 % a cerca de 5 % após 25 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado numa quantidade eficaz para diminuir o tamanho do tumor em cerca de 1 % a cerca de 5 % após 30 dias de administração. Em algumas concretizações, o composto é administrado continuamente. Em outras concretizações, o composto é administrado descontinuamente.

Adicionalmente aos exemplos e concretizações de dosagens,

ciclos, e programas de dosagem de ciclos previamente indicados, numerosas permutações das dosagens, ciclos e programas de dosagem de ciclos previamente indicados para a coadministração de um composto com um segundo composto quimioterápico, radioterapia, ou cirurgia são considerados aqui e, em algumas concretizações, são administrados de acordo com o paciente, tipo de câncer, e/ou programa de tratamento apropriado conforme determinado por profissionais médicos qualificados.

Os compostos de acordo com a revelação são efetivos numa ampla faixa de dosagem. Por exemplo, no tratamento de humanos adultos, dosagens de cerca de 0,01 a cerca de 10.000 mg, de cerca de 0,5 a cerca de 1000 mg, de cerca de 1 a cerca de 500 mg por dia, e de cerca de 5 a cerca de 100 mg por dia são exemplos de dosagens que são usadas em algumas concretizações. A dosagem exata dependerá da via de administração, da forma em que o composto é administrado, do indivíduo a ser tratado, do peso corporal do indivíduo a ser tratado, e da preferência e experiência do médico responsável.

Deve-se compreender que, adicionalmente aos ingredientes particularmente indicados acima, os compostos e composições aqui descritos podem incluir outros agentes convencionais na arte considerando o tipo de formulação em questão, por exemplo, aqueles vantajosos para administração oral podem incluir agentes aromatizantes.

Terapia de combinação

Dependendo da condição particular, ou do estado de doença, a ser tratada ou prevenida, é possível administrar agentes terapêuticos adicionais que normalmente são administrados para tratar ou prevenir aquela condição, juntamente com os inibidores desta invenção. Por exemplo, agentes quimioterápicos ou outros agentes antiproliferativos podem ser combinados com os inibidores desta invenção para tratar doenças proliferativas e câncer. Exemplos de agentes quimioterápicos conhecidos incluem, embora sem

limitação, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracila, topotecano, taxol, interferons, e derivados de platina.

Outros exemplos de agentes com os quais os inibidores desta invenção também podem ser combinados incluem, sem limitação, agentes anti-inflamatórios, como corticosteróides, bloqueadores de TNF [n.t.: fator de necrose de tumor], II-I RA, azatioprina, ciclofosfamida, e sulfasalazina; agentes imunomoduladores e imunossupressivos, como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetil, interferons, corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina, e sulfasalazina; fatores neurotróficos, como inibidores de acetilcolinesterase, inibidores de MAO, interferons, anticonvulsivos, bloqueadores de canal de íon, riluzol, e agentes anti-Parkinsonismo; agentes para tratar doença cardiovascular, como beta-bloqueadores, inibidores de (ACE, sigla em inglês para: *angiotensin converting enzyme*), diuréticos, nitratos, bloqueadores de canal de cálcio, e estatinas; agentes para tratar doença do fígado, como corticosteróides, colestiramina, interferons, e agentes anti-virais; agentes para tratar distúrbios do sangue, como corticosteróides, agentes anti-leucêmicos, e fatores de crescimento; agentes para tratar diabetes, como insulina, análogos de insulina, inibidores de alfa glucosidase, biguanidas, e sensibilizadores à insulina; e agentes para tratar distúrbios de imunodeficiência, como gama globulina.

Estes agentes adicionais podem ser administrados separadamente, como parte de um regime de dosagem múltipla, a partir da composição contendo inibidor. Alternativamente, estes agentes podem ser parte de uma forma de dosagem simples, misturados entre si com o inibidor em uma composição simples.

A presente invenção não é limitada pelas concretizações exemplificadas, que devem ser compreendidas como ilustrações de aspectos simples da invenção. Eficazmente, várias modificações da invenção, adicionalmente àquelas descritas aqui se tornarão aparentes para aqueles com

prática na arte, a partir da descrição precedente. Referidas modificações devem enquadrar-se no escopo da invenção. Além disso, qualquer uma ou mais características de qualquer concretização da invenção podem ser combinadas com qualquer um ou mais outras características de qualquer outra concretização da invenção, sem afastar-se do escopo da invenção. Por exemplo, os moduladores de quinase descritos na seção de Heterociclos de Anel Fundido como Moduladores de Quinase também são aplicáveis aos métodos de tratamento e aos métodos de inibir quinases descritos aqui. Referências indicadas neste pedido são exemplos do nível de habilidade na arte e, com isto, são incorporadas aqui integralmente por referência para todos os fins, quer tenham sido previamente incorporadas especificamente ou não.

Em outro aspecto, a revelação proporciona terapias de combinação para tratar ou inibir o início de uma distúrbio proliferativa de células ou uma distúrbio relacionada com a sinalização da quinase em um indivíduo. A terapia de combinação compreende continuamente ou descontinuamente dosar ou administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um composto da fórmula como descrito aqui, e uma ou mais outras terapias anti-proliferação de células incluindo quimioterapia, terapia de radiação, terapia de genes e imunoterapia.

Em outro aspecto, os compostos da revelação são administrados continuamente ou descontinuamente em combinação com quimioterapia. Como usado aqui, quimioterapia refere-se a uma terapia envolvendo um agente quimioterápico. Em algumas concretizações, usa-se uma variedade de agentes quimioterápicos nos métodos de tratamento combinados aqui revelados. Agentes quimioterápicos considerados como exemplares, incluem, embora sem limitação: compostos de platina (p. ex., cisplatina, carboplatina, oxaliplatina); compostos de taxano (p. ex., paclitaxel, docetaxol); compostos de campototecina (irinotecano,

- topotecano); alcalóides vinca (p. ex., vincristina, vinblastina, vinorelbina); derivados de nucleosídeos anti-tumor (p. ex., 5-fluorouracila, leucovorina, gemcitabina, capecitabina) agentes alquiladores (p. ex., ciclofosfamida, carmustina, lomustina, tiotepa); epipodofilotoxinas/podofilotoxinas (p. ex.,
- 5 Etoposida, teniposida); inibidores de aromatase (p. ex., anastrozol, letrozol, exemestano); compostos anti-estrogênio (p. ex., tamoxifeno, fulvestrant), antifolatos (p. ex., dissódio premetrexado); agentes hipometiladores (p. ex., azacitidina); biológicas (p. ex., gemtuzumab, cetuximab, rituximab, pertuzumab, trastuzumab, bevacizumab); antibióticos/antracilinas (p. ex.,
- 10 Idarubicina, actinomicina D, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina); antimetabólitos (p. ex., clofarabina, aminopterina, citosina arabinosida, metotrexato); agentes de ligação de rubulina (p. ex., combretastatina, colchicina, nocodazol); inibidores de topoisomerase (p. ex., camptotecina); agentes diferenciadores
- 15 (p. ex., retinóides, vitamina D e ácido retinóico); agentes bloqueadores do metabolismo do ácido retinóico (RAMBA, *retinoic acid metabolism blocking agents*) (p. ex., acutano); inibidores de quinase (p. ex., flavoperidol, imatinib mesilato, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib, sorafinib, temsirolimo, dasatinib); inibidores de farnesiltransferase (p. ex., tipifarnib); inibidores de
- 20 histona deacetilase; inibidores da via de ubiquitina-proteasoma (p. ex., bortezomib, yondelis).

Outros agentes úteis incluem verapamil, um antagonista de cálcio que se verificou ser útil em combinação com agentes antineoplásicos para estabelecer a quimiossensibilidade em células de tumor resistentes a

25 agentes quimioterápicos aceitos e para potencializar a eficácia de referidos compostos em malignidades sensíveis à droga. Ver Simpson W. G., *The Calcium Channel Blocker Verapamil and Cancer Chemotherapy*. Cell Calcium. dezembro de 1985;6(6):449-67. Adicionalmente, agentes quimioterápicos que ainda surgirão são considerados úteis em combinação

com o composto da presente revelação.

Em concretizações adicionais, exemplos específicos, não limitantes, de terapias de combinação incluem o uso dos compostos da presente revelação com agentes encontrados nas seguintes classificações farmacoterapêuticas como indicado abaixo. Estas listas não deveriam ser interpretadas como fechadas, mas, ao invés, deveriam servir como exemplos ilustrativos comuns presentemente para a área terapêutica relevante. Além disso, em outras concretizações, regimes de combinação incluem uma variedade de vias de administração e deveriam incluir a oral, intravenosa, intraocular, subcutânea, dérmica, e inalada tópica.

Em algumas concretizações, agentes terapêuticos incluem agentes quimioterápicos, embora sem limitação, agentes anticâncer, agentes alquiladores, agentes citotóxicos, agentes antimetabólicos, agentes hormonais, agentes derivados de plantas, e agentes biológicos.

Exemplos de substâncias anti-tumor, por exemplo, aqueles selecionados dentre inibidores mitóticos, por exemplo, vinblastina; agentes alquiladores, por exemplo, cis-platina, carboplatina e ciclofosfamida; anti-metabólitos, por exemplo, 5-fluorouracila, citosina arabinosida e hidroxiuréia, ou, por exemplo, um dos antimetabólitos preferidos divulgados no Pedido de Patente Europeu nº 239362, como ácido N-(5-[N-(3,4-diidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-n-metilamino]-2-tenoil)-1-glutamic; inibidores de fator de crescimento; inibidores de ciclo celular; antibióticos intercaladores, por exemplo, adriamicina e bleomicina; enzimas, por exemplo, interferon; e anti-hormônios, por exemplo, anti-estrogênios, como nolvadextim (tamoxifeno) ou, por exemplo, anti-androgênios, como casodexim (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidróxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Referido tratamento conjunto pode ser alcançado por meio de dosagem simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais de tratamento.

Agentes alquiladores são compostos polifuncionais que apresentam a capacidade de substituir grupos alquila para íons de hidrogênio. Exemplos de agentes alquiladores incluem, embora sem limitação, biscloroetilaminas (mostardas de nitrogênio, p. ex., Clorambucila, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalano, mostarda de uracila), aziridinas (p. ex., Tiotepa), sulfonatos de alquilalcona (p. ex., Busulfano), nitrosouréias (p. ex., Carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquiladores não-clássicos (altretamina, dacarbazina, e procarbazina), compostos de platina (carboplastina e cisplatina). Estes compostos reagem com fosfato, amino, hidroxila, sulfidril, carboxila, e grupos imidazol. Em condições fisiológicas, estas drogas ionizam e produzem íon carregado positivamente que se ligam a ácidos nucleicos suscetíveis e proteínas, levando à interrupção do ciclo celular e/ou morte celular. Em algumas concretizações, a terapia de combinação incluindo um modulador de quinase como descrito aqui e um agente alquilador apresenta efeitos sinérgicos terapêuticos sobre o câncer e reduz efeitos laterais associados com estes agentes quimioterápicos.

Agentes citotóxicos são um grupo de drogas que são produzidas de uma maneira similar a antibióticos como uma modificação de produtos naturais. Exemplos de agentes citotóxicos incluem, embora sem limitação, antraciclina (p. ex., Doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina e antracenodiona), mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicatomicina. Estes agentes citotóxicos interferem com o crescimento celular mediante objetivação de diferentes componentes celulares. Por exemplo, acredita-se geralmente que antraciclina interfere com a ação de DNA topoisomerase II nas regiões de DNA transcricionalmente ativo, o que leva a cisões do filamento de DNA. Acredita-se geralmente que a bleomicina produz a quelação de ferro e forma um complexo ativado, que então se liga a bases de DNA, causando cisões de filamento e morte celular. Em algumas concretizações, a terapia de combinação incluindo um modulador de quinase

como descrito aqui e um agente citotóxico apresenta efeitos sinérgicos terapêuticos sobre o câncer e reduz efeitos colaterais associados com estes agentes quimioterápicos.

Agentes antimetabólicos são um grupo de drogas que interferem com processos metabólicos vitais para a fisiologia e a proliferação de células de câncer. Células de câncer ativamente proliferantes requerem síntese contínua de grandes quantidades de ácidos nucleicos, proteínas, lipídeos, e outros constituintes celulares vitais. Muitos dos antimetabólitos inibem a síntese de nucleosídeos de purina ou pirimidina ou inibem as enzimas de replicação de DNA. Alguns antimetabólitos também interferem com a síntese de ribonucleosídeos e RNA e/ou metabolismo de aminoácidos e também com a síntese de proteínas. Interferindo com a síntese de constituintes celulares vitais, antimetabólitos podem retardar ou interromper o crescimento de células de câncer. Exemplos de agentes anti-metabólitos incluem, embora sem limitação, fluorouracila (5-FU), floxuridina (5-FUDR), metotrexato, leucovorina, hidroxiuréia, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginase, e gemcitabina. Em outras concretizações, terapia de combinação incluindo um modulador de quinase como descrito aqui e um agente antimetabólico apresenta efeitos sinérgicos terapêuticos sobre o câncer e reduz efeitos colaterais associados com estes agentes quimioterápicos.

Agentes hormonais são um grupo de drogas que regulam o crescimento e o desenvolvimento de seus órgãos-alvos. A maior parte dos agentes hormonais são esteróides sexuais e seus derivados e análogos dos mesmos, como estrogênios, androgênios, e progestinas. Estes agentes hormonais podem servir como antagonistas de receptores para os esteróides sexuais para regular-para-baixo a expressão e transcrição de genes vitais. Exemplos de referidos agentes hormonais são estrogênios sintéticos (p. ex., Dietilestibestrol), antiestrogênios (p. ex., tamoxifeno, toremifeno,

fluoximesterol e raloxifeno), antiandrogênios (bicalutamida, nilutamida, flutamida), inibidores de aromatase (p. ex., aminoglutetimida, anastrozol e letrozol), cetoconazol, acetato de goserelina, leuprolida, acetato de megestrol e mifepristona. Em outras concretizações, a terapia de combinação incluindo
5 um modulador de quinase como descrito aqui e um agente hormonal apresenta efeitos sinérgicos terapêuticos sobre o câncer e reduz efeitos colaterais associados com estes agentes quimioterápicos.

Agentes derivados de planta são um grupo de drogas que são derivadas de plantas, ou modificadas com base na estrutura molecular dos
10 agentes. Exemplos de agentes derivados de plantas incluem, embora sem limitação, alcaóides vinca (p. ex., vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina e vinorelbina), podofilotoxinas (p. ex., etoposida (vp-16) e teniposida (vm-26)), taxanos (p. ex., paclitaxel e docetaxel). Estes agentes derivados de planta atuam geralmente como agentes antimitóticos que se
15 ligam à tubulina e inibem a mitose. Acredita-se que podofilotoxinas, como etoposida interferem com a síntese do DNA mediante a interação com topoisomerase II, levando à cisões do filamento de DNA. Em outras concretizações, terapia de combinação incluindo um modulador de quinase como descrito aqui e um agente derivado de planta apresentando efeitos
20 sinérgicos terapêuticos sobre o câncer e reduzir efeitos colaterais associados com estes agentes quimioterápicos.

Agentes biológicos são um grupo de biomoléculas que elicitam regressão do câncer/tumor quando usadas sozinhas ou em combinação com quimioterapia e/ou radioterapia. Exemplos de agentes
25 biológicos incluem, embora sem limitação, proteínas imuno-moduladoras, como citoquinas, anticorpos monoclonais contra antígenos de tumor, genes repressores de tumor, e vacinas de câncer. Em outra concretização é uma terapia de combinação incluindo um modulador de quinase como descrito aqui e um agente biológico apresentando efeitos sinérgicos terapêuticos sobre

o câncer, incrementando as respostas imunes do paciente a sinais tumorigênico, e reduzindo potenciais efeitos colaterais associados com este agente quimioterápico.

Para o tratamento de doenças oncológicas, distúrbios proliferativas, e cânceres, compostos de acordo com a presente revelação podem ser administrados com um agente selecionado do grupo que compreende: inibidores de aromatase, antiestrogênio, antiandrogênio, corticosteróides, agonistas de gonadorelina, inibidores de topoisomerase I e II, agentes ativos de microtúbulos, agentes alquiladores, nitrosouréias, antimetabólitos antineoplásicos, compostos contendo platina, agentes objetivadores de lipídeo ou proteína quinase, imidas, agentes objetivadores de fosfatase de proteína ou lipídeo, agentes anti-angiogênicos, inibidores de AKT, inibidores de IGF-I, moduladores de FGF3, inibidores de mTOR, miméticos de smac, inibidores de hdac, agentes que induzem a diferenciação de células, antagonistas de receptor de bradiquinina 1, antagonistas de angiotensina II, inibidores de ciclooxigenase, inibidores de heparanase, inibidores de linfocinas, inibidores de citocinas, inibidores de IKK, inibidores de p38 MAP quinase, inibidores de hsp90, inibidores de multi-quinase, bisfosfanatos, derivados de rapamicina, inibidores da via anti-apoptótica, agonistas da via apoptótica, agonistas de PPAR, inibidores de isoformas ras, inibidores de telomerase, inibidores de protease, inibidores de metaloproteinase, inibidores de aminopeptidase, dacarbazina (dtic), actinomicinas C2, C3, D, e F1, ciclofosfamida, melfalano, estramustina, maitansinol, rifamicina, estreptovaricina, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, detorubicina, carminomicina, idarubicina, epirubicina, esorubicina, mitoxantrona, bleomicinas A, A2, e B, camptotecina, irinotecano®, topotecano®, 9- aminocamptotecina, 10,11-metilenodioxycamptotecina, 9-nitrocamptotecina, bortezomib, temozolomida, TAS103, NPI0052, combretastatina, combretastatina A-2, combretastatina A-

4, caliqueamicinas, neocarcinostatinas, epotilonas A, B, ou C, e variantes semi-sintéticas, herceptina®, rituxano®, anticorpos cd40, asparaginase, interleucinas, interferons, leuprolida, e pegaspargase, 5-fluorouracila, fluorodeoxiuridina, ptorafur, 5'- desoxifluorouridina, uft, mite, s-1
 5 capecitabina, dietilestilbestrol, tamoxifeno, toremefina, tolmudex, timitaq, flutamida, fluoximesterona, bicalutamida, finasterida, estradiol, trioxifeno, dexametasona, acetato de leuproelina, estramustina, droloxifeno, medroxiprogesterona, acetato de megestrol, aminoglutetimida, testolactona, testosterona, dietilestilbestrol, hidroxiprogesterona, mitomicinas A, B e C,
 10 porfiromicina, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, tetraplatina, platina-dach, ormaplatina, talidomida, lenalidomida, CI-973, telomestatina, CHIR258, rad 001, saha, tubacina, 17-aag, sorafenib, JM-216, podofilotoxina, epipodofilotoxina, etoposida, teniposida, tarceva®, iressa®, imatinib®, miltefosina®, perifosina®, aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro-
 15 metotrexato, 6-mercaptopurina, tioguanina, azatuoprina, alopurinol, cladribina, fludarabina, pentostatina, 2-cloroadenosina, desoxicitidina, arabinosina de citosina, citarabina, azacitidina, 5-azacitosina, gencitabina, 5-azacitosina-arabinosida, vincristina, vinblastina, vinorelbina, leurosina, leurosidina e vindesina, paclitaxel, taxotere e docetaxel.

20 Citoquinas possuem profunda atividade imunomoduladora. Algumas citoquinas, como interleucina-2 (IL-2, aldesleucina) e interferon demonstraram atividade antitumor e foram aprovadas para o tratamento de pacientes com carcinoma metastático de células renais e melanoma metastático maligno. IL-2 é um fator de crescimento de células T que é centro
 25 para respostas imunes mediadas por células T. Acredita-se que os efeitos antitumor seletivos de Il-2 sobre alguns pacientes são o resultado de uma resposta resposta imune mediada por células que discrimina entre si [*self*] e não-si [*nonself*]. Em algumas concretizações, exemplos de interleucinas que são usadas em conjunto com uma receptor Ron tirosina quinase ou um

modulador de tirosina quinase abl incluem, embora sem limitação, interleucina 2 (IL-2), e interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12).

5 Interferons incluem mais de 23 subtipos relacionados com atividades superpostas, todos os subtipos de IFN no escopo da presente revelação. IFN demonstrou atividade contra muitas malignidades sólidas e hematológicas, sendo que estas últimas parecem ser particularmente sensíveis.

10 Em concretizações adicionais, outras citocinas que são usadas em conjunto com um modulador de quinase como descrito aqui incluem aquelas citocinas que exercem efeitos profundos sobre a hematoipoise e funções imunes. Exemplos de referidas citocinas incluem, embora sem limitação, eritropoietina, granulócito-csf (filgrastina), e granulócito, macrófago-csf (sargramostim). Em concretizações adicionais, estas citocinas são usadas em conjunto com um modulador de quinase como descrito aqui para reduzir toxicidade mielopoiética induzida por quimioterapia.

15 Em outras concretizações adicionais, usa-se outros agentes imunomoduladores diferentes de citocinas em conjunto com um modulador de quinase como descrito aqui para inibir crescimento anormal de células. Exemplos de referidos agentes imunomoduladores incluem, embora sem
20 limitação, bacilo Calmette-Guerin (BCG), levamisol, e octreotida, um octapeptídeo de ação prolongada que emula os efeitos do hormônio somatostatina naturalmente ocorrente.

25 Anticorpos monoclonais contra antígenos de tumor são anticorpos elicitados contra antígenos expressos por tumores, de preferência, antígenos específicos para tumor. Por exemplo, anticorpo monoclonal herceptina® (trastuzumab) é desenvolvido contra receptor de fator de crescimento epidérmico humano-2 (her2) que é superexpresso em alguns tumores de mama incluindo câncer de mama metastático. Na clínica, a superexpressão da proteína her2 está associada com doença mais agressiva e

prognóstico pior. Herceptina® é usada como um agente simples para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático cujos tumores superexpressam a proteína her2. Em algumas concretizações [indica-se] terapia de combinação incluindo um modulador de quinase como descrito aqui e herceptina® apresentando efeitos sinérgicos terapêuticos sobre tumores, especificamente sobre cânceres metastáticos.

Outro exemplo de anticorpos monoclonais contra antígenos de tumor é rituxan® (rituximab) que é desenvolvido contra cd20 em células de linfoma e depletam seletivamente células b maduras e cd20+pre-b malignas.

Rituxan® é usado como agente simples para o tratamento de pacientes com linfoma não-hodgkin de células b, cd20+, recidivado ou refratário de baixo grau ou folicular. Em outra concretização é uma terapia de combinação incluindo um modulador de quinase como descrito aqui e rituxan® apresentando efeitos sinérgicos terapêuticos não só sobre o linfoma, mas também sobre outras formas ou tipos de tumores malignos.

Genes repressores de tumor são genes que funcionam inibindo o crescimento celular e ciclos de divisão, prevenindo com isso o desenvolvimento de neoplasia. Mutações em genes repressores de tumor ocasionam que a célula ignore um ou mais dos componentes da rede de sinais inibidores, superando os pontos de verificação do ciclo de células e resultando numa taxa maior de câncer com crescimento controlado de células. Exemplos dos genes repressores de tumor incluem, embora sem limitação, dpc-4, nf-1, nf-2, rb, p53, wt1, brca1 e brca2.

Dpc-4 está envolvido no câncer pancreático e participa de uma via citoplasmática que inibe a divisão celular. Nf-I codifica para uma proteína que inibe ras, uma proteína inibidora citoplasmática. Nf-I está envolvido no neurofibroma e feocromocitomas do sistema nervoso e leucemia mielóide. Nf-2 codifica uma proteína nuclear que está envolvida em meningioma, schwannoma, e ependimoma do sistema nervoso. Rb codifica para a proteína

prb, uma proteína nuclear que é um inibidor importante do ciclo celular. Rb está envolvido no retinoblastoma e também em câncer ósseo, da bexiga, pulmonar de células pequenas e da mama. P53 codifica para a proteína p53 que regula a divisão celular e pode induzir apoptose. Mutações e/ou inativação de p53 é encontrada numa ampla gama de cânceres. Wt1 está envolvido no tumor de Wilms dos rins. Brca1 está envolvido em câncer de mama e do ovário, e brca2 está envolvido no câncer de mama. O gene supressor de tumor pode ser transferido para as células de tumor, onde ele exerce suas funções supressoras de tumor. Em outra concretização [indica-se] uma terapia de combinação incluindo um modulador de quinase como descrito aqui e um supressor de tumor apresentando efeitos sinérgicos terapêuticos sobre pacientes que sofrem de várias formas de câncer.

Vacinas contra câncer são um grupo de agentes que induzem a resposta imune específica do corpo contra tumores. A maior parte das vacinas contra câncer em pesquisa e desenvolvimento e ensaios clínicos são antígenos associados com tumor (TAAs). TAAs são estruturas (i.e. proteínas, enzimas ou carboidratos) que estão presentes em células de tumor e relativamente ausentes ou diminuídas em células normais. Em virtude de serem bastante únicos para a célula de tumor, TAAs proporcionam alvos para o sistema imunológico reconhecer e causar sua destruição. Exemplo[s] de TAAs incluem, embora sem limitação gangliosídeos (gm2), antígeno específico para próstata (psa), alfa-fetoproteína (afp), antígeno carcinoembrionário (cea) (produzido por cânceres do colo e outros adenocarcinomas, p. ex., cânceres de mama, pulmão, gástrico, e do pâncreas), antígenos associados com melanoma (mart-1, gp 100, mage 1,3 tirosinase), fragmentos de papilomavírus e6 e e7, células integrais ou porções/lisados de células de tumor autólogas e células de tumor alogênicas.

Em algumas concretizações, usa-se um componente adicional na combinação para aumentar a resposta imune a TAAs. Exemplos de

adjuvantes incluem, embora sem limitação, bacilo Calmette-Guerin (BCG), lipopolissacarídeos de endotoxina, hemocianina de limpeto de buraco-de-fechadura (gklh), interleucina-2 (IL-2), fator estimulador de colônias de granulócitos macrófagos (GM-CSF) e citoxano, um agente quimioterápico
5 que se acredita reduz a supressão induzida por tumor quando dado em baixas doses.

Em outro aspecto, a revelação proporciona compostos que são administrados continuamente ou descontinuamente em combinação com terapia de radiação. Como usado aqui, "terapia de radiação" refere-se a uma
10 terapia compreendendo expor o indivíduo que disto necessita a radiação. Referida terapia é conhecida por aqueles com prática na arte. Em outras concretizações, o esquema apropriado de terapia de radiação é similar àqueles já usados em terapias clínicas em que a terapia de radiação é usada apenas ou em combinação com outros quimioterápicos.

Em outro aspecto, a revelação proporciona compostos que são administrados continuamente ou descontinuamente em combinação com uma terapia de genes. Como usado aqui, "terapia de genes [ou terapia gênica]"
15 refere-se a uma terapia que objetiva genes particulares envolvidos no desenvolvimento de tumor. Possíveis estratégias de terapia de genes incluem a restauração de genes inibidores de câncer defectivos, transdução de células ou transfecção com DNA anti-sentido correspondendo a genes que codificam
20 para fatores de crescimento e seus receptores, estratégias baseadas em RNA, como ribozimas, iscas de RNA, RNAs mensageiro anti-sentido e pequenas moléculas de RNA interferentes (sirna) e os assim-chamados 'genes suicidas'.

Em outro aspecto, a revelação proporciona compostos que são administrados continuamente ou descontinuamente em combinação com uma imunoterapia. Como usado aqui, "imunoterapia" refere-se a uma terapia que
25 objetiva proteína particular envolvida no desenvolvimento de tumor via anticorpos específicos para referida proteína. Por exemplo, anticorpos

monoclonais contra fator de crescimento endotelial vascular foram usados no tratamento de cânceres.

Em outras concretizações, onde se usa um segundo farmacêutico adicionalmente a um composto da revelação, os dois
5 farmacêuticos são administrados continuamente ou descontinuamente de forma simultânea (p. ex., em composições separadas ou unitárias), sequencial em qualquer ordem, aproximadamente ao mesmo tempo, ou em programas de dosagem separados. Em concretizações adicionais, os dois compostos são administrados continuamente ou descontinuamente dentro de um período e
10 numa quantidade e maneira que é suficiente para assegurar a obtenção de um efeito vantajoso ou sinérgico. Deve-se considerar que em algumas concretizações, o método e a ordem de administração e as respectivas quantidades e regimes de dosagem para cada componente da combinação dependerão do agente quimioterápico particular que está sendo administrado
15 em conjunto com o composto da presente revelação, de sua via de administração, do tumor particular que está sendo tratado e do hospedeiro particular que está sendo tratado.

Em determinadas concretizações, os moduladores de quinase como descrito aqui são tomados sozinhos ou em combinação com outros
20 compostos. Em uma concretização, administra-se uma mistura de dois ou mais compostos moduladores de quinase a um indivíduo que disto necessita.

Em outra concretização adicional, um ou mais moduladores de quinase como descrito aqui são administrados com um ou mais agentes terapêuticos para o tratamento ou a prevenção de várias doenças, incluindo,
25 por exemplo, câncer, diabetes, doença neurodegenerativas, doença cardiovascular, coagulação do sangue, inflamação, rubor, obesidade, envelhecimento, estresse, etc. Em várias concretizações, terapias de combinação compreendendo um composto modulador de quinase referem-se a (1) composições farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos

moduladores de quinase em combinação com um ou mais agentes terapêuticos (p. ex., um ou mais agentes terapêuticos descritos aqui); e (2) coadministração de um ou mais compostos moduladores de quinase com um ou mais agentes terapêuticos em que o composto modulador de quinase e agente terapêutico não foram formulados nas mesmas composições (mas, em algumas concretizações, estão presentes no mesmo kit ou embalagem, como uma embalagem de bolhas ou outra embalagem de múltiplas câmaras; recipientes lacrados separadamente, conectados (p. ex., bolsas de laminados) que, em concretizações adicionais, são separados pelo usuário; ou um kit em que composto(s) modulador(es) de quinase e outro(s) agente(s) terapêutico(s) encontram-se em vasos separados). Em concretizações adicionais, quando se usa formulações separadas, o modulador de quinase como descrito aqui é administrado ao mesmo tempo, de forma intermitente, escalonada, antes de, subsequentemente a, ou combinações dos mesmos, com a administração de outro agente terapêutico.

Em determinadas concretizações, os compostos aqui descritos, seus sais farmacologicamente aceitáveis, pró-droga, solvatos, polimorfos, tautômeros ou isômeros farmacologicamente aceitáveis são administrada em combinação com outra terapia ou terapias contra o câncer. Em outras concretizações, estas terapias contra câncer adicionais são, por exemplo, cirurgia, e os métodos descritos aqui e combinações de qualquer um ou de todos estes métodos. Em concretizações adicionais, tratamentos de combinação ocorrem sequencialmente ou concorrentemente e as terapias de combinação são terapias neo-adjuvantes ou terapias adjuvantes.

Em algumas concretizações, os compostos aqui descritos são administrados com um agente terapêutico adicional. Nestas concretizações, os compostos aqui descritos encontram-se numa combinação fixa com o agente terapêutico adicional ou uma combinação não-fixa com o agente terapêutico adicional.

Apenas a título de exemplo, se um dos efeitos colaterais experimentados por um paciente ao receber um dos compostos aqui descritos for hipertensão, então, em algumas concretizações, é apropriado administrar um agente anti-hipertensivo em combinação com o composto. Ou, apenas a
5 título de exemplo, a efetividade terapêutica de um dos compostos aqui descritos é incrementado por meio de administração de outro agente terapêutico, o benefício terapêutico global para o paciente é incrementado. Ou, apenas a título de exemplo, em outras concretizações, o benefício experimentado por um paciente é incrementado pela administração de um dos
10 compostos aqui descritos com outro agente terapêutico (que também inclui um regime terapêutico) que também apresenta benefício terapêutico. Em qualquer caso, em algumas concretizações, independentemente da doença, distúrbio ou condição que está sendo tratada, o benefício global experimentado pelo paciente é simplesmente aditado dos dois agentes
15 terapêuticos ou, em concretizações adicionais, o paciente experimente um benefício sinérgico.

Em algumas concretizações, as doses apropriadas de agentes quimioterápicos é geralmente similar ou inferior àquelas já usadas em terapias clínicas em que os quimioterápicos são administrados sozinhos ou em
20 combinação com outros quimioterápicos.

Apenas a título de exemplo, compostos de platina são administrados vantajosamente numa dosagem de cerca de 1 a cerca de 500 mg por metro quadrado (mg/m^2) de área superficial do corpo, por exemplo, de cerca de 50 a cerca de 400 mg/m^2 , particularmente no caso de cisplatina,
25 numa dosagem de cerca de 75 mg/m^2 e, no caso de carboplatina, em cerca de 300 mg/m^2 por curso de tratamento. A cisplatina não é absorvida oralmente e, portanto, precisa ser fornecida via injeção intravenosa, subcutânea, intratumoral ou intraperitoneal.

Apenas a título de exemplo, compostos de taxano são

administrados vantajosamente de forma contínua ou descontínua numa dosagem de cerca de 50 a cerca de 400 mg por metro quadrado (mg/m^2) de área superficial do corpo, por exemplo, de cerca de 75 a cerca de 250 mg/m^2 , particularmente, no caso de paclitaxel, numa dosagem de cerca de 175 a cerca de 250 mg/m^2 e, no caso de docetaxel, em de cerca de 75 a cerca de 150 mg/m^2 por curso de tratamento.

Apenas a título de exemplo, compostos de camptotecina são administrados vantajosamente de forma contínua ou descontínua numa dosagem de cerca de 0,1 a cerca de 400 mg por metro quadrado (mg/m^2) de área superficial do corpo, por exemplo, de cerca de 1 a cerca de 300 mg/m^2 , particularmente no caso de irinotecano numa dosagem de cerca de 100 a cerca de 350 mg/m^2 e, no caso de topotecano, em de cerca de 1 a cerca de 2 mg/m^2 por curso de tratamento.

Apenas a título de exemplo, em algumas concretizações, alcalóides vinca são administrados vantajosamente de forma contínua ou descontínua numa dosagem de cerca de 2 a cerca de 30 mg por metro quadrado (mg/m^2) de área superficial do corpo, particularmente no caso da vinblastina, numa dosagem de cerca de 3 a cerca de 12 mg/m^2 , no caso da vincristina, numa dosagem de cerca de 1 a cerca de 2 mg/m^2 , e, no caso da vinorelbina, em dosagem de cerca de 10 a cerca de 30 mg/m^2 por curso de tratamento.

Apenas a título de exemplo, em concretizações adicionais, derivados de nucleosídeos anti-tumor são administrados vantajosamente de forma contínua ou descontínua numa dosagem de cerca de 200 a cerca de 2500 mg por metro quadrado (mg/m^2) de área superficial do corpo, por exemplo, de cerca de 700 a cerca de 1500 mg/m^2 . 5-fluorouracila (5-FU) é usada comumente via administração intravenosa com doses compreendendo de cerca de 200 a cerca de 500 mg/m^2 (em algumas concretizações, de cerca de 3 a cerca de 15 mg/kg/dia). Gemcitabina é administrada vantajosamente de

maneira contínua ou descontínua numa dosagem de cerca de 800 a cerca de 1200 mg/m² e a capecitabina é administrada vantajosamente de forma contínua ou descontínua em de cerca de 1000 a cerca de 2500 mg/m² por curso de tratamento.

5 Apenas a título de exemplo, em outras concretizações, agentes alquiladores são administrados vantajosamente de forma contínua ou descontínua numa dosagem de cerca de 100 a cerca de 500 mg por metro quadrado (mg/m²) de área superficial do corpo, por exemplo, de cerca de 120 a cerca de 200 mg/m², em outras concretizações, no caso da ciclofosfamida, 10 numa dosagem de cerca de 100 a cerca de 500 mg/m², no caso do clorambucil, numa dosagem de cerca de 0,1 a cerca de 0,2 mg/kg de peso corporal, no caso da carmustina, numa dosagem de cerca de 150 a cerca de 200 mg/m², e, no caso da lomustina, numa dosagem de cerca de 100 a cerca de 150 mg/m² por curso de tratamento.

15 Apenas a título de exemplo, em outras concretizações adicionais, derivados de podofilotoxina são administrados vantajosamente de forma contínua ou descontínua numa dosagem de cerca de 30 a cerca de 300 mg por metro quadrado (mg/m²) de área superficial do corpo, por exemplo, de cerca de 50 a cerca de 250 mg/m², particularmente, no caso da etoposida, 20 numa dosagem de cerca de 35 a cerca de 100 mg/m² e, no caso da teniposida, em cerca de 50 a cerca de 250 mg/m² por curso de tratamento.

 Apenas a título de exemplo, em outras concretizações, derivados de antraciclina são administrados vantajosamente de forma contínua ou descontínua numa dosagem de cerca de 10 a cerca de 75 mg por 25 metro quadrado (mg/m²) de área superficial do corpo, por exemplo, de cerca de 15 a cerca de 60 mg/m², particularmente, no caso da doxorubicina, numa dosagem de cerca de 40 a cerca de 75 mg/m², no caso da daunorubicina, numa dosagem de cerca de 25 a cerca de 45mg/m², e, no caso da idarubicina, numa dosagem de cerca de 10 a cerca de 15 mg/m² por curso de tratamento.

Apenas a título de exemplo, em concretizações adicionais, compostos anti-estrogênio são administrados vantajosamente de forma contínua ou descontínua numa dosagem de cerca de 1 a cerca de 100 mg diariamente dependendo do agente particular e da condição que está sendo tratada. O tamoxifeno é administrado vantajosamente por via oral numa dosagem de cerca de 5 a cerca de 50 mg, de cerca de 10 a cerca de 20 mg duas vezes ao dia, continuando-se a terapia durante tempo suficiente para se obter e conservar um efeito terapêutico. O Toremifeno é administrado fde maneira vantajosa, continuamente ou descontinuamente, por via oral, numa dosagem de cerca de 60 mg uma vez ao dia, continuando-se a terapia durante tempo suficiente para se obter e conservar um efeito terapêutico. O anastrozol é administrado vantajosamente de forma contínua ou descontínua, por via oral, numa dosagem de cerca de 1 mg uma vez ao dia. O Droloxifeno é administrado vantajosamente de forma contínua ou descontínua, por via oral, numa dosagem de cerca de 20 a 100 mg uma vez ao dia. O Raloxifeno é admionistrado vantajosamente de forma contínua ou descontínua, por via oral, numa dosagem de cerca de 60 mg uma vez ao dia. O Exemestano é administrado vantajosamnte, de forma contínua ou descontínua, por via oral, numa dosagem de cerca de 25 mg uma vez ao dia.

Apenas a título de exemplo, em concretizações adicionais, biológicos são administrados vantajosamente de forma contínua ou descontínua numa dosagem de cerca de 1 a cerca de 5 mg por metro quadrado (mg/m^2) de área superficial do corpo, ou como se sabe na arte, se diferente. Por exemplo, o trastuzumab é administrado vantajosamente numa dosagem de 1 a cerca de 5 mg/m^2 , em outras concretizações, de cerca de 2 a cerca de 4 mg/m^2 por curso de tratamento.

Em outras concretizações, quando um composto é administrado com um tratamento adicional, como radioterapia, a radioterapia é administrada 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 14 dias, 21

dias, ou 28 dias após a administração de pelo menos um ciclo de um composto. Em algumas concretizações, a radioterapia é administrada 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 14 dias, 21 dias, ou 28 dias antes da administração de pelo menos um ciclo de um composto. Em concretizações
5 adicionais, a radioterapia é administrada em qualquer variação de *timing* com qualquer variação dos ciclos previamente indicados para um composto. Em outras concretizações, programas de dosagem adicionais para co-administração de radioterapia com ciclos de um composto são determinados adicionalmente por meio de testes apropriados, ensaios clínicos, ou, em
10 algumas concretizações, são determinados por profissionais médicos qualificados.

Quando um composto é administrado com um tratamento adicional, como cirurgia, o composto é administrado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, ou 28 dias antes da cirurgia. Em concretizações adicionais, pelo menos um
15 ciclo do composto é administrado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, ou 28 dias após a cirurgia. Em outras concretizações adicionais, variações adicionais dos ciclos de administração do composto, previamente à cirurgia, ou após a ocorrência da cirurgia, são determinados adicionalmente por meio de testes e/ou ensaios clínicos apropriados, ou, em algumas concretizações, são determinados por
20 meio de avaliação por parte de profissionais médicos qualificados.

Outras terapias incluem, embora sem limitação administração de outros agentes terapêuticos, terapia de radiação ou ambos. Nos casos em que os compostos aqui descritos são administrados com outros agentes terapêuticos, os compostos aqui descritos não precisam ser administrados na
25 mesma composição farmacêutica que outros agentes terapêuticos, e, em virtude de diferentes características físicas e químicas, podem ser administrados por uma via diferente. Por exemplo, em algumas concretizações, os compostos/composições são administrados oralmente para gerar e conservar bons níveis sanguíneos dos mesmos, enquanto que o outro

agente terapêutico é administrado intravenosamente. A determinação do modo de administração e a adequabilidade da administração, onde possível, na mesma composição farmacêutica, encontra-se dentro do conhecimento do clínico versado na arte recorrendo aos ensinamentos aqui descritos. Em 5 algumas concretizações, a administração inicial é realizada de acordo com protocolos estabelecidos e, então, com base nos efeitos observados, a dosagem, os modos de administração e os tempos de administração, em outras concretizações, são modificados pelo clínico versado. A escolha particular do composto (e, onde apropriado, outro agente terapêutico e/ou radiação) 10 dependerá do diagnóstico dos médicos responsáveis e de sua avaliação da condição do paciente e do protocolo de tratamento apropriado.

Em outras concretizações, os compostos e composições aqui descritos (e, onde apropriado, o agente quimioterápico e/ou radiação) são administrados concorrentemente (p. ex., simultaneamente, de forma 15 substancialmente simultânea ou no mesmo protocolo de tratamento) ou sequencialmente, dependendo da natureza da doença, da condição do paciente, e da escolha eficaz do agente quimioterápico e/ou radiação a ser administrado em conjunto (i.e., em um único protocolo de tratamento) com o composto/composição.

20 Em usos e aplicações combinatoriais, o composto/composição e o agente quimioterápico e/ou radiação não precisam ser administrados simultaneamente ou de forma substancialmente simultânea, e a ordem de administração inicial do composto/composição, e em outras concretizações, o agente quimioterápico e/ou radiação, não é importante. Assim, em algumas 25 concretizações, os compostos/composições da presente revelação são administrados primeiro, seguido da administração do agente quimioterápico e/ou radiação; ou o agente quimioterápico e/ou radiação é administrado primeiro seguido da administração dos compostos/composições descritos aqui. Em concretizações adicionais, esta administração alternativa é repetida

durante um único protocolo de tratamento. Com os ensinamentos descritos aqui, a determinação da ordem de administração, e o número de repetições de administração de cada agente terapêutico durante um protocolo de tratamento, poderia enquadrar-se no conhecimento do médico versado na arte após

5 avaliação da doença que está sendo tratada e a condição do paciente. Por exemplo, em algumas concretizações, o agente quimioterápico e/ou radiação é administrada primeiro, particularmente se ele fora um agente citotóxico, e então o tratamento é continuado com a administração dos compostos/composições da presente revelação, seguido, onde determinado

10 vantajoso, pela administração do agente quimioterápico e/ou radiação, e desta forma até completar-se o protocolo de tratamento. Assim, em outras concretizações e de acordo com a experiência e o conhecimento, o médico prático modifica cada protocolo para a administração do composto/composição para o tratamento de acordo com as necessidades do

15 paciente individual, à medida que o tratamento prossegue. O médico responsável, ao avaliar se o tratamento está sendo efetivo na dosagem administrada, considerará o bem-estar geral do paciente e também sinais mais definidos, como o alívio de sintomas relacionados com a doença, inibição do crescimento de tumor, encolhimento efetivo do tumor, ou inibição de

20 metástase. O tamanho do tumor pode ser medido por meio de métodos convencionais, como estudos radiológicos, p. ex., varredura CAT ou MRJ, e é possível usar medições sucessivas para avaliar se o crescimento do tumor foi ou não retardado ou mesmo revertido. Em concretizações adicionais, o alívio de sintomas relacionados com a doença, como dor, e melhoramento da

25 condição geral são usados para auxiliar a avaliar a efetividade do tratamento.

Em algumas concretizações, uma composição descrita aqui é administrada antes da administração de um ou mais agentes quimioterápicos. Como exemplos não limitantes desta concretização, o agente quimioterápico é administrado horas (p. ex., uma, cinco, dez, etc.) ou dias (p. ex., um, duas,

três, etc.) Após a administração da composição descrita aqui. Em algumas concretizações, a administração subsequente é pouco após (p. ex., dentro de uma hora) a administração do composto descrito aqui.

Agentes anti-eméticos são um grupo de drogas eficazes para
5 tratamento de náusea e emese (vômitos). Terapias do câncer frequentemente causam ânsias de vômito e/ou náusea. Muitas drogas anti-eméticas objetivam o receptor de seratonina 5-HT₃ que está envolvido na transmissão de sinais para sensações de emese. Estes antagonistas de 5-HT₃ incluem, embora sem limitação, dolasetron (anzemet®), granisetron (kytril®), ondansetron
10 (zofran®), palonosetron e tropisetron. Outros agentes anti-eméticos incluem, embora sem limitação, os antagonistas de receptor de dopamina, como cloropromazina, domperidona, droperidol, haloperidol, metaclopramida, prometazina, e procloroperazina; anti-histaminas, como cocolizina, difenidramina, dimenidrinato, meclizina, prometazina, e hidroxizina;
15 lorazepam, escopolamina, dexametasona, emetrol®, propofol, e trimetobenzamida. A administração destes agentes anti-eméticos, adicionalmente ao tratamento de combinação descrito acima, controlará os potenciais efeitos colaterais de náusea e emese causados pelo tratamento de combinação.

20 Agente imuno-restauradores são um grupo de drogas que se opõem aos efeitos imuno-supressivos de muitas terapias de câncer. As terapias frequentemente causam mielossupressão, uma diminuição substancial na produção de leucócitos (células sanguíneas brancas). A diminuição sujeita o paciente a um risco maior de infecções. A neutropenia é uma condição em
25 que a concentração de neutrófilos, o leucócito principal, é severamente deprimida. Agentes imuno-restauradores são análogos sintéticos do hormônio, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), e atuam estimulando a produção de neutrófilos na medula óssea. Estes incluem, embora sem limitação, filgrastim (neupogen®), peg-filgrastim (neulasta®) e lenograstim.

A administração destes agentes imuno-restauradores, adicionalmente ao tratamento de combinação descrito acima, controlará os potenciais efeitos de mielossupressão causados pelo tratamento de combinação.

Agentes atntibióticos são um grupo de drogas que apresentam

5 propriedades antibacterianas, antifúngicas, e antiparasíticas. Antibióticos inibem o crescimento ou causam a morte dos microorganismos infecciosos por meio de vários mecanismos, como inibindo a produção de paredes celulares, prevenindo a replicação de DNA, ou impedindo a proliferação celular. Infecções potencialmente letais ocorrem a partir dos efeitos colaterais

10 da mielossupressão devido a terapias para o câncer. As infecções podem levar à sepsia ocasionando febre, inflamação disseminada, e disfunção dos órgãos. Antibióticos controlam e abolem a infecção e sepsia e incluem, embora sem limitação, amicacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, loracarbef, ertapenem, cilastatina, meropenem,

15 cefadroxila, cefazolina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozila, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazone, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, teicoplanina, vancomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, ertiomicina, roxitromicina, troleandomicina, aztreonam,

20 amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, benzolamida, bumetanida, clorotalidona, clopamida,

25 diclorofenamida, etoxzolamida, indapamida, mafenida, mefrusida, metolazona, probenecida, sulfanilamidas, sulfametoxazol, sulfasalazina, sumatriptano, xipamida, democlociclina, doxiciclina, minociclina, oxitettraciclina, tetraciclina, cloramfenicol, clindamicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolida,

metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, platesimicina, pirazinamida, dalfopristina, rifampina, espectinomicina, e telitromicina. A administração destes agentes antibióticos, adicionalmente ao tratamento de combinação descrito acima, controlará infecção potencial e efeitos colaterais de sepsia causados pelo tratamento de combinação.

Agentes para o tratamento de anemia são compostos dirigidos para o tratamento da baixa produção de células sanguíneas vermelhas e de plaquetas. Adicionalmente à mielossupressão, muitas terapias para o câncer também causam anemias, deficiências nas concentrações e na produção de células sanguíneas vermelhas e fatores relacionados. Agentes para o tratamento de anemia são análogos recombinantes da glicoproteína, eritropoietina, e funcionam estimulando a eritropoiese, a formação de células sanguíneas vermelhas. Agentes para o tratamento de anemia incluem, embora sem limitação, eritropoietina recombinante (epogen®, dynopro®) e darbepoetina alfa (aranesp®). A administração destes agentes para o tratamento de anemia, adicionalmente ao tratamento de combinação descrito acima, controlará os potenciais efeitos colaterais de anemia causados pelo tratamento de combinação.

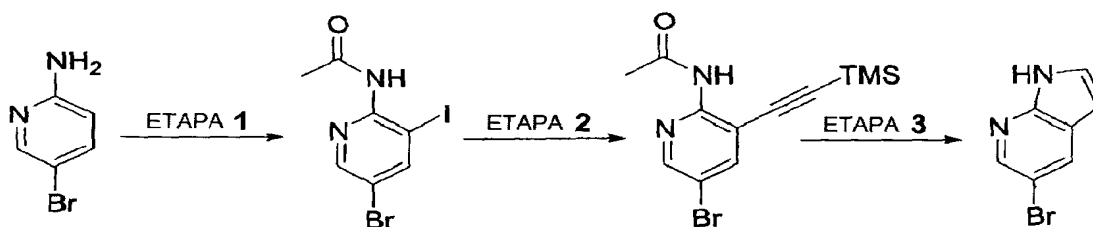
Em algumas concretizações, efeitos colaterais de dor e inflamação provenientes do tratamento de combinação aqui descrito são tratados com compostos selecionados do grupo que compreende: corticosteróides, antiinflamatórios não-esteróides, relaxantes musculares e combinações dos mesmos com outros agentes, anestésicos e combinações dos mesmos com outros agentes, expectorantes e combinações dos mesmos com outros agentes, antidepressivos, anticonvulsivos e combinações dos mesmos; anti-hipertensivos, opióides, canabinóides tópicos, e outros agentes, como capsaicina.

Em algumas concretizações, para o tratamento de efeitos colaterais de dor e inflamação, compostos de acordo com a presente reelação

são administrados com um agente selecionado do grupo que compreende: dipropionato de betametasona (aumentado ou não aumentado), valerato de betametasona, propionato de clobetasol, prednisona, metil prednisolona, diflorasone diacetato, halobetasol propionato, amcinonida, dexametasona, 5 dexosimetasona, fluocinolona acetononida, fluocinonida, halocinonida, pivalato de clocortolona, dexosimetasona, flurandrenalida, salicilatos, ibuprofeno, cetoprofeno, etodolac, diclofenaco, meclofenamato sódio, naproxeno, piroxicam, celecoxib, ciclobenzaprina, baclofeno, ciclobenzaprina/lidocaína, baclofeno/ciclobenzaprina, 10 ciclobenzaprina/lidocaína/cetoprofeno, lidocaína, lidocaína/desóxi-d-glucose, prilocaína, creme emla (*Eutectic Mixture of Local Anesthetics*) (lidocaína 2,5 % e prilocaína 2,5 %), guaifenesina, guaifenesina/cetoprofeno/ciclobenzaprina, amitriptilina, doxepina, desipramina, imipramina, amoxapina, clomipramina, nortriptilina, 15 protriptilina, duloxetina, mirtazepina, nisoxetina, maprotilina, reboxetina, fluoxetina, fluvoxamina, carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, carbamezipina, zonisamida, mexiletina, gabapentina/clonidina, gabapentina/carbamazepina, carbamazepina/ciclobenzaprina, anti-hipertensivos incluindo clonidina, 20 codeína, loperamida, tramadol, morfina, fentanila, oxicodona, hidrocodona, levorfanol, butorfanol, mentol, óleo de gaultéria, cânfora, óleo de eucalipto, óleo de terebentina; ligantes de CB1/CB2, acetaminofeno, infliximab) inibidores de sintase de óxido nítrico, particularmente inibidores de sintase de óxido nítrico induzível; e outros agentes, como capsaicina. A administração 25 destes agentes analgésicos para dor e inflamação, adicionalmente ao tratamento de combinação descrito acima, controlará os efeitos potenciais de dor e inflamação causados pelo tratamento de combinação.

Exemplos

Exemplo 1: Síntese dos compostos Método 1

Método 1

Etapa 1: Síntese de N-(5-bromo-3-iodo-piridin-2-il)-acetamida.

A uma solução de 2-amino-5-bromopiridina (12,7 g, 73,4 mmol) em DMF (150 ml) adicionou-se iodo (14,9 g, 58,7 mmol) e periodato de sódio (6,3 g, 29,4 mmol). A mistura de reação foi agitada a 90°C durante 20 horas, depois diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados duas vezes com uma solução aquosa 1 M de tiosulfato de sódio, secados sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrados sobre um leito de sílica-gel. O solvente foi evaporado dando 16,5 g de um sólido castanho. O sólido foi dissolvido em THF (150 ml) e resfriado a 0°C. Adicionou-se piridina (6,7 ml, 71,7 mmol), seguido de adição por gotejamento de cloreto de acetila (5,1 ml, 71,7 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas, depois a 60°C durante 4 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi repartido entre água (200 ml) e diclorometano (250 ml). A camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio anidro e removidas por filtração. Purificação por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel com um gradiente de acetato de etila/hexanos deu o composto do título como um sólido laranja (7,76 g, 41 % de rendimento). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,17 (s, 1H), 8,55 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H); HPLC/MS m/z: 340,8, 342,8 [MH]⁺. Material diacetilado também foi isolado como um sólido laranja claro (7,0 g, 33 % de rendimento). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,78 (d, J=2,5 Hz,

1H), 8,74 (d, J=2,5 Hz, 1H), 2,17 (s, 6H); HPLC/MS m/z: 402,8, 404,8 [MNa]⁺.

O material diacetilado (7 g, 18,27 mmol) foi dissolvido em diclorometano (180 ml) e tratado com PS-trisamina (26 g, carga de 3,53 mmol/g, Argonaut Technologies) durante 17 horas. A resina foi removida por filtração, lavada com diclorometano e o solvente foi evaporado dando 5,95 g do composto do título, contaminado com 10 % de 2-amino-3-iodo-5-bromopiridina.

Etapa 2: Síntese de N-(5-bromo-3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-acetamida.

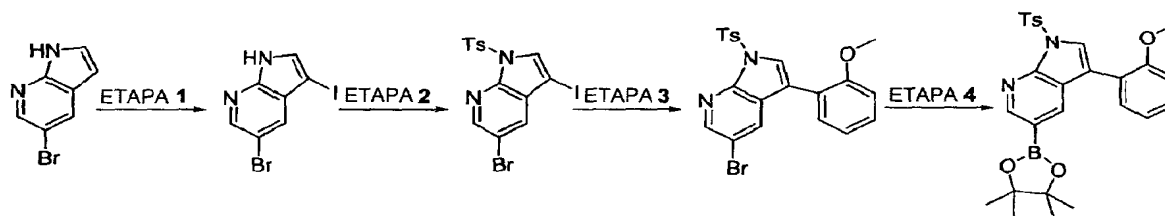
A uma suspensão de N-(5-bromo-3-iodo-piridin-2-il)-acetamida (6,42 g, 18,83 mmol) em diclorometano (90 ml) adicionou-se trietil amina (3,15 ml, 22,6 mmol), depois a mistura foi resfriada a 0°C e adicionou-se sequencialmente diclorobis(trifenilfosfino)paládio (II) (66 mg, 0,094 mmol) e iodeto de cobre(I) (36 mg, 0,188 mmol). Finalmente adicionou-se por gotejamento trimetilsililacetileno (2,93 ml, 20,71 mmol), e o banho de gelo foi removido. Após agitação à temperatura ambiente durante 17 horas, a mistura bruta foi adsorvida diretamente sobre sílica-gel. Purificação por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel com um gradiente de acetato de etila/hexano deu o composto do título como sólido amarelo claro (4,75 g, 81 % de rendimento). RMN ¹H (DMSO-Cl₆): δ 9,99 (s, 1H), 8,31 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=2,5 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 0,00 (s, 9H); HPLC/MS m/z: 311, 313 [MH]⁺.

Etapa 3: Síntese de 5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina.

A uma solução de N-(5-bromo-3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-acetamida (4,75 g, 15,26 mmol) em THF (90 ml) adicionou-se por gotejamento uma solução 1 M de fluoreto de tetra-n-butil amônio em THF (30,5 ml, 30,5 mmol). Após agitação em refluxo durante 15 horas, a mistura de reação foi concentrada em vácuo e adicionou-se água. A camada aquosa

foi extraída três vezes com diclorometano, e os extratos combinados foram adsorvidos diretamente sobre sílica-gel. Purificação por meio de cromatografia por vaporização instantânea em sílica-gel com um gradiente de acetato de etila/hexanos deu 2,29 g de um sólido bege. Recristalização a partir de acetato de etila/hexanos deu o composto do título como flocos bege claros (1,33 g). Purificação adicional do filtrado sobre sílica-gel com um gradiente de acetato de etila/hexanos deu mais do composto do título como um pó cristalino (675 mg) para um rendimento combinado de 2,01 g; 67 %. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 11,89 (s, 1H), 8,24 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J=3,0$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J=1,0, 3,0$ Hz, 1H); HPLC/MS m/z : 197 $[\text{MH}]^+$.

Método 2



Etapa 1: Síntese de 5-bromo-3-iodo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina.

Em um frasco de fundo redondo de 500 ml adicionou-se 5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (10,11 g, 51,3 mmol) e 250 ml de acetona. Adicionou-se N-iodossuccinimida (NIS, 12,7 g, 56,4 mmol), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O precipitado foi recolhido e lavado com acetona fria dando 12,2 g (74 %) do composto do título como um pó cor de cobre. RMN ^1H (500 MHz, d_6 -DMSO) $\delta=12,35$ (br,s, 1H), 8,29 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=2,0$ Hz 1 H), 7,79 (s, 1H); MS: m/z 322,8/324,8 $[\text{MH}]^+$.

Etapa 2: Síntese de 5-bromo-3-iodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina.

Em um frasco redondo de 250 ml adicionou-se 5-bromo-3-

iodo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (8,00 g, 40,6 mmol) e 120 ml de THF seco. A solução foi resfriada em um banho de gelo a 0°C e adicionou-se NaH (2,40 g, 60,0 mmol) em três porções. Após 20 min, adicionou-se cloreto de p-toluenossulfonila (8,70 g, 45,63 mmol), e a mistura de reação foi deixada
 5 aquecer à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada e adicionou-se hexanos para se obter um precipitado, que foi recolhido e lavado com 2M de NaOH gelado. O produto bruto foi recristalizado de EtOAc/hexanos dando 17,8 g (92 %) do composto do título como um pó cor de cobre claro. RMN ¹H (500 MHz, J₆-DMSO) δ 8,49 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,98(d, J=8,5 Hz, 2H),
 10 7,42 (d, J=8,5 Hz, 2H), 2,32(s, 3H); MS: m/z 476,8/478,8 [MH⁺].

Etapa 3: Síntese de 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina.

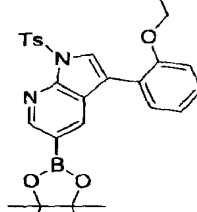
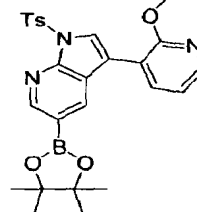
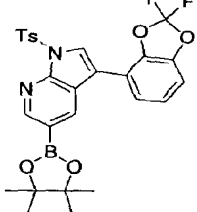
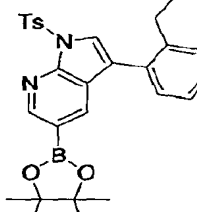
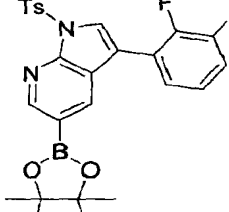
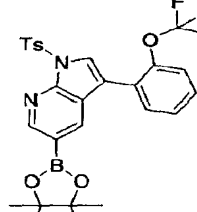
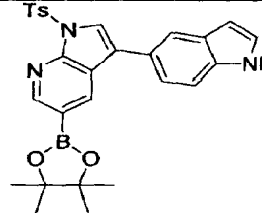
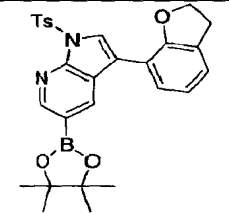
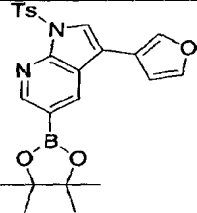
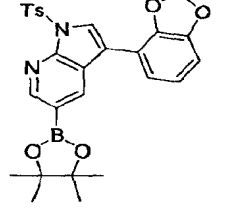
Em um frasco de fundo redondo de 500 ml adicionou-se 5-bromo-3-iodo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (11,80 g, 20,96 mmol), ácido 2-metoxifenil borônico (3,76 g, 24,74 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paládio(II) (0,756 g, 1,08 mmol), acetonitrila (100 ml) e 100 ml de Na₂CO₃ 2M (aq). O frasco foi equipado com um condensador de refluxo e aquecido a 60°C com agitação rápida sob N₂ durante 8 h. A
 15 mistura de reação foi filtrada para se obter um precipitado cor de bronze-acinzentado, que foi dissolvido em EtOAc e lavado com água, seguido de salmoura. Concentração desta solução deu 7,70 g (80 %) do composto do título como um pó cor de cobre. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8,50 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,07(s, 1H), 8,03(d, J=8,0 Hz, 2H),
 20 7,54(dd, J=1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,43(d, J=8,0 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,15(d, J=7,5 Hz, 1H), 7,05(t, J=7,0 Hz, 1H), 3,80(s, 3H), 2,34(s, 3H); MS: m/z 456,9/458,9 [MH⁺].

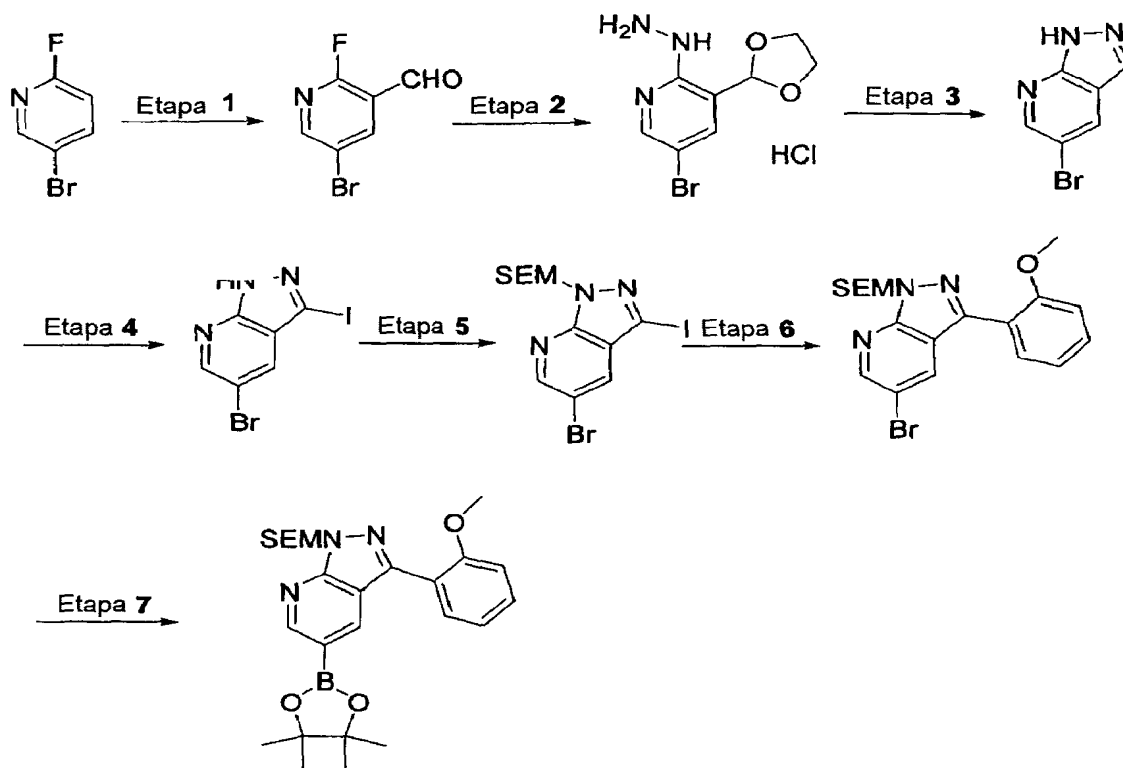
Etapa 4: Síntese de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina.

Em um frasco de reação para microondas Persona Chemistry de 5 ml adicionou-se 5-bromo-3-(2-metóxi- fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,102 g, 0,220 mmol), Bis(pinacolato)diboro (0,123 g, 0,483 mmol), produto de adição química de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II)-dicloreto diclorometano (9,1 mg, 0,01 mmol) e acetato de sódio anidro (55 mg, 0,67 mmol) e DMF anidro (1 ml). A mistura resultante foi irradiada em um Personal Chemistry Optimizer a 140⁰C durante 60 min e então diluída com EtOAc e extraída 4X com água. A fase orgânica foi tratada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea em sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 90,9 mg (81 %) do composto do título como um pó branco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J=10 Hz, 1H), 8,11(d, J=5,5 Hz, 2 H), 7,94 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,50(m, 1H), 7,35(t, J=7,5 Hz, 1H), 7,25(d, J=7,5 Hz, 2H), 7,05(t, J=7,2 Hz, 1H), 7,01(d, J=7,2 Hz, 1H), 3,85(s, 3H), 2,35(s, 3H), 1,31(s, 12H); MS: m/z 505,1 [MH⁺].

Outros compostos preparados com o Método 2 são mostrados na Tabela 1:

Tabela 1

Estrutura	Estrutura	Estrutura
 MS: m/z 519 $[MH^+]$.	 MS: m/z 506 $[MH^+]$.	 MS: m/z 555 $[MH^+]$.
 MS: m/z 503 $[MH^+]$.	 MS: m/z 511 $[MH^+]$.	 MS: m/z 559 $[MH^+]$.
 MS: m/z 514 $[MH^+]$.	 MS: m/z 517 $[MH^+]$.	 MS: m/z 465 $[MH^+]$.
	 MS: m/z 519 $[MH^+]$.	

Método 3**Etapa 1: Síntese de S-bromo-1-fluoro-piridina-S-carbaldeído.**

Uma solução de di-iso-propilamina de lítio (5 ml, 35 mmol) em THF anidro (40 ml) foi resfriada a -78°C sob nitrogênio e adicionou-se n-
 5 butil lítio (2,5 M em hexanos, 12 ml, 30 mmol). Em seguida, a mistura foi agitada a -78°C durante 15 min antes de se adicionar 5-bromo-2-fluoro-
 piridina (5 g, 28 mmol). Em seguida, a mistura resultante foi agitada a -78°C durante 90 mm. Adicionou-se muito rapidamente N-formilpiperidina (4 ml,
 36 mmol) à suspensão a -78°C e a mistura foi agitada vigorosamente durante
 10 60 sec. A reação foi extinta imediatamente por meio de adição de uma solução aquosa de ácido cítrico a 10 % (peso/volume). A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e distribuída entre água e diclorometano. A fase aquosa foi extraída três vezes com diclorometano e as fases orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas.
 15 Cristalização do produto bruto a partir de ciclohexano deu 5-bromo-2-fluoro-

piridina-3-carbaldeído (2,993 g, 52 % de rendimento) como cristais floculentos de cor bege claro. RMN ^1H (500 MHz, 4-DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H). MS: m/z 236, 238 [MNa^+], 204, 206 [MH^+], 176, 178 [MH-CO^+].

5 Etapas 2 e 3: Síntese de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

5-bromo-2-fluoro-piridina-3-carbaldeído (13,66 g, 66,96 mmol), pinacol (8,75 g, 74,0 mmol) e monoidrato de ácido paratoluenossulfônico (1,50 g, 7,89 mmol) foram colocados em um frasco equipado com um condensador DEAN-STARK e dissolvidos em benzeno anidro (400 ml). A mistura foi aquecida em refluxo e o solvente foi removido por destilação até o destilado permanecer transparente e o volume restante foi de aproximadamente 200 ml. A mistura foi diluída com acetato de etila (300 ml) e lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, depois secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em uma mistura de etanol (400 ml) e di-isopropil-etil-amina (25 ml). Adicionou-se então hidrazina anidra (15 ml, 0,48 mol) e a mistura resultante foi agitada em condições de refluxo durante 4 h. Em seguida, a mistura foi concentrada à secura e o resíduo resultante foi distribuído entre água e tolueno. A fase orgânica foi lavada com salmoura duas vezes, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em éter anidro (700 ml) e adicionou-se lentamente cloreto de hidrogênio em éter anidro (2M, 70 ml) à solução vigorosamente agitada. O precipitado foi removido por filtração, lavado com éter e hexano e então secado em vácuo. RMN ^1H (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,31 (s,br, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,56 (s,br), 1,27 (s, 6H), 1,19 (s, 6H). MS: m/z 198, 200 [MH^+].

10
15
20
25

O sólido acima foi dissolvido em uma mistura de água (500 ml), etanol (200 ml) e ácido clorídrico aquoso concentrado (50 ml) a de 50 a 65°C. A mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante 16 h antes

de ser neutralizada a pH=8 com bicarbonato de sódio. O precipitado resultante foi removido por filtração e a fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo resultante e o precipitado obtidos são cristalizados de etanol dando 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (6,615 g, 50 % de rendimento) como um sólido cristalino de bege a verde oliva claro. RMN ^1H (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,91 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,16 (s, br, 1H). MS: m/z 198, 200 [MH^+].

Etapa 4: Síntese de 5-bromo-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3,00 g, 15,2 mmol) e N-iodossuccinimida (3,60 g, 16,0 mmol) foram dissolvidos em dicloroetano anidro (100 ml). A mistura resultante foi agitada em condições de refluxo durante 6 h, resfriada à temperatura ambiente e diluída com THF (300 ml). A solução resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio (100 ml) e salmoura, depois secada sobre magnésio sulfato, filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado com uma mistura a 1:1 de diclorometano e éter e depois éter antes de ser secada em vácuo dando 5-bromo-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3,795 g, 77 % de rendimento) como um sólido bege-castanho. RMN ^1H (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 14,31 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,20 (d, 1H). MS: m/z 323, 325 [MH^+].

Etapa 5: Síntese de 5-bromo-3-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

Sob nitrogênio, 5-bromo-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (2,68 g, 8,27 mmol) foi dissolvida em DMF anidro (40 ml). A solução foi resfriada a de 0 a 5°C e adicionou-se um excesso de hidreto de sódio seco até adição ulterior não resultar em formação de hidrogênio. À suspensão resultante adicionou-se cloreto de 2-trimetilsilanil-etoximetila (2,5 ml, 14 mmol) por gotejamento a de 0 a 5°C. A mistura resultante foi agitada a 0°C

durante 1 h e, em seguida, extinta por meio de adição de metanol e, subsequentemente, de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Em seguida, a mistura foi concentrada à secua a 50°C sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi distribuído entre água, salmoura e diclorometano. Em
 5 seguida, a fase aquosa foi extraída com diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea em sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 5-bromo-3-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-
 10 pirazolo[3,4-b]piridina (2,929 g, 78 % de rendimento) como um sólido de cor bege a castanho. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8,85 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,11 (s, 9H).

Etapa 6: Síntese de 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

15 Uma mistura de 5-bromo-3-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,606 g, 3,537 mmol), ácido 2-metóxi-fenil-borônico (575 mg, 3,78 mmol) e de produto de adição química de 1,1'- bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II)-dicloreto diclorometano (145 mg, 0,178 mmol) em acetonitrila (8 ml) e solução aquosa de carbonato de
 20 sódio (2M, 8 ml) foi agitada em um frasco fechado a 85°C durante 100 min. A mistura resultante foi então distribuídas entre uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e diclorometano e a fase aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por
 25 meio de cromatografia por vaporização instantânea em sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,002 g, 65 % de rendimento) como um óleo branco-sujo. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8,70 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (ddd, 1H), 7,23 (dd,

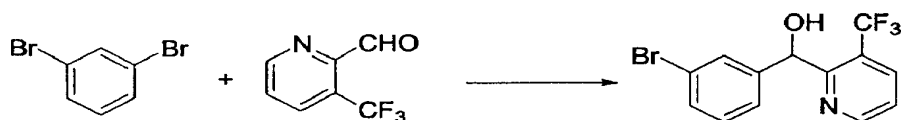
1H), 7,10 (ddd, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 0,84 (t, 2H), -0,10 (s, 9H). MS: m/z 456, 458 [MNa⁺].

Etapa 7: Síntese de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

Bis(pinacolato)diboro (1,20 g, 4,73 mmol), produto de adição química de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II)-dicloreto diclormetano (100 mg, 0,122 mmol) e acetato de sódio anidro (625 mg, 7,62 mmol) foram colocados em um frasco enxaguado com nitrogênio. A isto adicionou-se uma solução de 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,002 g, 2,307 mmol) em DMF anidro (15 ml). A mistura resultante foi irradiada em um Personal Chemistry Optimizer a 130⁰C durante 60 min e então concentrada a 50⁰C sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi distribuído entre éter e salmoura e a fase aquosa foi extraída com éter. As fases orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto bruto foi então purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea em sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,370 g, 123 % de rendimento) como um sólido verde-oliva claro. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8,76 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,51 (ddd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (ddd, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,84 (t, 2H), -0,10 (s, 9H).

25 Método 4

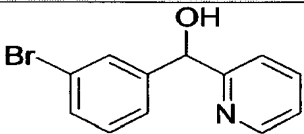
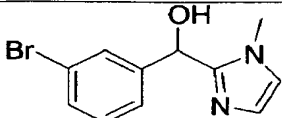
Síntese de (3-bromo-fenil)-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol



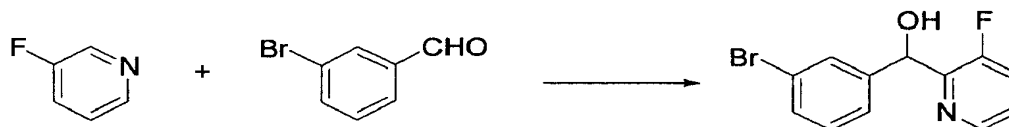
25 ml de THF anidro foram colocados sob nitrogênio e resfriados a -78°C . Adicionou-se 2,2 ml (5,5 mmol) de uma solução 2,5 M de n-butil lítio em hexanos. Adicionou-se lentamente à solução resultante 0,7 ml (1,4 g, 5,8 mmol) de 1,3-dibromobenzeno. Após adição completa a solução resultante foi agitada a -78°C durante 90 min. Adicionou-se rapidamente 1,00 g (5,71 mmol) de 3-trifluorometil-piridina-2-carbaldeído. A solução escura foi aquecida a -20°C e agitada durante 20 min àquela temperatura. A mistura resultante foi distribuída entre ácido cítrico aquoso a 10 % e diclorometano. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e o solvente completamente evaporado. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea on sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 1,053 g (3,171 mmol, 58 %) de (3-bromo-fenil)-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol como um óleo amarelo. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,02 (d, 1H),; MS: m/z 332,0 + 334,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Outros intermediários preparados por meio do Método 4 são mostrados na Tabela 2:

Tabela 2

Estrutura	MS: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)
	264,0 + 266,0
	266,9 + 269,0

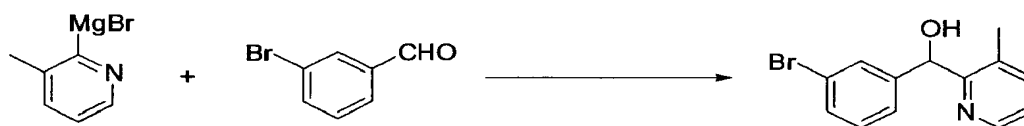
Método 5



Síntese de (3-bromo-fenil)-(3-fluoro-piridin-2-il)-metanol

Sob nitrogênio 4,27 g (38,1 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano foram dispersados em 100 ml de éter de dietila anidro à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi resfriada a -78°C e adicionou-se 15 ml (37,5 mmol) de uma solução 2,5 M de n-butil lítio em hexanos. Após agitação a -78°C durante 15 min, adicionou-se por gotejamento 3,36 g (34,6 mmol) de 3-fluoropiridina àquela temperatura. A mistura resultante de reação foi agitada a -78°C durante 1 h. À suspensão amarela resultante adicionou-se 5 ml (8 g, 43 mmol) de 3-bromo-benzaldeído e a solução resultante foi agitada a -78°C a -20°C durante 2 h. A reação foi então extinta por meio de adição de ácido cítrico aquoso a 10 % e distribuída entre diclorometano e água. A camada aquosa apresentou um pH de cerca de 3 e foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 3,775 (13,38 mmol, 39 %) de (3-bromo-fenil)-(3-fluoro-piridin-2-il)-metanol como um óleo cor-de-bronze. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (dt, 1H), 7,69 (ddd, 1H), 7,63 (m, br., 1H), 7,44 (dm, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,35 (d(m), 1H), 7,23 (t, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,01 (d, 1H); MS: m/z 282,0 + 284,0(M+H $^+$).

Método 6

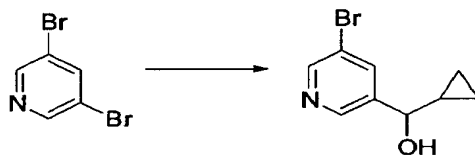


Síntese de (3-bromo-fenil)-(3-metil-piridin-2-il)-metanol

Sob nitrogênio 0,5 ml (794 mg, 4,3 mmol) de 3-bromobenzaldeído foi adicionado a 30 ml (7,5 mmol) de uma solução 0,25 M de 3-metil-2-piridilbrometo de magnésio em THF (obtido comercialmente da Rieke Metals, Inc.) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida

em refluxo durante 18 h. A mistura resultante foi distribuída entre ácido cítrico aquoso a 10 % e diclorometano. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de brometo de sódio, secadas sobre sulfato de sódio e completamente evaporadas. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea em sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 244 mg (0,88 mmol, 12 %) de 3-bromo-fenil)-(3-metil-piridin-2-il)-metanol como um óleo amarelo. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (dd, 1H), 7,57 (d(m), 1H), 7,52 (d(m), 1H), 7,41 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,91 (d, 1H), 2,24 (s, 3H); MS: m/z 278,0 + 280,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Método 7



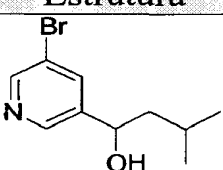
Síntese do intermediário (5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil-

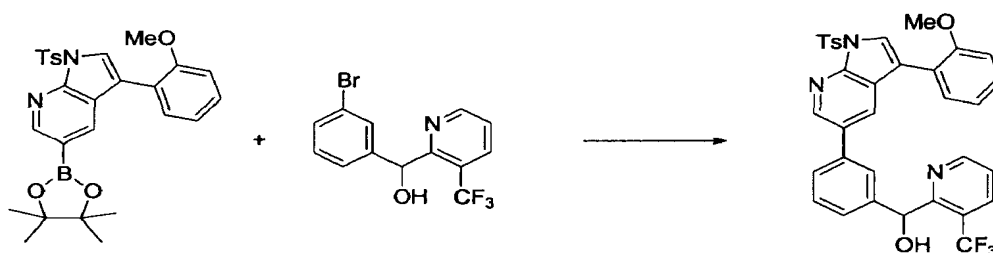
metanol

3,5-Dibromo-piridina (1 g, 4,22 mmol) foi dissolvido em 5 ml de tetraidrofurano e resfriado a 0°C . Uma solução de isopropil magnésio cloreto de lítio (15 % em tetraidrofurano, 5,07 ml, 5,06 mmol) foi adicionada por gotejamento e a solução foi agitada durante 15 min a 0°C . A solução resultante foi adicionada a uma solução de aldeído de ciclopropila (0,31 ml, 4,22 mmol) em 2 ml de tetraidrofurano a 0°C e a mistura foi agitada durante mais 30 min a 0°C . A reação foi extinta com uma solução saturada de cloreto de amônio (10 ml) e água (10 ml). A mistura bruta foi passada através de um cartucho Varian Chemelut (acetato de etila como eluente) e concentrada dando 623 mg de (5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil-metanol como um óleo (2,73 mmol, 65 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57

(m, 2H), 7,99 (t, J=2 Hz, 1H), 5,49 (d, J=5 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,47 (m, 1H), 0,4 (m, 3H). MS: m/z 228,0/230,0 (M+H⁺).

O intermediário a seguir foi sintetizado de uma maneira análoga à síntese do (5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil-metanol descrito acima.

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	244,0 + 246,0



Síntese de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol

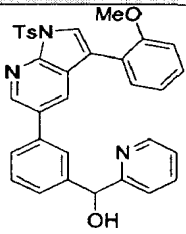
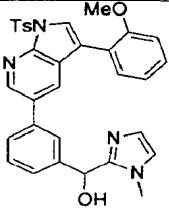
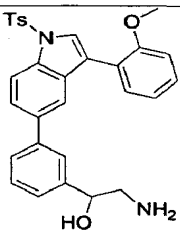
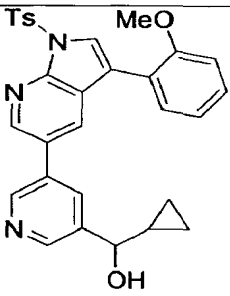
504 mg (1,00 mmol) de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina, 50 mg (61 µmol) de produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paládio(II) diclorometano e 337 mg (1,01 mmol) de (3-bromo-fenil)-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol foram colocados em um frasco para microondas. Adicionou-se 8 ml de acetonitrila, 3 ml de tolueno e 8 ml de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. O frasco foi fechado hermeticamente e irradiada em um Personal Chemistry® Optimizer a 125°C durante 20 min. A mistura resultante foi distribuída entre diclorometano e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea em sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em

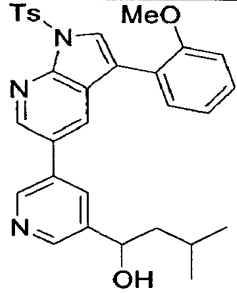
hexanos dando 397 mg (0,63 mmol, 63 %) de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol como um sólido marmóreo. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, br., 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,35 (d(m), 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (dd(d), 1H), 6,24 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); MS: m/z 630,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Outros intermediários preparados por meio do Método 7 são mostrados na Tabela 3:

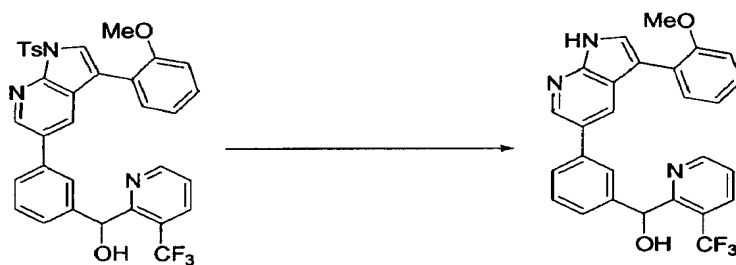
10

Tabela 3

Estrutura	MS: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)
	562
 (aquecimento com microondas a 125-140° durante 50 min.)	565
	513
	526,2

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	542,2

Método 8



Síntese de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]fenil}-3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol

5 390 mg (0,62 mmol) de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol foi dissolvido em etanol com aquecimento suave. A solução resultante foi diluída com hidróxido de sódio aquoso 2 M (de 16 a 30 % v/v) e a mistura resultante foi deixada à temperatura ambiente durante 16 h. O pH

10 foi ajustado em 8 por meio de adição de ácido clorídrico aquoso concentrado e a solução resultante foi extraída três vezes com clorofórmio. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas dando 144 mg (0,30 mmol, 49 %) de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol como um sólido

15 amarelo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,75 (s, br., 1H), 7,73 (d, 1H), 7,58 (d(m), 1H), 7,56 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,82 (s, 3H); MS: m/z 476,1 (M+H⁺).

Outros compostos preparados por meio do método 8 são mostrados nas Tabelas 4A e 4B:

Tabela 4A

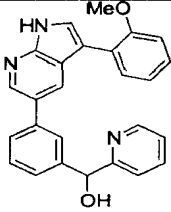
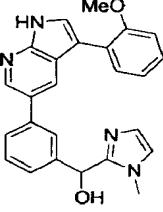
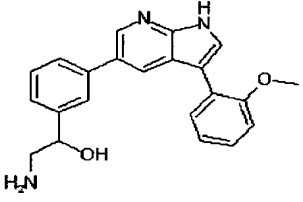
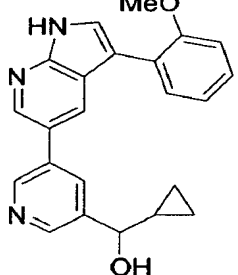
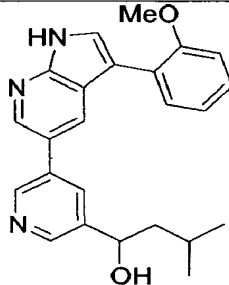
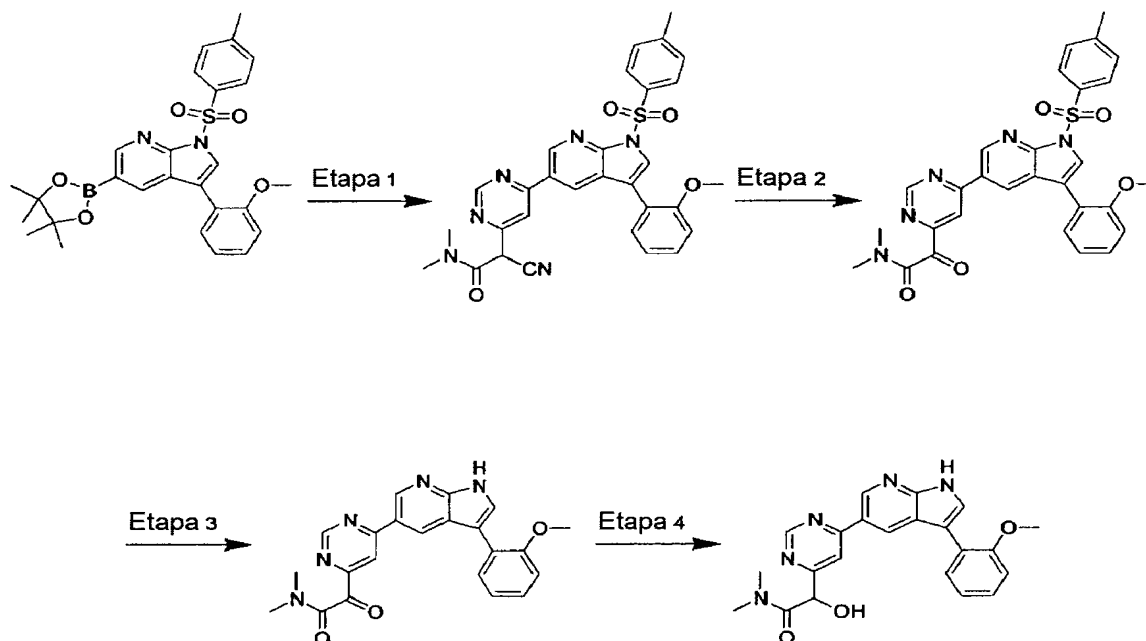
Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	408,1
	411,1
	360,4

Tabela 4B

	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.99 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 2H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> ₁ = 7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7.04 (td, <i>J</i> ₁ = 7.5 Hz, <i>J</i> ₂ = 1 Hz, 1H), 5.41 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> ₁ = 7.5 Hz, <i>J</i> ₂ = 4.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 0.45 (m, 4H). MS: m/z 372.2 (M+H ⁺).
	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.98 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 2H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8.02 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> ₁ = 7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, <i>J</i> ₁ = 7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2 Hz, <i>J</i> ₃ = 1 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> ₁ = 7 Hz, <i>J</i> ₂ = 1 Hz, 1H), 7.04 (td, <i>J</i> ₁ = 7 Hz, <i>J</i> ₂ = 1 Hz, 1H), 5.30 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.71 (dt, <i>J</i> ₁ = 9 Hz, <i>J</i> ₂ = 5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 0.91 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H). MS: m/z 388.2 (M+H ⁺).

Método 9



Síntese de 2-hidróxi-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida

Etapa 1: Síntese de 2-ciano-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida.

Uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,0 g, 2,0 mmol), 2-(6-cloro-pirimidin-4-il)-2-ciano-N,N-dimetil-acetamida (preparada de acordo com o método publicado em *Tetrahedron Letters* (2005) 46, 3587-3589) (670 mg, 3,0 mmol), bicarbonato de sódio, (2M aq, 4,9 mmol), acetonitrila (13,2 ml), e produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (97 mg, 0,12 mmol) foi aquecida em um reator de microondas a 120⁰C durante 45 mm. A mistura bruta foi concentrada à secura, suspensa em água (50 ml), e agitada durante 30 min. O precipitado resultante foi removido por filtração, suspenso em acetato de etila (15 ml), e agitado durante 15 h. O precipitado foi removido por filtração, enxaguado com acetato de etila (3 x 5 ml), e secado ao ar.

Recristalização a partir de etilacetato/metanol deu 2-ciano-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida (762 mg, 68 % de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS: m/z 567,1 (M+H⁺).

5 Etapa 2: Síntese de 2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida.

2-Ciano-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-6]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida (500 mg, 0,88 mmol) foi suspenso em tetraidrofurano (11 ml) e resfriado a 0⁰C em um
10 banho de gelo. Adicionou-se ácido peróxi acético (32 % em ácido acético, 174 mg, 2,29 mmol) e, após 10 min, a solução heterogênea foi removida do banho de gelo e mantida à temperatura ambiente durante 6 h. Adicionou-se
15 bissulfito de sódio (918 mg, 8,83 mmol) em água (10 ml), seguido de bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 ml) e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 30 ml). As porções orgânicas combinadas foram secadas sobre magnésio sulfato, filtradas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica-gel do resíduo bruto deu 2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-6]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-2-oxo-
20 acetamida (315 mg, 89 % de rendimento) como um resíduo transparente. MS: m/z 402,2 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese de 2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-6]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida.

2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-6]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida (100 mg, 0,179
25 mmol) em metanol (3,6 ml) foi resfriada a 0⁰C em um banho de gelo. Adicionou-se hidróxido de potássio (aquosa a 50 % peso/volume, 0,06 ml), a solução foi removida do banho de gelo, mantida à temperatura ambiente durante 15 h, e extinta com ácido acético (0,06 ml). A solução resultante foi

concentrada para se remover todos os orgânicos voláteis, dissolvida em acetato de etila (10 ml), lavada com bicarbonato de sódio (5 ml), depois com água (5 ml), depois com salmoura (5 ml), e secado sobre sulfato de magnésio. A solução foi filtrada e concentrada à secura dando 2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida (63 mg, 72 %) como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional. MS: m/z 402,2 (M+H⁺).

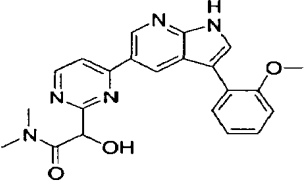
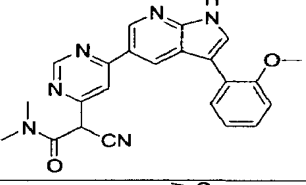
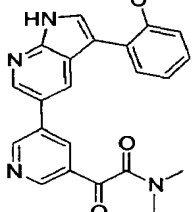
Etapa 4: Síntese de 2-hidróxi-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-6]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida.

Uma solução de 2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-6]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida (25 mg, 0,062 mmol), em etanol (0,4 ml), foi resfriada a 0°C em um banho de gelo e adicionou-se boroidreto de sódio (7 mg, 0,186 mmol) de uma só vez. A solução foi removida do banho de resfriamento, mantida à temperatura ambiente durante 15 min, aquecida a 50°C, e mantida durante mais 15 min. Após resfriamento à temperatura ambiente, adicionou-se água (0,2 ml) seguido de cloreto de amônio saturado (0,2 ml). A mistura de reação foi concentrada para remover a maior parte do etanol, diluída com acetato de etila (10 ml), e a camada orgânica lavada com bicarbonato de sódio saturado (5 ml). A camada orgânica resultante foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada. O produto bruto foi dissolvido em DMSO e purificado por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-hidróxi-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida pura como um sólido branco. (2,3 mg, 9,2 %). MS: m/z 404,2 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,87 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,57 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,08 (s, J=8,5 Hz, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,58 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 12,17 (s, 1H).

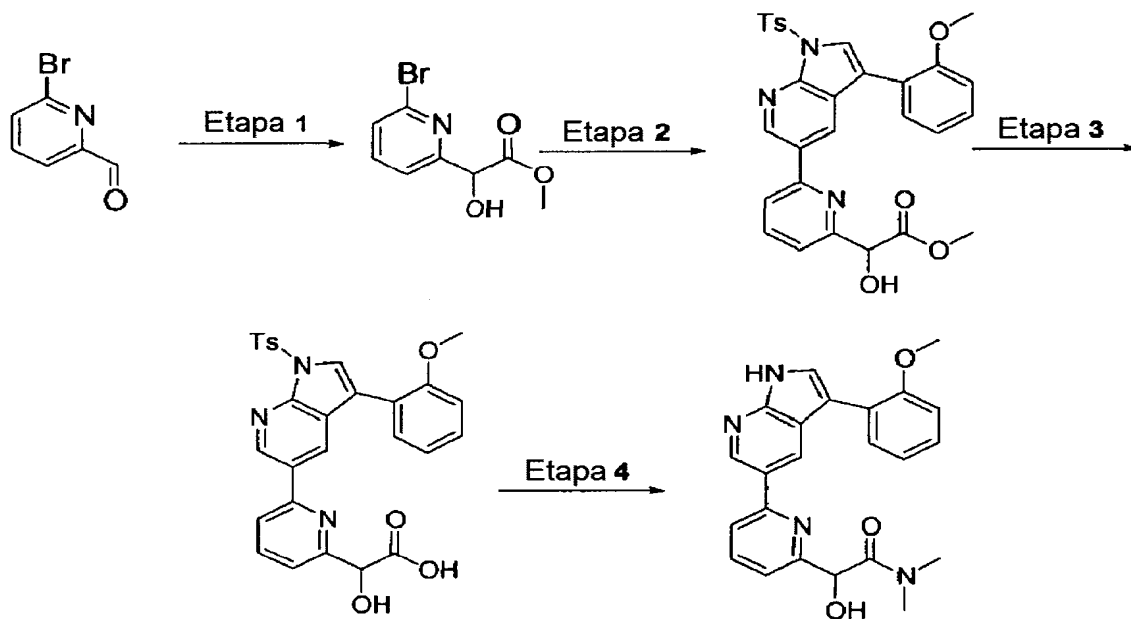
Outros compostos preparadas por meio do Método 9 são

mostrados na Tabela 5:

Tabela 5

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	404
	413
	401

Método 10



Etapa 1: Síntese de metil éster do ácido (6-bromo-piridin-2-il)-

5 hidróxi-acético

A uma mistura de 6-bromo-piridina-2-carbaldeído 1,00 g, 5,38 mmol) em diclorometano (50 ml) adicionou-se cianeto de trimetilsilila (1,58

ml, 11,83mmol) e iodeto de zinco(II) (1,72 g, 5,38 mmol). Esta mistura foi agitada durante 2 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se então metanol/ácido sulfúrico e a mistura foi agitada a 50°C durante 16 horas. A reação foi então neutralizada com hidróxido de sódio aquoso 4 N e extraída com acetato de etila (3x), as camadas orgânicas combinadas foram então secadas sobre sulfato de magnésio. O sólido obtido foi então purificado por meio de cromatografia em sílica-gel dando metil éster do ácido (6-bromo-piridin-2-il)-hidróxi-acético como um sólido branco. (0,96 g, 72 %). MS: m/z 246,1 (M+H⁺).

10 Etapa 2: Síntese de metil éster do ácido 5-hidróxi-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-acético.

Em um frasco de microondas metil éster do ácido (6-bromo-piridin-2-il)-hidróxi-acético (430,9 mg, 1,75 mmol), 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-6]piridina (1,00 g, 1,75 mmol) em tetraidrofurano/acetonitrila/bicarbonato de sódio aquoso 1 N (20 ml) foi desgaseificado com nitrogênio e adicionou-se produto de adição química de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenopaládio(II)-dicloreto diclorometano (143,0 mg, 0,18 mmol) e o frasco foi fechado hermeticamente. Esta mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 30 minutos em um reator de microondas. Adicionou-se 100 ml água e esta mistura foi extraída com acetato de etila (3x) as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e purificadas por meio de sílica-gel cromatografia dando metil éster do ácido hidróxi-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-N-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-acético como um sólido branco (312 mg, 32 % de rendimento). MS: m/z 544,5 (M+H⁺).

25 Etapa 3: Síntese de ácido hidróxi-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-6]piridin-5-il]-piridin-2-il}-acético

Adicionou-se hidróxido de lítio aquoso 4 N (17 μ l, 0,66 mmol) a metil éster do ácido 5-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N,N-dimetil-isoftalâmico (300 mg, 0,55 mmol) em água/metanol (3:1) (5 ml) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 3 dias, adicionou-se água e a mistura foi extraída com acetato de etila (3x), as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e purificadas por meio de sílica-gel cromatografia dando ácido hidróxi-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-acético (156 mg, 54 % de rendimento) como um pó branco-sujo. MS: m/z 530,5 (M+H⁺).

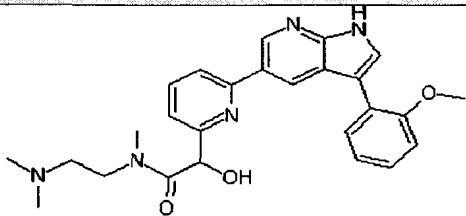
Etapla 4: Síntese de 2-hidróxi-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida.

Em um frasco de microondas adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio 53,9 mg, 0,14 mmol) a uma solução de ácido hidróxi-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-acético (75 mg, 0,14 mmol), dimetilamina (solução 2 M em THF, 65 μ l, 0,14 mmol) e di-iso-propil etil amina (75 μ l, 0,43 mmol) em tetraidrofurano (1 ml). O frasco foi fechado hermeticamente e a solução foi irradiada a 70⁰C durante 10 min em um reator de microondas. Adicionou-se então metanol (2 ml) à solução, seguido de 50 % peso/volume de hidróxido de sódio aquoso (200 μ l) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi então neutralizada com ácido acético e purificada por meio de cromatografia preparativa líquida de alta pressão, dando 2-hidróxi-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-6]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida (9,2 mg, 16 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, Sulfóxido de dimetila-d6) δ 2,86 (s, 3H) 3,32 (s, 3H); 3,82 (s, 3H)); 5,61 (m, 2H); 7,06 (t, J=8 Hz 1H); 7,15 (d, J=8 Hz 1H) 7,31 (t, J=8 Hz, 1H); 7,44 (d, J=7,5 Hz 1H); 7,58 (d, J=8 Hz 1H); 7,73(s, 1H); 7,58 (t, J=7,5 Hz 1H); 7,95 (d, J=7,5 Hz 1H); 7,94 (s, 1H); 8,60

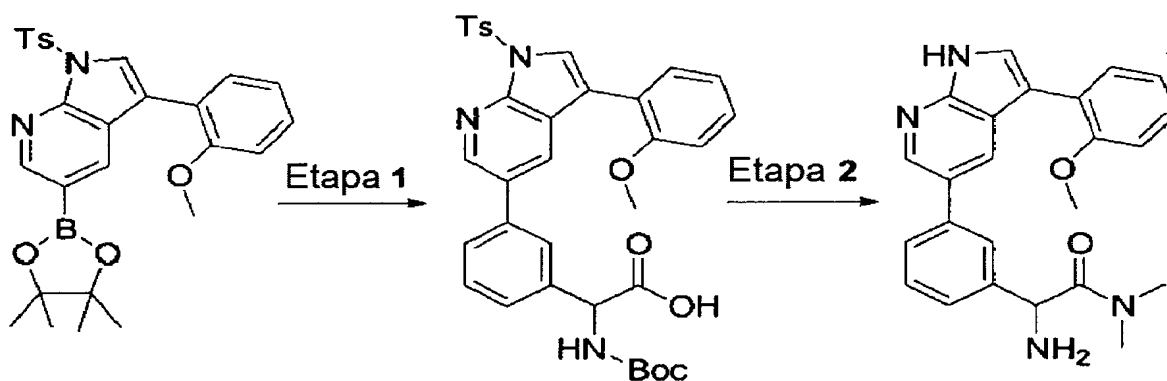
(s, 1H); 8,95 (s, 1H); 11,98 (s, br, 1H) MS: m/z 403,4 (M+H⁺).

Outros compostos preparados por meio do Método 10 são mostrados na Tabela 6:

Tabela 6

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	460,6

5 Método 11



Etapa 1: Síntese de ácido t-butoxicarbonilamino-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acético.

A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-
 10 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina
 (500 mg, 0,99 mmol) e ácido 3-(3-bromo-fenil)-2-t-butoxicarbonilamino-
 propiônico (344 mg, 1,0 mmol) em um frasco de reação de microondas de 20
 ml adicionou-se THF (3 ml), acetonitrila (3 ml) e carbonato de sódio (3 ml,
 solução aquosa 1 N, 3 mmol). A mistura foi borbulhada com N₂ durante 1
 15 minuto. Adicionou-se dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (82
 mg, 0,1 mmol) e o borbulhamento foi prosseguido durante mais um minuto. O
 frasco foi fechado hermeticamente e irradiada com microondas em Emrys

Optimizer a 120⁰C durante 20 min. Adicionou-se cloreto de sódio saturado (10 ml) e o pH foi ajustado em 5 usando-se HCl (1 N). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (10 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando ácido t-butoxicarbonilamino-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acético como um sólido amarelo (370 mg, 58 % de rendimento). MS: m/z 628 (M+H⁺).

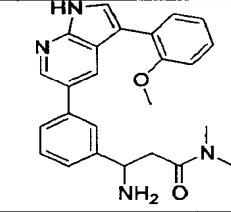
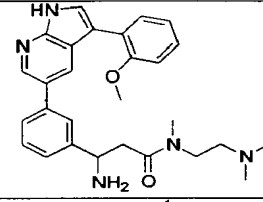
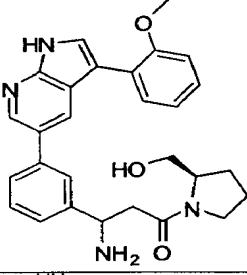
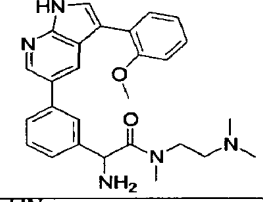
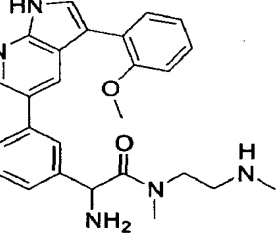
Etapa 2: Síntese de 2-amino-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida.

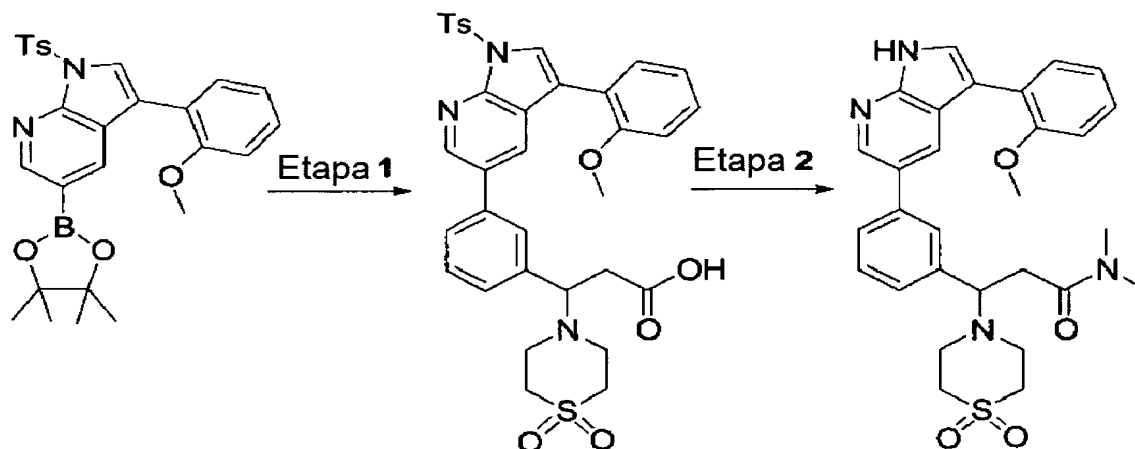
A uma solução de ácido t-butoxicarbonilamino-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acético (100 mg, 0,16 mmol), dimetilamina (solução 2 N em THF, 0,16 ml, 0,32 mmol), diisopropiletilamina (24 mg, 0,19 mmol) em DMF (1 ml) adicionou-se hexafluorofosfato de O-{1-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N',-tetrametilurônio (73 mg, 0,19 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se metanol (1 ml) e hidróxido de potássio (50 % em água, 0,2 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi concentrada em Gene Vac a 60⁰C durante 2 horas. Ao resíduo adicionou-se ácido trifluoroacético (1 ml) e a mistura resultante foi sonificada até que o resíduo se dissolvesse completamente. A solução foi concentrada e o resíduo foi recolhido em DMSO (2 ml) e purificada com LCMS preparativa de fase reversa dando 2-amino-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida como um sólido amarelo claro (23 mg, 35 %). MS: m/z 401 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,86 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,16 (d, 1H),

8,54 (d, 1H), 11,95 (s, 1H).

Outros compostos preparados por meio do Método 11 são mostrados na Tabela 7:

Tabela 7

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	415
	472
	471
	458
	444

Método 12

Etapa 1: Síntese de ácido 3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-3-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-propiónico.

- 5 A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (504 mg, 1 mmol) e ácido 3-(3-bromo-fenil)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-propiónico (362 mg, 1,0 mmol) em um frasco de reação de microondas de 20 ml adicionou-se THF (3 ml), acetonitrila (3 ml) e carbonato de sódio (3 ml, solução aquosa 1 N, 3 mmol). A mistura foi purgada com nitrogênio durante 1 minuto. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (82 mg, 0,1 mol) e a purga prosseguiu durante mais um minuto. O frasco foi fechado hermeticamente e irradiado em um reator de microondas a 135⁰C durante 20 minutos. Adicionou-se cloreto de sódio saturado (10 ml) e o pH foi ajustado em 5 usando-se ácido clorídrico (1 N). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (10 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando ácido 3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-3-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-
- 10
- 15
- 20

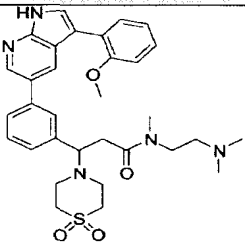
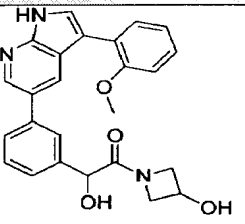
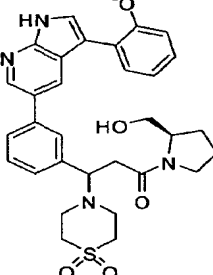
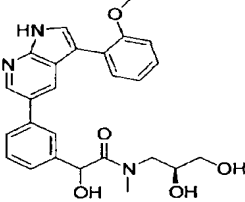
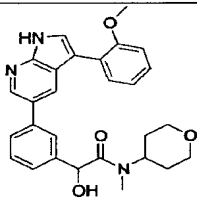
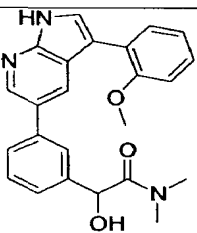
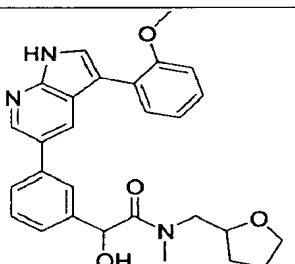
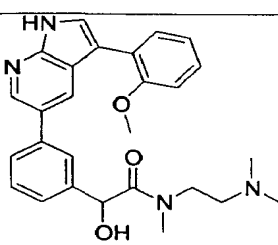
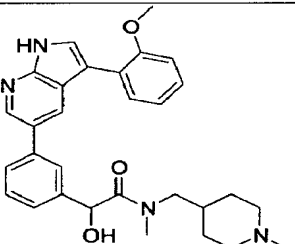
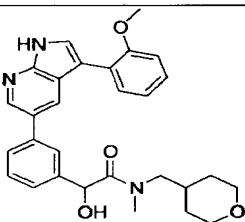
pirrolo[2,3-b]-piridin-5-il]-fenil}-propionico como um sólido amarelo (353 mg, 53 % de rendimento). MS: m/z 660 ($M+H^+$).

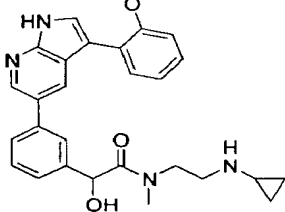
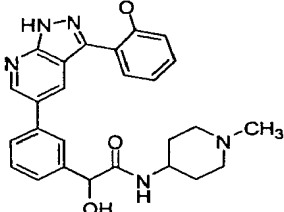
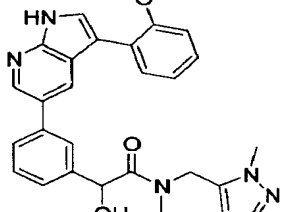
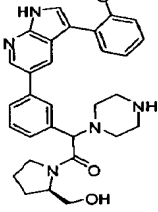
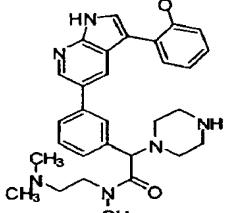
Etapa 2: Síntese de 3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-3-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida.

5 A uma solução de 3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-3-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-propionico (100 mg, 0,15 mmol), dimetilamina (solução 2 N em THF, 0,15 ml, 0,30 mmol), diisopropiletilamina (23 mg, 0,18 mmol) em DMF (1 ml) adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-
10 tetrametilurônio (68 mg, 0,18 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se metanol (1 ml) e hidróxido de potássio (50 % peso/volume em água, 0,2 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi purificada diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 3-
15 (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-3-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida como um sólido branco (31 mg, 39 %). MS: m/z 533 ($M+H^+$). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,75 (s, 3H), 2,82 (br, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,96 (br, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,07 (br, 4H), 3,105 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,41 (br, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,30 (t, 1H),
20 7,30 (dt, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 11,93 (s, 1H).

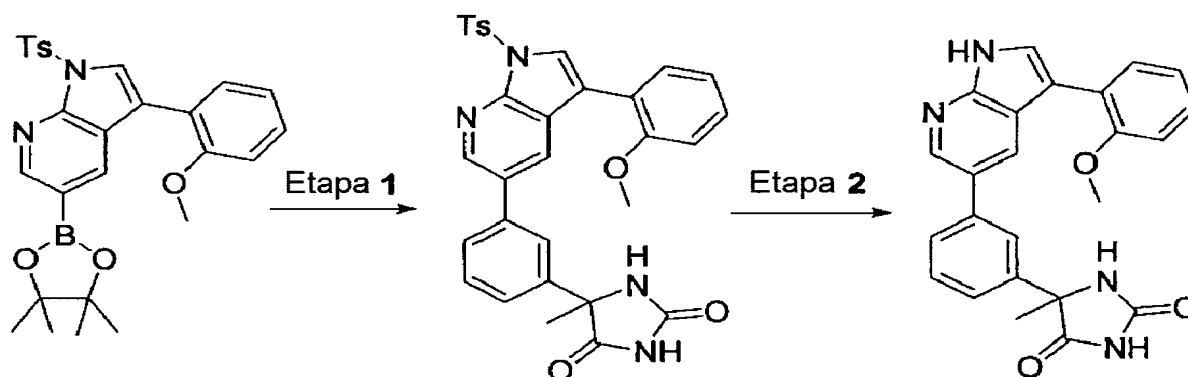
Outros compostos preparados por meio do Método 12 são mostradas na Tabela 8:

Tabela 8

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)	Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	590		430
	589		462
	482		472
	402		472
	459		499
			486

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)	Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	471		472
	482		526
			

Método 13



Etapa 1: Síntese de 5-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-5-metil-imidazolidina-2,4-diona.

A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (100 mg, 0,2 mmol) e 5-(3-bromo-fenil)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (54

mg, 0,2 mmol) em um frasco de reação de microondas de 5 ml adicionou-se THF (1 ml), acetonitrila (1 ml) e carbonato de sódio (1 ml, solução aquosa 1 N, 1 mmol). A mistura foi purgada com nitrogênio durante 30 segundos. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (16 mg, 0,02 mmol) e a purga prosseguiu durante mais 30 segundos. O frasco foi fechado hermeticamente e irradiado em um reator de microondas a 150⁰C durante 40 min. Adicionou-se cloreto de sódio saturado (5 ml) e o pH foi ajustado em 7 usando-se ácido clorídrico (1 N). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (5 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexano dando 5-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrólo[2,3-6]piridin-5-il]-fenil}-5-metil-imidazolidina-2,4-diona como um sólido amarelo claro (57 mg, 50 % de rendimento). MS: m/z 567 (M+H⁺).

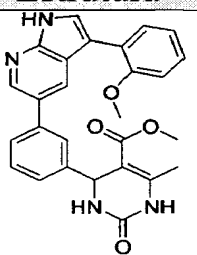
Etapa 2: Síntese de 5-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-5-metil-imidazolidina-2,4-diona.

A uma solução de 5-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (57 mg, 0,1 mmol) em metanol (2 ml) adicionou-se hidróxido de potássio (50 % peso/volume em água, 0,4 ml) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A solução de reação foi purificada diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 5-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-5-metil-imidazolidina-2,4-diona como um pó branco (21 mg, 51 %). MS: m/z 413 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,72 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,73 (d, 1H) 7,76 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,73 (s, 1H),

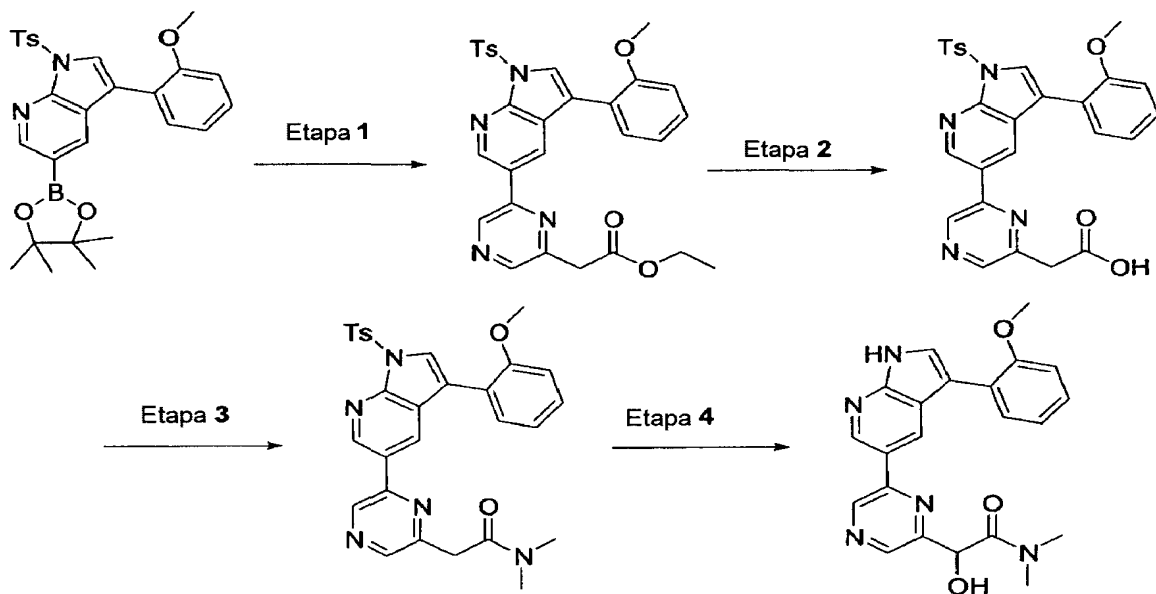
10,82 (s, 1H), 11,95 (s, 1H).

Outros compostos preparados por meio do Método 13 são mostrados na Tabela 9:

Tabela 9

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	469

5 Método 14



Síntese de 2-hidróxi-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida

Etapa 1: Síntese de etil éster do ácido {6-[3-(2-metoxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-5-il]-acético.

10

3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (938 mg, 3,02 mmol), etil éster do ácido (6-cloro-pirazin-2-il)-acético (605 mg, 3,02 mmol), acetato de paládio (20,8 mg, 0,093 mmol) e 2-dicicloexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (S-Phos) (76,3 mg, 0,186 mmol) foram combinados sob nitrogênio.

Adicionou-se acetonitrila (10 ml) e carbonato de potássio 1 M (5,5 ml, 5,5 mmol) e o frasco foi enxaguado com nitrogênio, tampado e aquecido a 80°C durante 15 h. As camadas foram separadas. Os orgânicos foram diluídos com acetato de etila e lavados com salmoura (IX), secados sobre sulfato de sódio e adsorvidos sobre sílica-gel. O material foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando etil éster do ácido {6-[3-(2-metoxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il-acético (1,05 g, 64 %). MS: m/z 453 ($M+H^+$).

10 Etapa 2: Síntese de ácido {6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazin-2-il}-acético.

Etil éster do ácido {6-[3-(2-metoxifenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il-acético dissolvido (300 mg, 0,55 mmol) em tetraidrofurano (1,5 ml) e tratado com hidróxido de lítio 4 N (138 µl) durante 9 h. A reação foi extinta por meio de adição de ácido clorídrico 6 N (91,6 µl), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo dando uma espuma amarela. O material bruto foi usado diretamente na etapa seguinte.

20 Etapa 3: Síntese de 2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida.

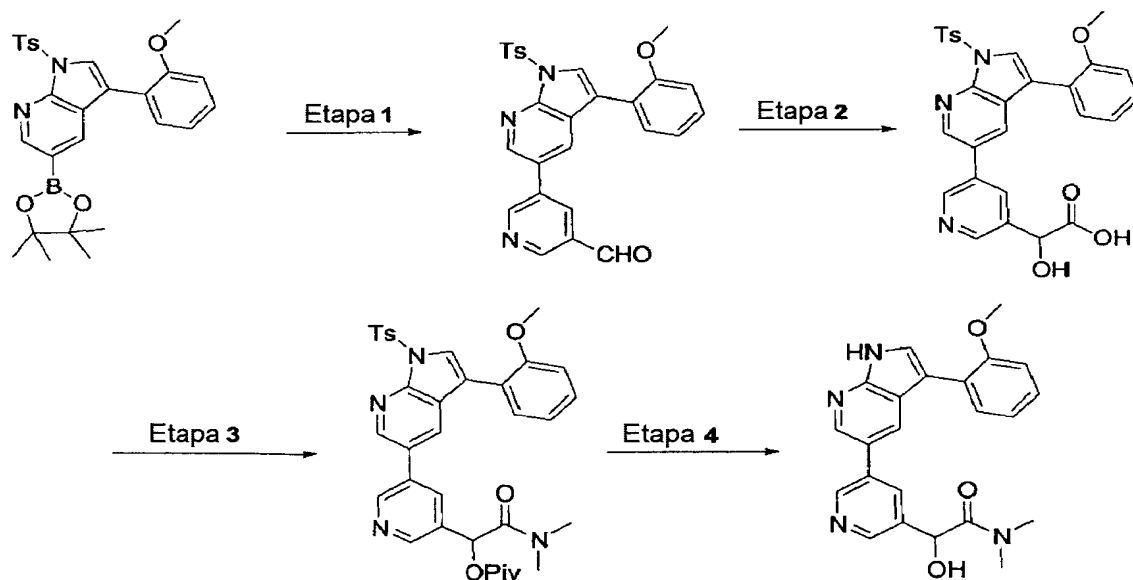
Ácido {6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3,b]piridin-5-il]-pirazin-2-il}-acético bruto (0,55 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (251 mg, 0,66 mmol), e di-iso-propilamina (114,9 µl, 0,66 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano (5 ml) e adicionou-se dimetilamina 2 M (412 µl, 0,825 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C em um frasco tampado durante 30 minutos, resfriada, diluída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio saturado (IX), cloreto de amônio saturado (IX) e salmoura (IX). Os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e

concentrados dando uma espuma amarela (305 mg, >100 %). O material bruto foi usado sem purificação adicional na etapa seguinte. MS: w/z 542 ($M+H^+$).

Etapa 4: Síntese de 2-hidróxi-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida.

5 2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida bruta (0,271 mmol) foi dissolvida em metanol (1 ml) e adicionou-se dimetilformamida (1 ml) e 50 % peso/volume de hidróxido de potássio aquoso (0,5 ml). Após 30 minutos, a reação foi extinta por meio de adição de ácido acético (0,5 ml). A
10 mistura foi despejada cuidadosamente em bicarbonato de sódio saturado e extraída com acetato de etila. Os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e secados a um resíduo que foi purificado por meio de HPLC preparativa dando 2-hidróxi-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida (25 mg, 22,8 %, 3 etapas).
15 RMN ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 2,32 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,37 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 7,03 (dt, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,12 (br d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,29 (br dt, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,79 (br t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,75 (d, 1H). MS: m/z 404 ($M+H^+$).

Método 15



Etapa 1: Síntese de 5-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridina-3-carbaldeído.

3-(2-Metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,0 g, 9,91 mmol), 5-bromo-piridina-3-carbaldeído comercial (1,84 g, 9,91 mmol) e produto de adição química de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II)-dicloreto diclorometano (405 mg, 0,495 mmol) foram combinados em um frasco sob nitrogênio e dissolvidos em acetonitrila (25 ml) e tetraidrofurano (25 ml). Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado (25 ml) e o sistema foi purgado com gás de nitrogênio. A mistura de reação foi tampada e aquecida durante 15 h a 80⁰C. A mistura resfriada foi diluída com acetato de etila e lavada com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e purificadas por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 5-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridina-3-carbaldeído (2,66g, 55,7 %). MS: m/z 484 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de ácido hidróxi-{5-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acético.

Ácido hidróxi-{5-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acético foi preparado como descrito por Schenck *et al.* (em *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2004), 979).

Etapa 3: Síntese de dimetilcabamoil-{5-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-metil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico.

Ácido hidróxi-{5-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acético (208 mg, 0,393 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3,0 ml) e resfriado em um banho de água gelada. Adicionou-se di-iso-propiletilamina (137 µl, 0,786 mmol) e cloreto de pivaloíla (48,3 µl, 0,393 mmol). Após 10 minutos, adicionou-se solução de

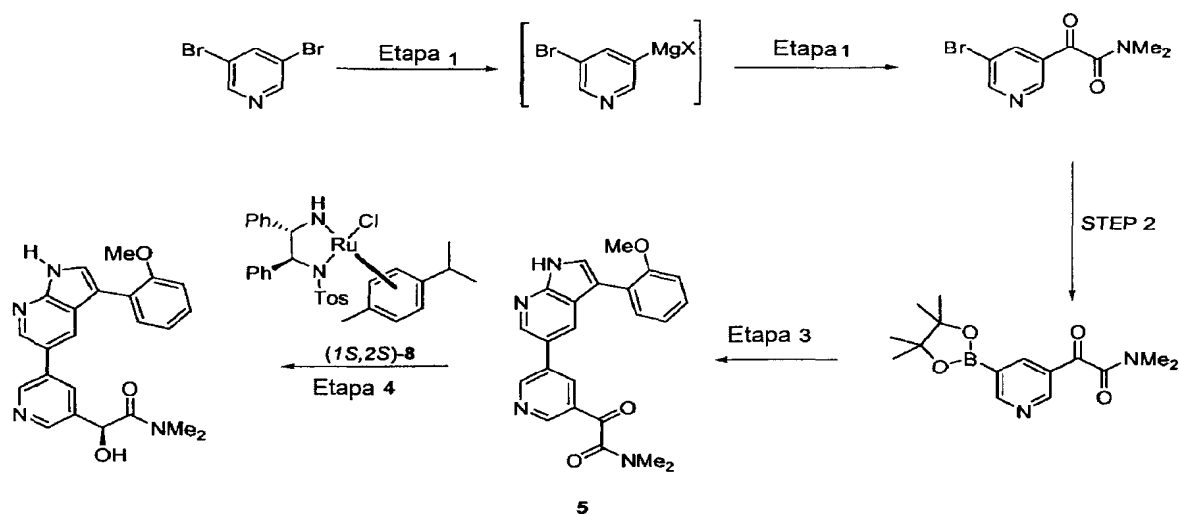
dimetilamina (2 M de tetraidrofurano) (393 µl, 0,786 mmol) e a mistura foi agitada durante 15 h. A mistura foi então diluída com diclorometano e lavada com bicarbonato de sódio saturado (IX) e salmoura (IX), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a uma espuma (quantitativa). O material foi
5 usado tal qual na etapa seguinte. MS: m/z 641 (M+H⁺).

Etapa 4: Síntese de 2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida.

2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-5-il]-piridin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (0,189 mmol) foi dissolvida em
10 metanol (0,5 ml) e dimetilformamida (0,5 ml) e adicionou-se 50 % peso/volume de hidróxido de potássio aquoso (0,2 ml). Após 60 minutos, a reação foi extinta por meio de adição de ácido acético (0,2 ml). A mistura foi despejada cuidadosamente em bicarbonato de sódio saturado e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio,
15 filtradas e secadas a um resíduo que foi purificado por meio de HPLC preparativa (5,5 mg, 7,2 %). RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,12 (d, J=7 Hz, 1H), 5,76 (d, J=7 Hz, 1H), 6,98 (dt, J=7,0, J=1,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,23 (dt, J=2,0, J=7,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=1,0, J=7,0 Hz 1H), 7,69 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,00 (t, J=2,5
20 Hz, 1H), 8,14 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,0 Hz, 1H). MS: m/z 403 (M+H⁺).

O material racêmico da etapa 4 foi separado numa coluna CHIRALCEL OD usando-se hexano/etanol (76/24) como eluente. A configuração absoluta dos isômeros foi determinada por meio de co-
25 cristalização com proteína Ab1.

Método 15B



Etapa 1: Síntese de 2-(5-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetil-2-oxoacetamida

Cloreto de isopropilmagnésio•LiCl (2,0 l, 1 M em THF (2,5 x 800 ml, 14 % em THF), 2 mol, pré-resfriado em um banho de gelo +/-30 min) foi adicionado via um funil de carregamento (1 l) ao longo de 30 minutos a uma suspensão de 3,5-dibromopiridina 1 (437 g, 1,84 mol) em THF (1,1 l) em um frasco de três bocas e fundo redondo com volume de 5 litros enquanto se resfriava com um grande banho de gelo ($T < 20^{\circ}\text{C}$) enquanto se agitava com uma barra de agitação magnética e em atmosfera de nitrogênio inerte. Após o completamento da adição (solução foi escura/preta) prosseguiu-se agitando e resfriando durante 30 minutos.

Um segundo frasco de três bocas e fundo redondo, com volume de 5 litros, foi enchido com N,N-dimetiloxamato de etila (290 g, 2 mol) em THF (total combinado (oxamato + THF) 375 ml) e foi resfriado com um banho de gelo a $\sim 0^{\circ}\text{C}$ enquanto se agitava com uma barra de agitação magnética.

A solução de Grignard de 1 em THF do primeiro frasco de 5 litros foi transferida em 30 minutos para um segundo vaso ($T < 20^{\circ}\text{C}$), que continha o oxamato resfriado em THF com o uso de um tubo de Teflon ($\varnothing$ 4 mm) e pressão reduzida no segundo frasco, sob agitação e resfriamento continuados do segundo vaso. Após a adição a mistura de reação foi agitada

durante mais meia hora a 0°C. O banho de gelo foi removido e a solução foi agitada e deixada aquecer à temperatura ambiente durante uma hora.

Após a solução ser resfriada a -5°C usando-se um banho de gelo e 2M de HCl(aq.) (1,25 l) foi lentamente adicionado ($T < 20^{\circ}\text{C}$, rápido aumento da T no início da adição). Após isto adicionou-se EtOAc (625 ml) e prosseguiu-se agitando durante 10 mm. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 500 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secada sobre Na_2SO_4 seguido de filtração. Em seguida, o solvente foi concentrado em vácuo, adicionou-se t-butilmetiléter (1 l) ao resíduo e a suspensão foi agitada com uma barra de agitação magnética enquanto se resfriava com um banho de gelo ($T = 0^{\circ}\text{C}$). O precipitado foi removido por filtração usando-se um filtro de vidro (P2) e secado em vácuo dando 2-(5-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetil-2-oxoacetamida (249,4 g, 970 mmol) como um sólido amarelo claro com rendimento isolado de 53 %.

Etapa 2: N,N-dimetil-2-oxo-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)acetamida

Acetamida (340 g, 1,32 mol) e bis(pinacolato)diboro (336 g, 1,32 mol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (6,8 l) em um frasco de reação de 20 l. A solução foi agitada e purgada com N_2 durante 30 min. Após isto adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (34 g, 0,41 mol) e acetato de paládio (400 g, 2,45 mol). A agitação e purga com N_2 foi continuada durante 30 min. Em seguida, a solução foi aquecida a 80°C e agitada sob N_2 de um dia para o outro. Após confirmar-se a conversão completa por meio de RMN (evaporar solvente da amostra e recolher resíduo com CDCl_3) o aquecimento foi interrompido e a mistura de reação foi filtrada sobre um leito de Celite®. O leito de Celite® foi lavado com 2000 ml de acetonitrila. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e usadas tal qual na reação de Suzuki.

Etapa 3: 2-(5-(3-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-3-il)-N,N-dimetil-2-oxoacetamida

N,N-dimetil-2-oxo-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)acetamida bruta (592 g, 1,32 mol) da síntese de éster borônico e 5-bromo-3-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (398,5 g, 1,32 mol) foram agitados em acetonitrila (5 l) em um vaso de reação de 10 l. A solução foi agitada e purgada com N₂ durante 30 min. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (34 g, 40,8 mmol) e Na₂CO₃(aq.) (312,8 g dissolvidos em 1,36 l de H₂O). A agitação e purga com N₂ foi prosseguida durante 30 min. Em seguida, a solução foi aquecida a 75⁰C e agitada sob N₂ durante dois dias. Após a conversão completa ser confirmada por meio de RMN ¹H, adicionou-se H₂O (1700 ml) e a agitação foi prosseguida durante 10 min. Em seguida, interrompeu-se o aquecimento e a mistura de reação foi filtrada sobre um leito de Celite®. O leito de Celite® foi lavado com uma mistura a 1:1 de acetonitrila/H₂O (3 x 1000 ml). O filtrado foi concentrado até quase todo o acetonitrila ter-se evaporado e ter-se formado um precipitado acastanhado. A mistura concentrada foi então extraída com CH₂Cl₂ (1 x 3,6 l, 2 x 1000 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre Na₂SO₄, após o que o solvente foi evaporado em vácuo. O resíduo foi tratado com 1800 ml de MeOH e sonificado durante 15 minutos. O sólido amarelado é removido por filtração e secado em vácuo. Este sólido é dissolvido em uma mistura de 10 % de MeOH em CH₂Cl₂ e filtrado sobre um plugue de SiO₂, e removido por lavagem usando-se 10 % de MeOH em CH₂Cl₂ (+/-15 l). dando, após evaporação do solvente em vácuo, cetoamida (380 g, 0,95 mol, 72 % ao longo de duas etapas).

Etapa 4: (2S)-2-hidróxi-2-(5-(3-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilacetamida

Preparação de HCOOH/Et₃N (=5/2, relação molar) solução:

Trietilamina (2,22 l, 1,6 mol) foi resfriada a 0°C usando um banho de gelo e adicionou-se por gotejamento ácido fórmico (1,51 l, 4,00 mol). A mistura foi agitada durante 15 minutos a 0°C e durante mais 15 minutos à temperatura ambiente. A solução foi usada tal qual.

5 Preparação do catalisador de rutênio: di-μ-clorobis[(p-cimeno)clororrutênio(II)] (12,2 g, 20,0 mmol) e (1S, 2S)-(+)-N-p-tosil-1,2-difeniletilenodiamina (15,4 g, 42 mmol) foram suspensos em isopropanol (500 ml). Adicionalmente, adicionou-se trietilamina (8,01 g, 80 mmol) e a mistura foi aquecida a 75°C durante 1 hora (usando-se um rotavap e banho de
10 água a 75°C, sem pressão reduzida), e então isto foi evaporado à secura sob pressão reduzida dando um sólido castanho claro que foi usado sem qualquer purificação adicional.

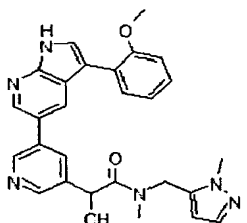
 Hidrogenação de transferência: A cetoamida (424 g, 1,06 mol) foi dissolvida em DMSO (3 l, garrafas recentemente abertas), foi necessário
15 algum aquecimento para dissolver todo o composto 5 (usando-se um rotavap com banho de água a 40°C).

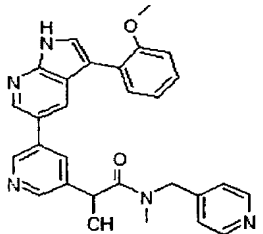
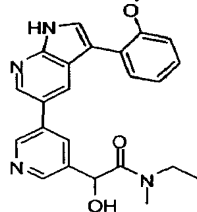
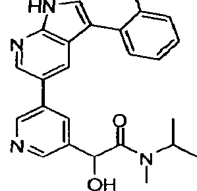
 Adicionou-se a solução de HCOOH/Et₃N (=5/2) preparada previamente (2,9 l), a mistura foi purgada com nitrogênio (15 min.) e a mistura foi resfriada a -5°C. O catalisador de rutênio (00551) dissolvido em
20 DMSO seco (170 ml) e a mistura foi agitada durante 3 dias a -5°C sob pressão reduzida (p=200 mbar). A reação foi monitorada por meio de RMN (amostra foi neutralizada usando-se NaHCO₃(aq.), extraída com EtOAc, secada sobre Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado, RMN em DMSO-d₆). Após o
25 completamento a mistura de reação foi dividido em duas porções iguais. Cada porção foi despejada lentamente sobre uma solução agitada de NaHCO₃ (aq.) (17 l, (8,5 l NaHCO₃ conc.(aq.) diluído com 8,5 l de H₂O) para neutralizar a mistura de reação (solução precisa permanecer básica, NaHCO₃ sólido foi adicionado cuidadosamente, quando necessário). Um sólido castanho alaranjado precipitou-se e foi removido por filtração (filtro P2) e foi lavado

com água. Os sólidos foram dissolvidos em uma mistura de 10 % de MeOH em CH₂Cl₂ (3,5 l) e foram lavados com 5 % de NaHCO₃(aq.) (1,75 l). A camada de lavagem aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 750 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado em vácuo dando uma espuma preta. A espuma preta foi dissolvida em EtOAc (3,5 l) e o solvente foi evaporado em vácuo dando um sólido castanho. O sólido foi sonificado com MeOH (2,7 l), removido por filtração e secado. O produto foi submetido a experimentos de aglutinação de rutênio usando Quadrapure MPA, (que é uma pérola coberta com um mercaptofenilaminobut-2-enoato): condições [] produto foi dissolvido em IPA/CH₂Cl₂ (4 l) e refluxado com o MPA *quadrapure* (50 g) de um dia para o outro e filtrado sobre celite (2 operações de aglutinação) dando (2S)-2-hidróxi-2-(5-(3-(2-metoxifenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilacetamida (263 g, 0,654 mol, 61,7 %, e.e. = 98,3 %, pureza > 98 %). RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,12 (d, J=7 Hz, 1H), 5,76 (d, J=7 Hz, 1H), 6,98 (dt, J=7,0, J=1,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,23 (dt, J=2,0, J=7,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=10, J=7,0 Hz 1H), 7,69 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,00 (t, J=2,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,0 Hz, 1H). MS: m/z 403 (M+H⁺).

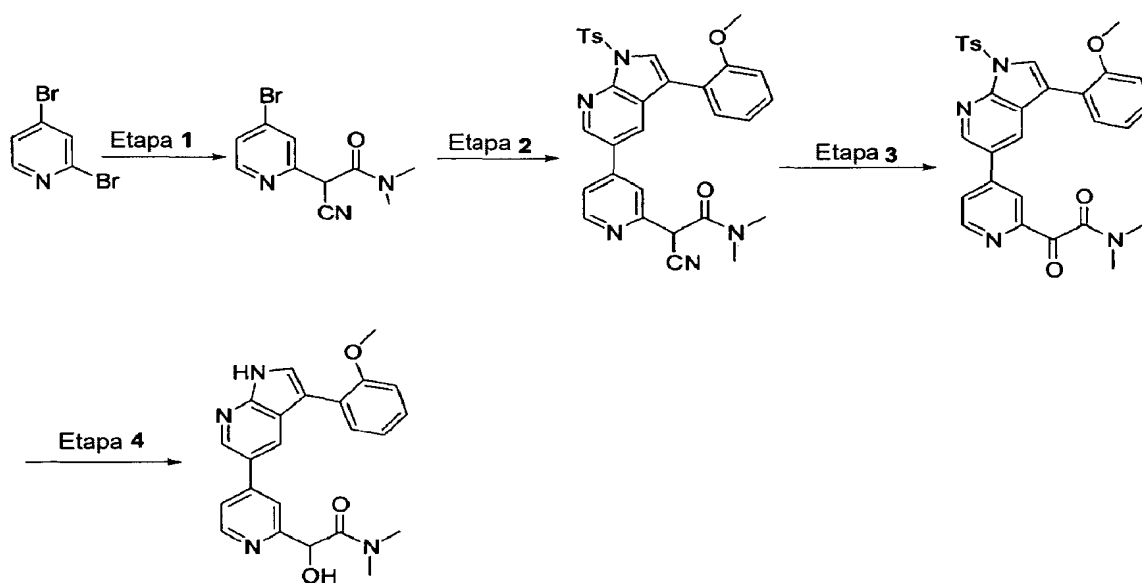
Outros compostos preparados por meio do Método 15 são mostrados na Tabela 10:

Tabela 10

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	484

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	481
	417
	431

Método 16



Síntese de 2-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida

5

Etapa 1: Síntese de 2-(4-bromo-piridin-2-il)-2-ciano-N,N-dimetil-acetamida.

Adicionou-se hidreto de sódio (186,2 mg, 4,65 mmol, dispersão a 60 % em óleo) a uma solução de 2-ciano-N,N-dimetil-acetamida (373,7 mg, 3,33 mmol) em dimetilformamida (10 ml) a 0°C. A mistura foi removida do banho de gelo durante 20 min, e adicionou-se rapidamente uma
 5 solução de 2,4-dibromopiridina (300 mg, 1,33 mmol) em dimetilformamida (3 ml). A mistura foi aquecida a 60°C durante 16 h. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, extinta por meio de adição de 200 µl de cloreto de amônio saturado e concentrada a um resíduo. O composto foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se
 10 um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 2-(4-bromo-piridin-2-il)-2-ciano-N,N-dimetil-acetamida e 2-(3-bromo-piridin-4-il)-2-ciano-N,N-dimetil-acetamida. MS: m/z 268 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de 2-ciano-2-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-
 15 acetamida.

2-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida was 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (493 mg, 0,977 mmol), 2-(4-bromo-piridin-2-il)-2-ciano-N,N-dimetil-acetamida (80 %, 391 mg, 1,46 mmol) e
 20 produto de adição química de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II)-dicloreto diclorometano (39,8 mg, 0,048 mmol) foram combinados em um frasco sob nitrogênio e dissolvidos em acetonitrila (2,5 ml) e tolueno (2,5 ml). Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado (5 ml) e o sistema foi purgado
 25 com gás de nitrogênio. A mistura de reação foi tampada e aquecida durante 15 h a 80°C. A mistura resfriada foi diluída com acetato de etila e lavada com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e purificadas por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando

2-ciano-2-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida.

MS: m/z 566 ($M+H^+$).

5 Etapa 3: Síntese de 2-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-1-oxo-acetamida.

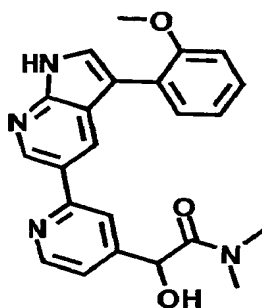
2-{4-[3-(2-Metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida bruta (0,977 mmol) foi dissolvida em dimetilformamida (10 ml) e resfriada a 0°C. Adicionou-se por gotejamento ácido peracético (226 µl, 1,07 mmol, solução a 32 % em ácido acético). A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e, após 16 h, ela foi despejada em 50 ml de água. Os sólidos foram recolhidos por meio de filtração e secados em vácuo dando 2-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida bruta (481 mg, 87,8 %, 2 etapas). MS: m/z 555 ($M+H^+$).

Etapa 4: Síntese de 2-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-2-hidróxi-acetamida.

2-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida (100 mg, 0,18 mmol) foi dissolvida em etanol (2,0 ml) e tratada com hidróxido de sódio aquoso 4 N (49,6 µl, 0,198 mmol). Após 4 h, adicionou-se mais 22,5 µl (0,09 mmol) de hidróxido de sódio aquoso 4 N. Após 19 h, adicionou-se boroidreto de sódio (7,5 mg, 0,198 mmol) à mistura a 0°C. Após 55 min., a mistura foi concentrada em vácuo e purificada por meio de HPLC preparativa dando 2-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-2-hidróxi-acetamida (10,2 mg, 14,1 %). RMN ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 2,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,53 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,95 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,06 (dt, J=7,0, J=1,0 Hz, 1H), 7,15 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=1,0, J=5,0 Hz, 1H), 7,32 (dt, J=2,0, J=7,0 Hz, 1H),

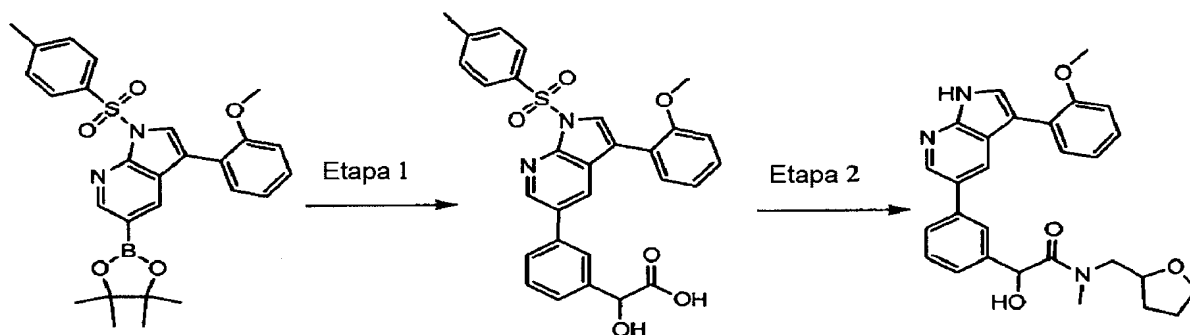
7,56 (dd, $J=1,0$, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,99 (br s, 1H), 8,58 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 11,99 (s, 1H). MS: m/z 403 ($M+H^+$).

5 Síntese de 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-4-il}-N,N-dimetil-2-hidróxi-acetamida



A 2-(3-bromo-piridin-4-il)-2-ciano-N,N-dimetil-acetamida obtida acima foi processada a 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-4-il}-N,N-dimetil-2-hidróxi-acetamida de acordo com o procedimento descrito acima.

10 **Método 17**



Etapa 1: Síntese de ácido hidroxil-{3-[3-{2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]-fenil}-acético.

15 Uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(éster borônico)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10g, 19,8 mmol), ácido 3-bromomandélico (4,6g, 19,8 mmol), e produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano 0,7 g, 1 mmol) em THF/acetonitrila/ NaHCO_3 saturado (35ml/35ml/70ml) foi agitada a 100°C durante 4 horas. A mistura foi deixada resfriar à temperatura

ambiente e então extraída com acetato de etila (3X). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica-gel do bruta usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu ácido hidroxil-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]-fenil}acético (7,1g, 67 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,35 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,87 (2, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,60 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,08 (m, 4H), 8,68 (s, 1H). MS: m/z 529,2 (M+H⁺).

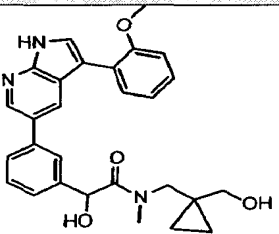
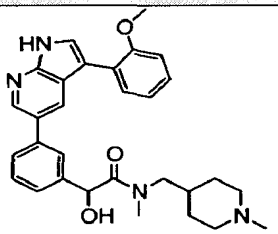
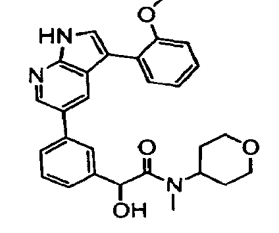
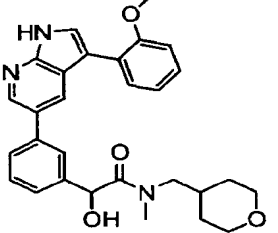
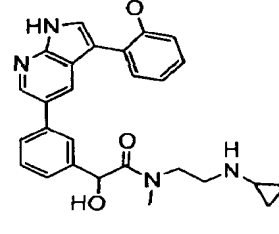
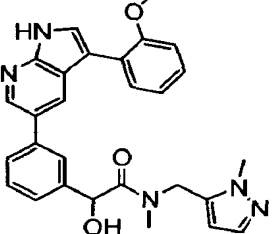
Etapa 2: Síntese de 2-hidroxil-2{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-N-metil-N-tetraidro-furan-2-ilmetil)-acetamida.

Uma mistura de ácido hidroxil-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]-fenil}-acético (0,2g, 0,38 mmol), metil-(tetraidro-furan-2-ilmetil)-amina (0,7 g, 0,57 mmol), diisopropiletilamina (DIEA, 200 µl, 1,14 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (HATU, 216 mg, 0,57 mmol) em THF (5 ml) foi agitado a 60°C até não restar mais sólido. A mistura de reação foi recolhida em 10 ml de acetato de etila e extraída subsequentemente com HCl 1N, NaHCO₃ saturado, salmoura, secada com Na₂SO₄, concentrada à secura. O bruta foi purificado por meio de cromatografia em sílica. O material resultante foi dissolvido em 3 ml de metanol e adicionou-se NaOH aquoso (1 ml, 2 N em H₂O) e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo neutralizado com 500 µl de HCl 1 N. O bruto resultante foi purificado diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-hidroxil-2{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-N-metil-N-(tetraidro-furan-2-ilmetil)-acetamida como um pó branco-sujo (51 mg, 28 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,45 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 3H), 2,89-2,92 (d,

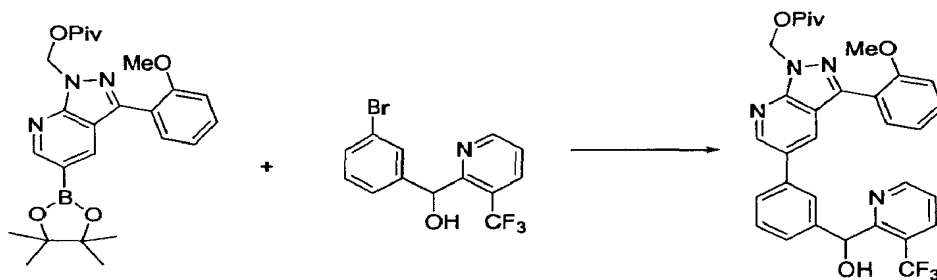
3H), 3,14-3,68 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 1H), 5,47 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,52 (m, 1H). MS: m/z 472,2 (M+H⁺).

5 Outros compostos preparados por meio do Método 17 são mostrados na Tabela 11:

Tabela 11

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)	Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	462		499
	472		486
	471		482

Método 18



Síntese de 5-{3-[hidróxi-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metil]-

10 fenil}-3-

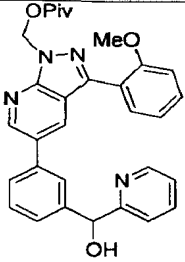
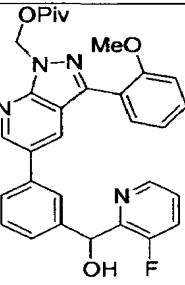
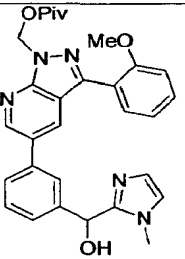
(2-metóxi-fenil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

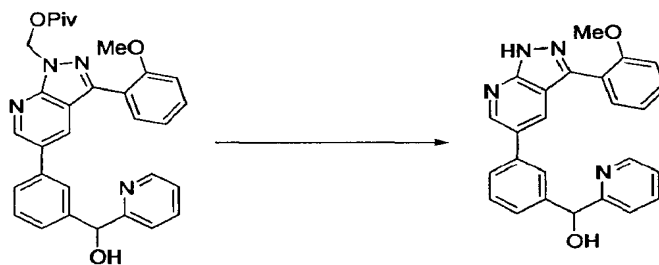
465 mg (1,00 mmol) de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazolo[3,4-b]-piridin-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico, 50 mg (61 μ mol) de produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano e 340 mg (1,02 mmol) de (3-bromo-fenil)-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol foram colocada em um frasco de microondas. Adicionou-se 8 ml de acetonitrila, 3 ml de tolueno e 8 ml de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. O frasco foi fechado hermeticamente e a mistura resultante aquecida em um banho de óleo a 65⁰C durante 22 h. A mistura resultante foi distribuída entre diclorometano e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 388 mg (0,66 mmol, 66 %) de 5-{3-[hidróxi-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metil]-fenil}-3-(2-metóxi-fenil)-pirazolo[3,4-b]-piridin-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico como um sólido bege. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,20 (d(d), 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,12 (s, 9H);

MS: m/z 591,1 (M+H⁺), 613,1 (M+Na⁺).

Outros intermediários preparados por meio do método 18 são mostrados na Tabela 12:

Tabela 12

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	523,3 ,545,2 (M + Na ⁺)
	563,2 (M + Na ⁺)
 (aquecimento com microondas a 125 a 149°C durante 50 min)	526,2

Método 19

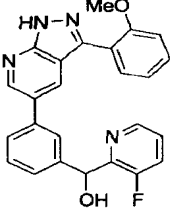
Síntese de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-i]piridin-5-il]-fenil}-piridin-2-il-metanol

- 5 200 mg (0,38 mmol) de 5-[3-(hidróxi-piridin-2-il-metil)-fenil]-3-(2-metóxi-fenil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico foi dissolvido em 10 ml de etanol. Adicionou-se 10 ml de hidróxido de sódio aquoso 2 M e a mistura resultante foi deixada à temperatura ambiente durante 5 h. O pH foi ajustado em 8 por meio de adição

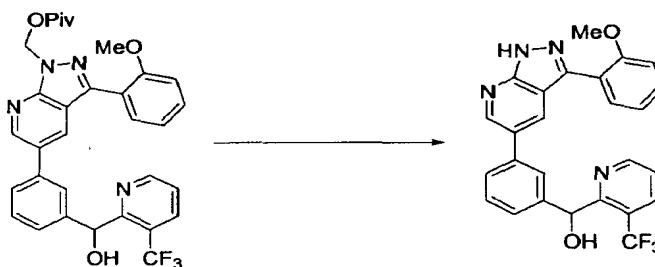
de ácido clorídrico aquoso concentrado e a solução resultante foi distribuída entre clorofórmio e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída três vezes com clorofórmio. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo foi purificado por meio cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos e, depois, por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 67 mg (0,16 mmol, 43 %) de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4- δ]piridin-5-il]-fenil}-piridin-2-il-metanol como um sólido branco-sujo. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 δ 13,84 (s, br., 1H), 8,80 (d, 1H), 8,46 (ddd, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,80 (ddd, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (dd, 1), 7,64 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,23 (dd(d), 1H), 7,10 (ddd, 1H), 6,19 (s, br., 1H), 5,82 (s, br., 1H)3,86 (s, 3H); MS: m/z 409,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Outros intermediários preparados por meio do método 19 são mostrados na Tabela 13:

Tabela 13

Estrutura	MS: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)
	427,1

Método 20



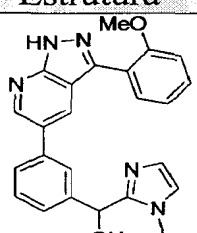
Síntese de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-i]piridin-5-il]-fenil}-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol

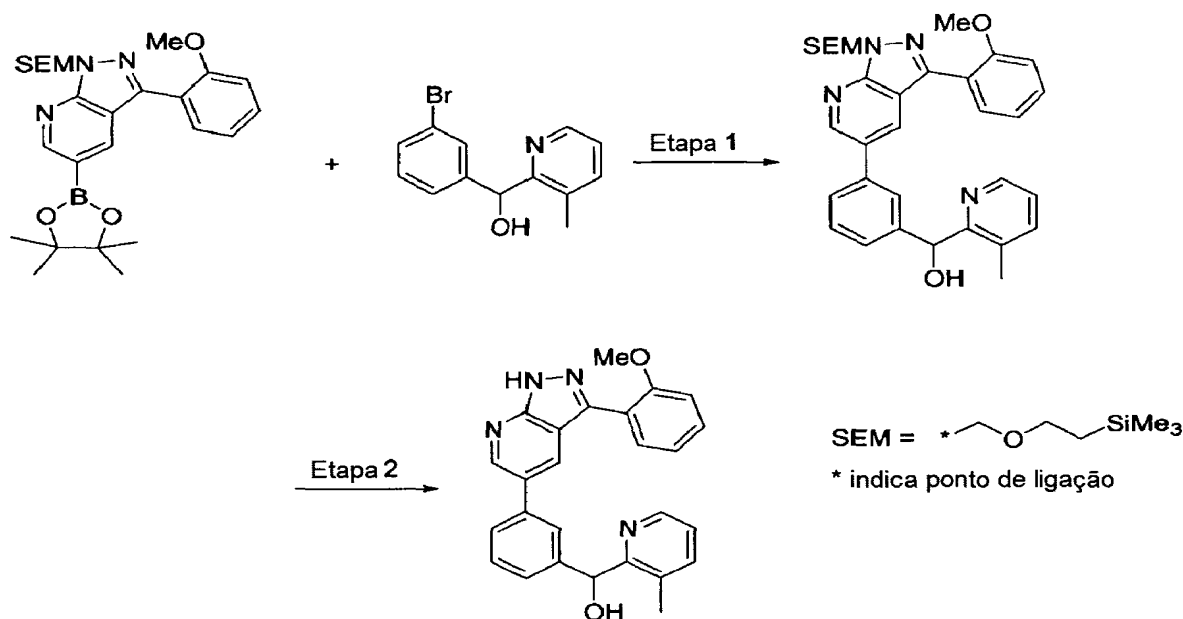
2-il)-metil]-fenil}-3-(2-metóxi-fenil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico foi dissolvido em etanol quente. Adicionou-se 0,5 ml (450 mg, 7,5 mmol) de etileno diamina e a mistura foi diluída com hidróxido de sódio aquoso 2 M (30 % v/v). A mistura resultante foi aquecida cuidadosamente até que todo o material se dissolvesse e a solução foi deixada à temperatura ambiente durante 16 h. O pH foi ajustado em 8 por meio de adição de ácido clorídrico aquoso concentrado e a solução resultante foi distribuída entre clorofórmio e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída três vezes com clorofórmio. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo foi purificado por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 12 mg (25 μ mol, 4 %) de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metanol como um sólido amarelo. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,83 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,85 (s, 3H); MS: m/z 477,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Outros intermediários preparados por meio do método 20 são mostrados na Tabela 14:

20

Tabela 14

Estrutura	MS: m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)
	412,1

Método 21

Síntese de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]fenil}-(3-metil-piridin-2-il)-metanol

Etapa 1: Síntese de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-(3-metil-piridin-2-il)-metanol

415 mg (0,87 mmol) de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 40 mg (49 μmol) de produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano e 240 mg (0,86 mmol) de (3-bromo-fenil)-(3-metil-piridin-2-il)-metanol foram colocados em um frasco de microondas. Adicionou-se 6 ml de acetonitrila, 2 ml de tolueno e 6 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio. O frasco foi fechado hermeticamente e irradiado em um Personal Chemistry® Optimizer a 145⁰C durante 30 min. A mistura resultante foi distribuída entre diclorometano e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O

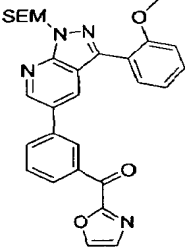
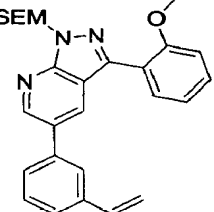
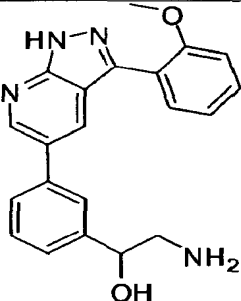
resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando um óleo amarelo. MS: m/z 553,0 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]-
 5 piridin-5-il]fenil}-(3-metil-piridin-2-il)-metanol

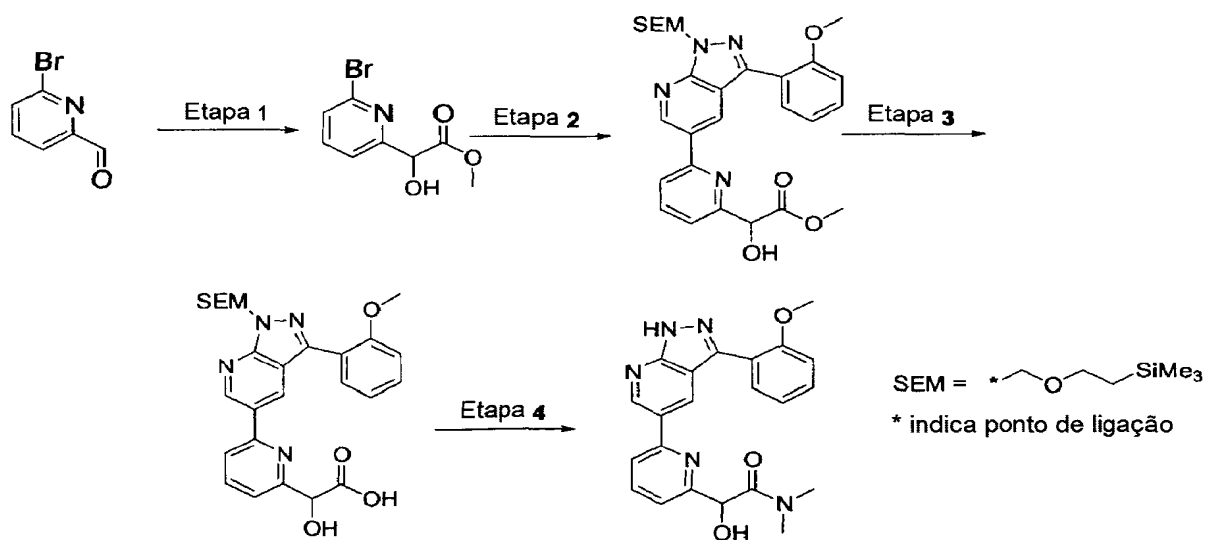
O material da etapa 1 foi dissolvido em diclorometano e adicionou-se 1 ml de ácido trifluoroacético. A mistura resultante foi deixada à temperatura ambiente durante 6 h. Em seguida, o solvente foi completamente evaporado e o resíduo dissolvido em diclorometano. Adicionou-se 0,5 ml
 10 (450 mg, 7,5 mmol) de etileno diamina. Após 2 h à temperatura ambiente a mistura foi evaporada e o bruto purificado por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 52 mg (0,12 mmol, 14 %) de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-(3-metil- piridin-2-il)-metanol como um sólido branco-sujo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, 1H),
 15 8,42 (d(d), 1H), 8,27 (d, 1H), 7,71 ((t), br. 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,62 (d(m), 1H), 7,57 (d(m), 1H), 7,47 (dd(d), 1H), 7,43 (t, 1H), 7,34 (d(m), 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,10 (ddd, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,27 (s, 3H) (prótons substituíveis não visíveis em RMN ¹H); MS: tn/z 423,2 (M+H⁺).

Outros intermediários preparados por meio do método 21
 20 (Etapa 1 apenas) são mostrados na Tabela 15:

Tabela 15

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	527
	458
	361

Método 22



Síntese de 2-hidróxi-2-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-N,N-dimetil-acetamida

Etapa 1: Síntese de metil éster do ácido (6-bromo-piridin-2-il)-hidróxi-acético

A uma mistura de 6-bromo-piridina-2-carbaldeído 1,00 g, 5,38 mmol) em diclorometano (50 ml) adicionou-se cianeto de trimetilsilila (1,58 ml, 11,83 mmol) e iodeto de zinco(II) (1,72 g, 5,38 mmol). Esta mistura foi agitada durante 2 horas antes que o solvente fosse removido sob pressão reduzida. Adicionou-se nitrogênio metanol/ácido sulfúrico (3:1) (20 ml) e a mistura foi agitada a 50°C durante 16 horas. A reação foi então neutralizada com hidróxido de sódio aquoso 4 N e extraída com acetato de etila (3x), as camadas orgânicas combinadas foram então secadas sobre sulfato de magnésio. O sólido obtido foi então purificado por meio de sílica-gel cromatografia 1 dando metil éster do ácido (6-bromo-piridin-2-il)-hidróxi-acético como um sólido branco. (0,96 g, 72 %). MS: m/z 246,1 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de metil éster do ácido 5-hidróxi-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-acético.

Em um frasco de microondas metil éster do ácido (6-bromo-piridin-2-il)-hidróxi-acético (430,9 mg, 1,75 mmol), 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina (842,3 mg, 1,75 mmol) em tetraidrofurano/acetonitrila/bicarbonato de sódio aquoso 1 N (20 ml) foi desgaseificada com nitrogênio e adicionou-se produto de adição química de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenopaládio(II)-dicloreto diclorometano (143,0 mg, 0,18 mmol) e o frasco foi fechado hermeticamente. Esta mistura de reação foi irradiada a 80°C durante 30 minutos em um reator de microondas. Adicionou-se 100 ml água e esta mistura foi extraída com acetato de etila (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e purificadas por meio de sílica-gel cromatografia dando metil éster do ácido 5-hidróxi-{6-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-acético como um sólido branco (319 mg, 35 % de rendimento). MS: m/z 521,6 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese de ácido 5-hidróxi- $\{6-[3-(2\text{-metóxi-fenil})-1-(2\text{-trimetilsilanil-etoximetil})-1\text{H-pirazolo}[3,4\text{-b}]\text{piridin-5-il}]\text{-piridin-2-il}\}$ -acético

Adicionou-se hidróxido de lítio aquoso 4 N (17 μl , 0,66 mmol) a metil éster do ácido hidróxi- $\{6-[3-(2\text{-metóxi-fenil})-1-(2\text{-trimetilsilanil-etoximetil})-1\text{H-pirazolo}[3,4\text{-b}]\text{piridin-5-il}]\text{-piridin-2-il}\}$ -acético (286 mg, 0,55 mmol) em água/metanol (3:1) (5 ml) e isto foi agitado à temperatura ambiente durante 3 dias. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com acetato de etila (3x), as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e purificadas por meio de cromatografia em sílica-gel dando ácido 5-hidróxi- $\{6-[3-(2\text{-metóxi-fenil})-1-(2\text{-trimetilsilanil-etoximetil})-1\text{H-pirazolo}[3,4\text{-b}]\text{piridin-5-il}]\text{-piridin-2-il}\}$ -acético (174 mg, 61 % de rendimento) como um pó branco-sujo. MS: m/z 507,6 ($M+H^+$).

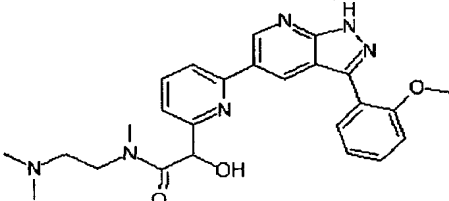
Etapa 4: Síntese de 2-hidróxi-2- $\{6-[3-(2\text{-metóxi-fenil})-1\text{H-pirazolo}[3,4\text{-b}]\text{piridin-5-il}]\text{-piridin-2-il}\}$ -N,N-dimetil-acetamida.

Em um frasco de microondas adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (53,9 mg, 0,14 mmol) a uma solução de ácido 5-hidróxi- $\{6-[3-(2\text{-metóxi-fenil})-1-(2\text{-trimetilsilanil-etoximetil})-1\text{H-pirazolo}[3,4\text{-b}]\text{piridin-5-il}]\text{-piridin-2-il}\}$ -acético (71 mg, 0,14 mmol), dimetil amina (2 M em THF, 65 μl , 0,14 mmol) e di-isopropil etil amina (75 μl , 0,43 mmol) em tetraidrofurano (1 ml). O frasco foi fechado hermeticamente e a solução foi irradiada a 70°C durante 10 min em um reator de microondas. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e adicionou-se 1 ml de ácido trifluoroacético, esta reação foi agitada durante 16 horas e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e purificado por meio de HPLC preparativa de fase reversa disparada com massa dando 2-hidróxi-2- $\{6-[3-(2\text{-metóxi-fenil})-1\text{H-pirazolo}[3,4\text{-b}]\text{piridin-5-il}]\text{-piridin-2-il}\}$ -N,N-dimetil-acetamida (13,6 mg, 24 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, sulfóxido de dimetila- d_6) δ 2,85 (s, 3H) 3,30 (s, 3H); 3,85 (s, 3H)); 5,63 (m,

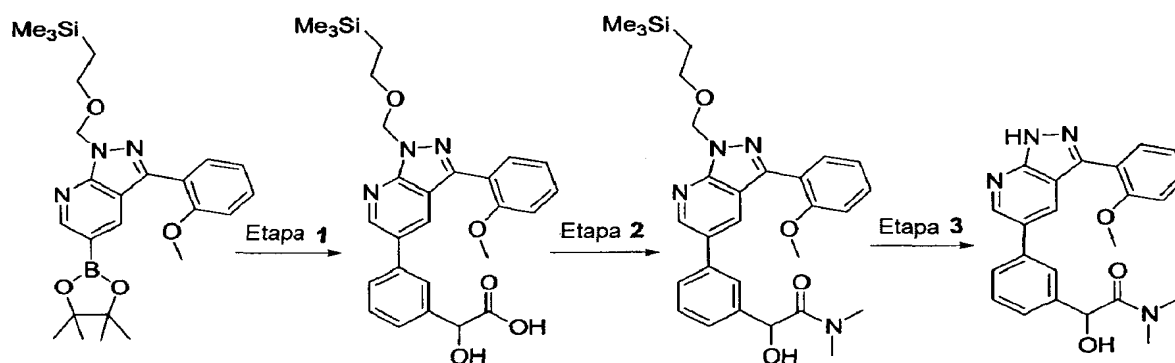
2H); 7,10 (t, J=8 Hz 1H); 7,4 (d, J=8 Hz 1H); 7,44 (m, 2H); 7,63 (d, J=8 Hz 1H); 7,87 (m, 2H) 8,88 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 13,84(s, br, 1H) MS: m/z 404,3 (M+H⁺).

Outros compostos preparados por meio do Método 22 são mostrados na Tabela 16:

Tabela 16

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	461,5

Método 23



Síntese de 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil- acetamida

Etapa 1: Síntese de ácido hidróxi-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético.

A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-emoxymetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (500 mg, 1,04mmol) e ácido 3-bromomandélico (288 mg, 1,25 mmol) em um frasco de reação de microondas de 20 ml adicionou-se THF (3 ml), acetonitrila (3 ml) e carbonato de sódio (3 ml, solução aquosa 1 N, 3 mmol). A mistura foi purgada com nitrogênio durante 1 min. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)

ferroceno]paládio(II) diclorometano (73 mg, 89 μ mol) e a purga prosseguiu durante mais um minuto. O frasco foi fechado hermeticamente e irradiado em um reator de microondas a 120⁰C durante 20 min. A mistura de reação foi repartida entre cloreto de sódio aquoso saturado e acetato de etila (15 ml:15 ml). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (10 ml X 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando ácido hidróxi-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético como um sólido amarelo (370 mg, 67 % de rendimento). MS: m/z 506 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida.

A uma solução de ácido hidróxi-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético 100 mg, 0,19 mmol), dimetilamina (solução 2 N em THF, 0,19 ml, 0,38 mmol), diisopropiletilamina (49 mg, 0,38 mmol) em THF adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N-tetrametilurônio (110 mg, 0,29 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 60⁰C com agitação até que tudo se dissolvesse. O solvente foi evaporado e o resíduo foi usado na etapa seguinte reação sem purificação adicional. MS: m/z 533 (M+H⁺).

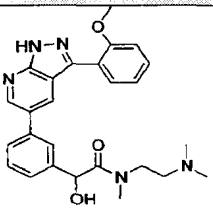
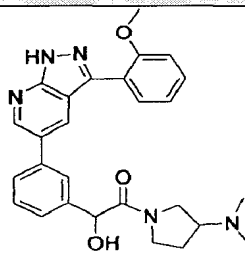
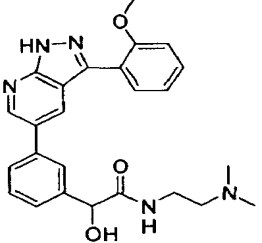
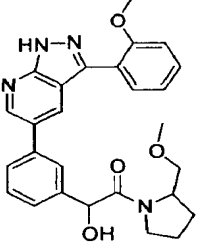
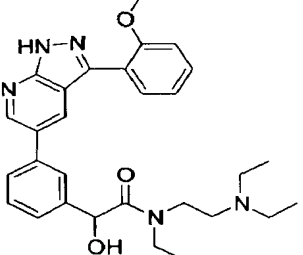
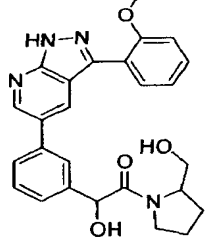
Etapa 3: Síntese de 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-17/-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida.

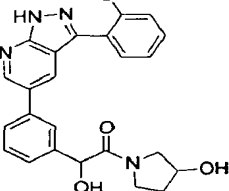
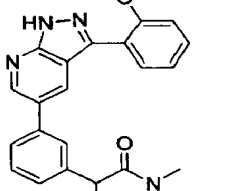
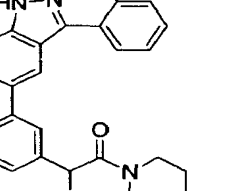
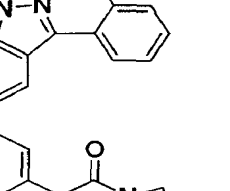
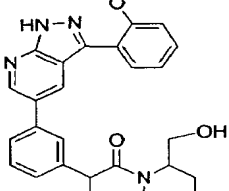
À 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida bruta obtida na última etapa adicionou-se ácido trifluoroacético (2

ml) e a mistura resultante foi sonificada até que o resíduo se dissolvesse completamente. O ácido trifluoroacético foi evaporado e o resíduo tratado com etileno diamina (0,2 ml). A mistura resultante foi purificada via HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida como um sólido branco (25 mg, 33 % em duas etapas). MS: m/z 403 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,89 (d, 6H), 3,87 (s, 3H), 5,48 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 13,84 (s, 1H).

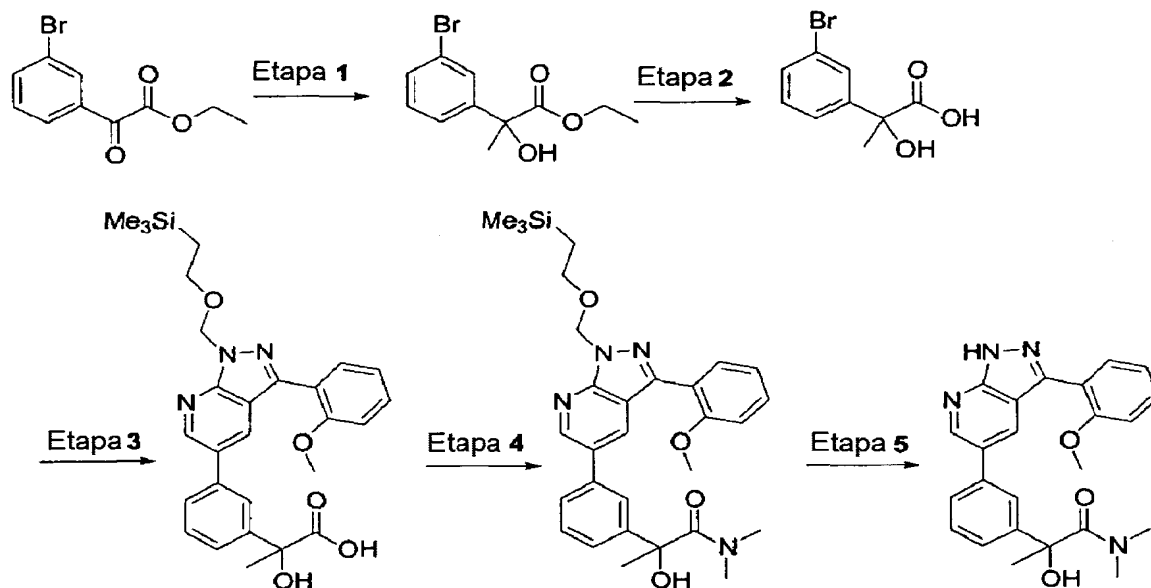
10 Outros compostos preparados por meio do Método 23 são mostrados na Tabela 17:

Tabela 17

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)	Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	460		472
	446		473
	502		459

	445		389
	459		431
	473		

Método 24



Síntese de 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida

5 Etapa 1: Síntese de etil éster do ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-hidróxi-propionico.

A uma solução de etil éster do ácido (3-bromo-fenil)-oxo-

acético (2,5 g, 9,8 mmol) em éter (20 ml) a 0°C adicionou-se brometo de metil magnésio (10,8 mmol, 3 M em éter, 3,6 ml) com agitação. A reação foi agitada a 0 °C durante 15 min. Adicionou-se água e o bruto foi repartido entre acetato de etila e água. A camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexano dando etil éster do ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-hidróxi-propiónico como um líquido incolor. (1,87 g, 70 % de rendimento). MS: m/z 21Z (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-hidróxi-propiónico.

A uma solução de etil éster do ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-hidróxi-propiónico (1,87 g, 6,7 mmol) em metanol (10 ml) adicionou-se hidróxido de potássio (50 % em água, 2 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se ácido clorídrico (1 N) para ajustar o pH em 4. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (10 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas dando o ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-hidróxi-propiónico bruto como um sólido branco (1,6 g, 97 %). MS: m/z 245 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese ácido 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-propiónico.

A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,0 g, 2,0 mmol) e o ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-hidróxi-propiónico bruto obtido na última etapa (0,49 g, 2,0 mmol) em um frasco de reação de microondas de 20 ml adicionou-se THF (6 ml), acetonitrila (6 ml), e carbonato de sódio (1 N em água, 6 ml, 6 mmol). A suspensão resultante foi

purgada com nitrogênio durante 1 minuto. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (73 mg, 89 μ mol) e a purga foi continuada durante mais um minuto. O frasco foi fechado hermeticamente e foi irradiado em um reator de microondas a 100⁰C durante 10 minutos. A mistura de reação foi neutralizada em pH 4 usando-se ácido clorídrico 1 N, extraído com acetato de etila (10 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando ácido 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-propiônico como um sólido branco-sujo (469 mg, 45 %). MS: m/z 520 (M+H⁺).

Etapa 4: Síntese de 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida.

A uma solução de ácido 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-propiônico (100 mg, 0,19 mmol), dimetilamina (2 N em THF, 0,143 ml, 0,29 mmol), e diisopropiletilamina (37 mg, 0,29 mmol) em THF (2 ml) adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (110 mg, 0,29 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 60 °C com agitação até que tudo se dissolvesse. O solvente foi evaporado e o resíduo foi usado na etapa seguintes sem purificação. MS: m/z 547 (M+H⁺).

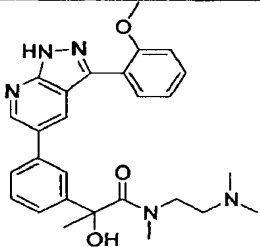
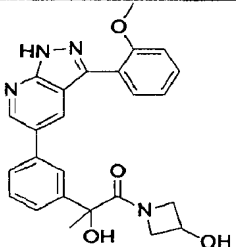
Etapa 5: Síntese de 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida.

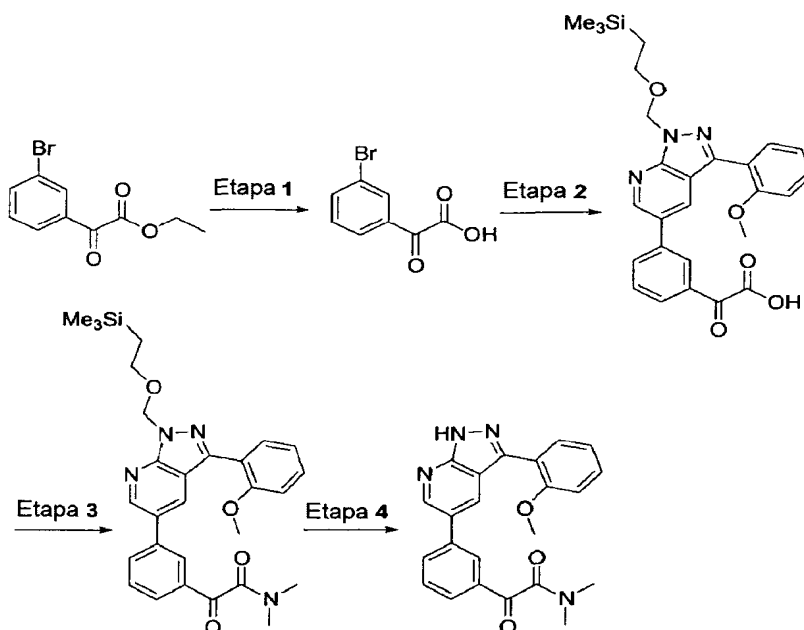
O produto bruto obtido da última etapa foi adicionado de ácido trifluoroacético (2 ml) e a mistura resultante foi sonificada até o resíduo dissolver-se completamente. Os voláteis foram removidos sob pressão

reduzida e o resíduo tratado com etileno diamina (0,2 ml). O bruto foi purificado diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida como um sólido branco (23 mg, 29 % em duas etapas). MS: m/z 517 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59 (s, 3H), 2,80 (d, 6H), 3,89 (s, 3H), 6,24 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 13,83 (s, br 1H).

Outros compostos preparados por meio do Método 24 são mostrados na Tabela 18:

Tabela 18

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	474
	446

Método 25

Síntese de 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida

Etapa 1: Síntese de ácido (3-bromo-fenil)-oxo-acético.

5 A uma solução de etil éster do ácido (3-bromo-fenil)-oxo-acético (1 g, 3,9 mmol) em metanol (10 ml) adicionou-se hidróxido de potássio (2 ml, 50 % peso/volume em água) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se ácido clorídrico (1 N) para ajustar o pH em 4. A mistura foi extraída com acetato de etila (5 ml X

10 4) e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional (0,8 g, 89 % de rendimento). MS: m/z 230 (M-H⁺).

Etapa 2: Síntese de ácido {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-oxo-acético.

15 A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,0 g, 2,1 mmol) e o ácido (3-bromo-fenil)-oxo-acético bruto obtido na última etapa (0,49 g, 2,1 mmol) em um frasco de reação de

microondas de 20 ml adicionou-se THF (6 ml), acetonitrila (6 ml), e carbonato de sódio (1 N em água, 6 ml, 6 mmol). A suspensão resultante foi purgada com nitrogênio durante 1 minuto. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (73 mg, 89 μ mol) e a purga foi prosseguida durante mais um minuto. O frasco foi fechado hermeticamente e foi irradiado em um reator de microondas a 90 °C durante 10 minutos. A mistura de reação foi ajustada em pH 4 por meio de adição de ácido clorídrico 1 N, extraída com acetato de etila (10 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando ácido {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-oxo-acético, como um sólido branco-sujo (490 mg, 46 %). MS: m/z 504 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese de 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dietil-2-oxo-acetamida.

A uma solução de ácido {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-oxo-acético (100 mg, 0,20 mmol), dimetilamina (2 N em THF, 0,143 ml, 0,29 mmol), e diisopropiletilamina (37 mg, 0,29 mmol) em THF (2 ml) adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (110 mg, 0,29 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 60°C com agitação até que tudo se dissolvesse. O solvente foi evaporado e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação. MS: m/z 531 (M+H⁺).

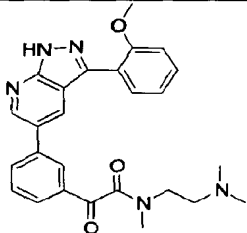
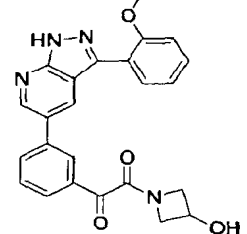
Etapa 4: Síntese de 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida.

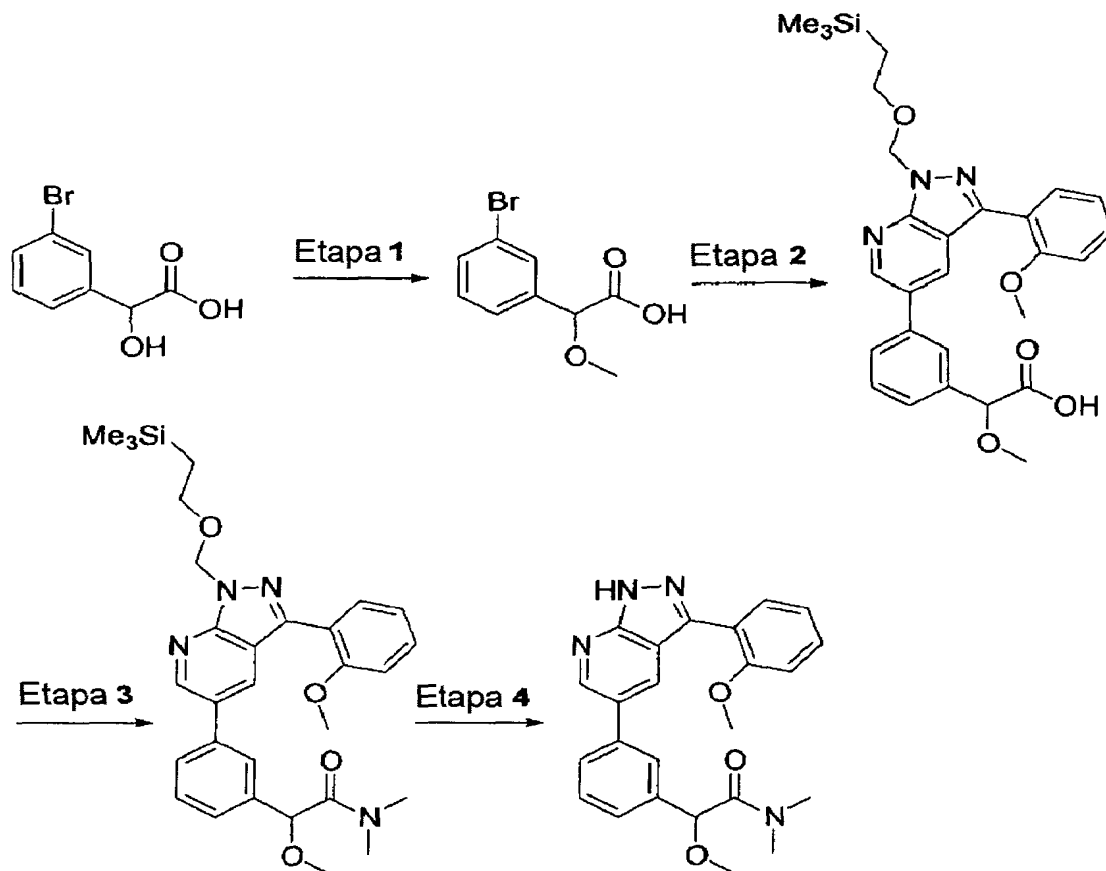
Ao produto bruto obtido da última etapa adicionou-se ácido trifluoroacético (2 ml) e a mistura resultante foi sonificada até o resíduo

dissolver-se completamente. O ácido trifluoroacético foi completamente evaporado e o resíduo foi tratado com etileno diamina (0,2 ml). O bruto foi purificado diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridm-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida como um sólido branco (20 mg, 25 % em duas etapas). MS: m/z 401 ($M+H^+$). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,93 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,10 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,165 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 13,86 (s, br 1H).

Outros compostos preparados por meio do Método 25 são mostrados na Tabela 19:

Tabela 19

Estrutura	MS: m/z ($M+H^+$)
	458
	429

Método 26

Síntese de 2-metóxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida

Etapa 1: Síntese de ácido (3-bromo-fenil)-metóxi-acético.

- 5 A uma solução de etil éster do ácido 3-bromomandélico (0,5 g, 2,2 mmol) em THF (5 ml) a 0°C adicionou-se hidreto de sódio (352 mg, 60 % em óleo mineral, 8,8 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 15 minutos. Adicionou-se iodeto de metila (1,9 g, 13,2 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 10 minutos e aquecida à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se cloreto de sódio saturado (10 ml)
- 10 e ácido clorídrico 1 N para ajustar o pH em 4. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (5 ml X 4) e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O resíduo (0,43 g, 80 %) foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS: m/z

245 ($M+H^+$).

Etapa 2: Síntese de ácido metóxi-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético.

A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-
 5 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-
 b]piridina (0,84 g, 1,7 mmol) e o ácido (3-bromo-fenil)-metóxi-acético bruto
 obtido na última etapa (0,43 g, 1,7 mmol) em um frasco de reação de
 microondas de 20 ml adicionou-se THF (6 ml), acetonitrila (6 ml), e
 carbonato de sódio (1 N em água, 6 ml, 6 mmol). A suspensão resultante foi
 10 purgada com nitrogênio durante 1 minuto. Adicionou-se produto de adição
 química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)
 diclorometano (62 mg, 76 μ mol) e a purga foi prosseguida durante mais um
 minuto. O frasco foi fechado hermeticamente e foi irradiado em um reator de
 microondas a 90⁰C durante 10 minutos. A mistura de reação foi ajustada em
 15 pH 4 usando-se ácido clorídrico 1 N, extraída com acetato de etila (10 ml X
 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio,
 filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia
 por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de
 metanol em diclorometano dando ácido metóxi-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-
 20 trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético como
 um sólido branco-sujo (300 mg, 34 %). MS: m/z 520 ($M+H^+$).

Etapa 3: Síntese de 2-metóxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida.

25 A uma solução de ácido metóxi-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético, (100 mg, 0,19 mmol), dimetilamina (2 N em THF, 0,143 ml, 0,29 mmol), e diisopropiletilamina (37 mg, 0,29 mmol) em THF (2 ml) adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio

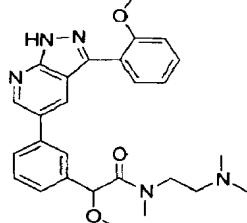
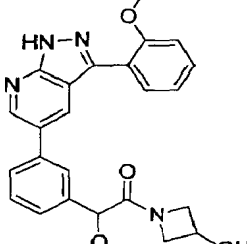
(110 mg, 0,29 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 60⁰C com agitação até que tudo se dissolvesse. O solvente foi evaporado e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação. MS: m/z 547 (M+H⁺).

Etapa 4: Síntese de 2-metóxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida.

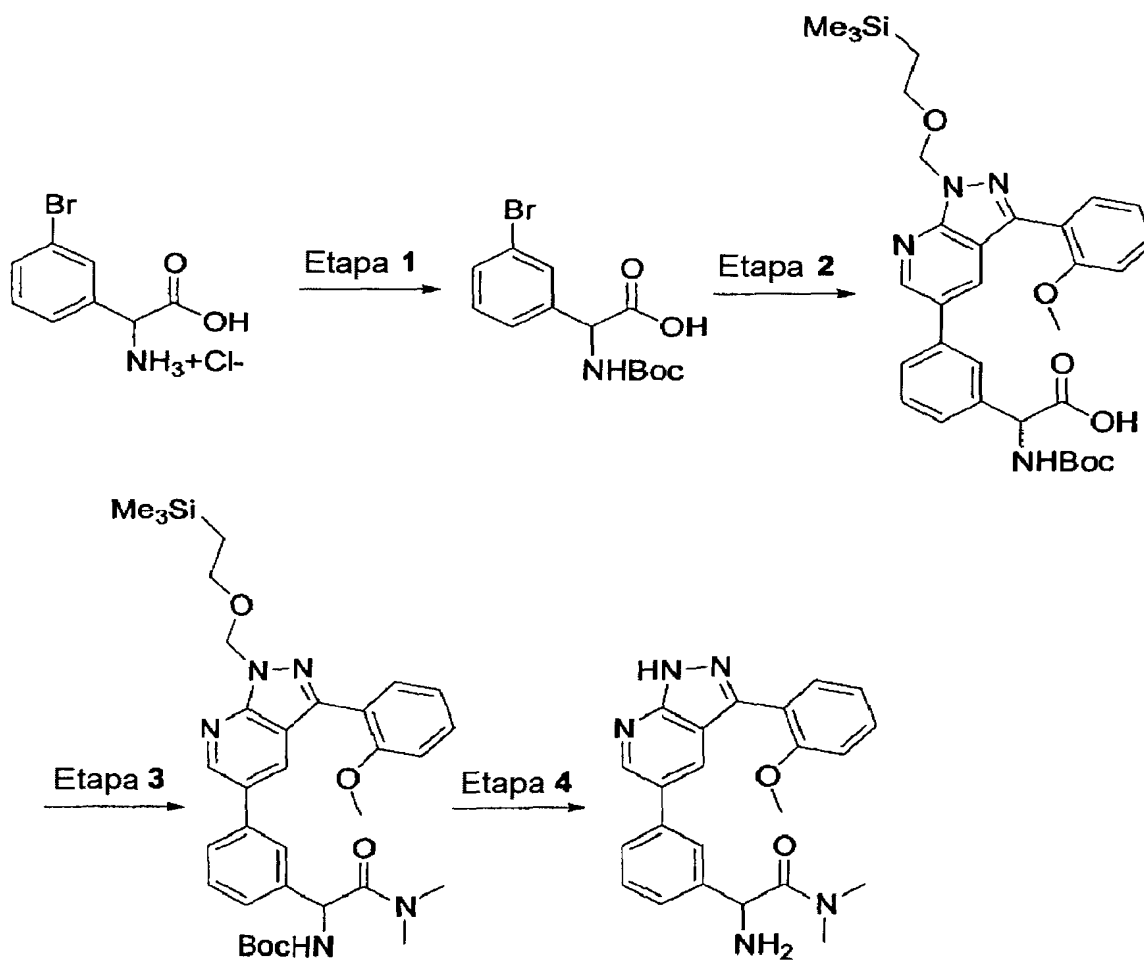
Ao produto bruto obtido da última etapa adicionou-se ácido trifluoroacético (2 ml) e a mistura resultante foi sonificada até o resíduo dissolver-se completamente. O ácido trifluoroacético foi completamente evaporado e o resíduo foi tratado com etileno diamina (0,2 ml). O bruto foi purificado diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-metóxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida como um sólido branco (19 mg, 24 % em duas etapas). MS: m/z 417 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,84 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,28 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 13,83 (s, br 1H).

Outros compostos preparados por meio do Método 26 são mostrados na Tabela 20:

Tabela 20

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	474
	445

Método 27



Síntese de 2-amino-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-

b]piridin-5-il]

Etapa 1: Síntese de ácido (3-bromo-fenil)-t-butoxicarbonilamino-acético.

A uma solução de cloridrato de ácido amino-(3-bromo-fenil)-acético (2 g, 7,6 mmol) e carbonato de potássio (1,58 g, 11,4 mmol) em água (40 ml) adicionou-se uma solução de dicarbonato de di-t-butila (1,82 g, 8,4 mmol) em THF (40 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O pH foi ajustado em 4 por meio de adição de ácido clorídrico (16 N) e a mistura foi extraída com acetato de etila (30 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. O resíduo (2,4 g, 96 %) foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS: tn/z 330 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de ácido t-butoxicarbonilamino-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético.

A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina (0,9 g, 0,19 mmol) e o ácido (3-bromo-fenil)-t-butoxicarbonilamino-acético bruto (0,69 g, 2,1 mmol) em um frasco de reação de microondas de 20 ml adicionou-se THF (6 ml), acetonitrila (6 ml), e carbonato de sódio (1 N em água, 6 ml, 6 mmol). A suspensão resultante foi purgada com nitrogênio durante 1 minuto. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (62 mg, 76 µmol) e a purga foi prosseguida durante mais um minuto. O frasco foi fechado hermeticamente e foi irradiado em um reator de microondas a 90⁰C durante 10 minutos. A mistura de reação foi ajustada em pH 4 usando-se ácido clorídrico 1 N, extraída com acetato de etila (10 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por

vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando ácido t-butoxicarbonilamino-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético como um sólido amarelo claro (520 mg, 50 %). MS: m/z 605 (M+H⁺).

5 Etapa 3: Síntese de t-butil éster do ácido (dimetilcarbamoil-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-metil)-carbâmico.

A uma solução de ácido t-butoxicarbonilamino-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetil- silaniletoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético. A (100 mg, 0,17 mmol), dimetilamina (2 N em THF, 0,13 ml, 0,26 mmol), e diisopropiletilamina (33 mg, 0,26 mmol) em THF (2 ml) adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (99 mg, 0,26 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 60⁰C com agitação até que tudo se dissolvesse. O solvente foi evaporado e o
10 resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação. MS: m/z 632 (M+H⁺).

Etapa 4: Síntese de 2-amino-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida.

Ao produto bruto obtido da última etapa adicionou-se ácido trifluoroacético (2 ml) e a mistura resultante foi sonificada até o resíduo
20 dissolver-se completamente. O ácido trifluoroacético foi completamente evaporado e o resíduo foi tratado com etileno diamina (0,2 ml). O bruta foi purificado diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-amino-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida como um sólido branco (19 mg, 24 % em
25 duas etapas). MS: m/z 402 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,86 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 13,83 (s, br 1H).

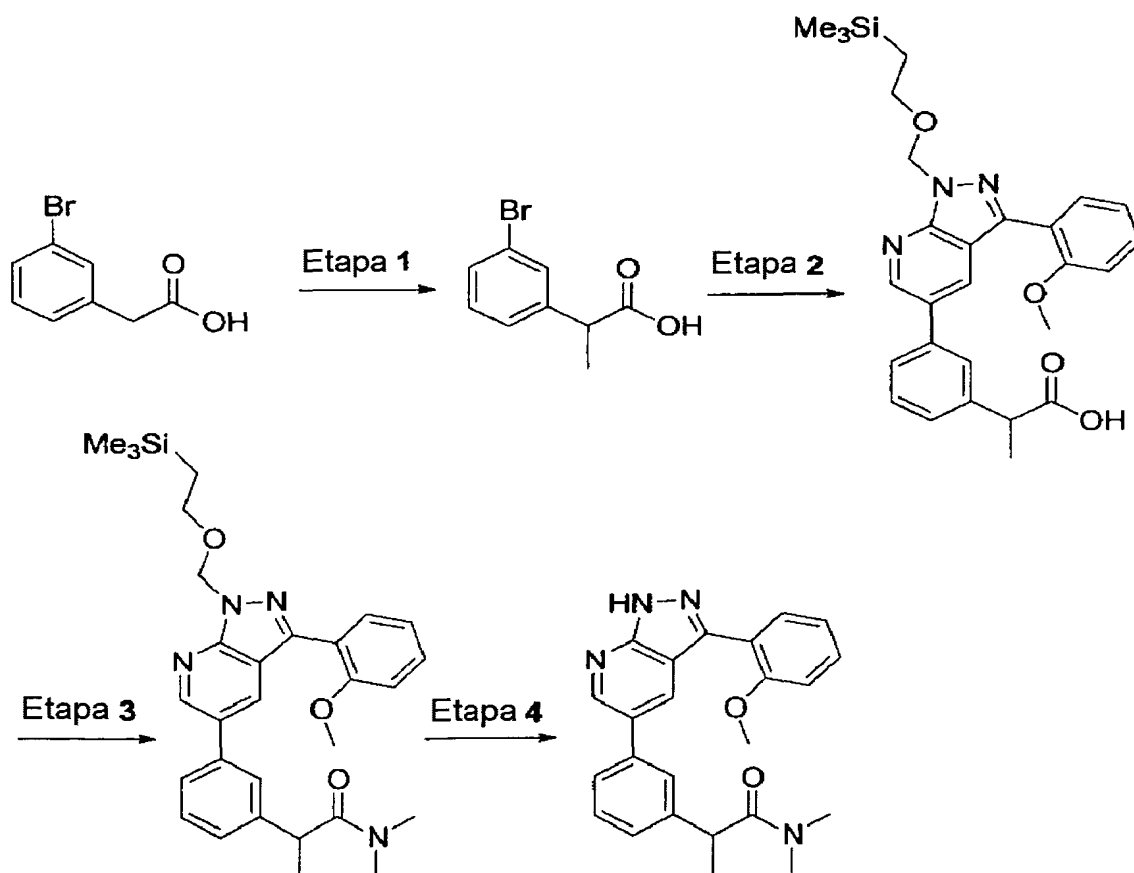
Outros compostos preparados por meio do Método 27 são

mostrados na Tabela 21:

Tabela 21

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	459
	430

Método 28



Síntese de 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-

5 -il]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida

Etapa 1: Síntese de ácido 2-(3-bromo-fenil)-propiónico.

A uma solução de diisopropilamina (0,97 g, 9,6 mmol) em THF (20 ml) à temperatura ambiente adicionou-se n-butil lítio (2,5 N em hexano, 4 ml, 10 mmol) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. À solução acima adicionou-se uma solução de ácido 3-bromofenilacético (1,0 g, 4,6 mmol) em THF (10 ml), por gotejamento, à temperatura ambiente e a agitação foi prosseguida durante mais 15 minutos. Adicionou-se iodeto de metila (1,49 g, 10,5 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se cloreto de sódio saturado (30 ml) e a fase aquosa foi ajustada em pH 5 por meio de adição de ácido clorídrico (1 N). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (20 ml X 3) e os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de ácido fórmico e metanol em diclorometano dando ácido 2-(3-bromo-fenil)-propiónico (890 mg, 84 %) como um sólido branco. MS: m/z 229 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de ácido 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-propiónico.

A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina (0,84 g, 1,7 mmol) e ácido 2-(3-bromo-fenil)-propiónico (0,39 g, 1,7 mmol) em um frasco de reação de microondas de 20 ml adicionou-se THF (6 ml), acetonitrila (6 ml), e carbonato de sódio (1 N em água, 6 ml, 6 mmol). A suspensão resultante foi purgada com nitrogênio durante 1 minuto. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (62 mg, 76 µmol) e a purga foi prosseguida durante mais um minuto. O frasco foi fechado hermeticamente e foi irradiado em um reator de microondas a 90 °C durante

10 minutos. A mistura de reação foi ajustada em pH 4 usando-se ácido clorídrico 1 N, extraída com acetato de etila (10 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando ácido 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-propiónico como um sólido branco-sujo (497 mg, 58 %). MS: m/z 504 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese de 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida.

A uma solução de ácido 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-propiónico, (100 mg, 0,20 mmol), dimetilamina (2 N em THF, 0,143 ml, 0,29 mmol), e diisopropiletilamina (37 mg, 0,29 mmol) em THF (2 ml) adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (110 mg, 0,29 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 60°C com agitação até que tudo se dissolvesse. O solvente foi evaporado e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação. MS: m/z 547 (M+H⁺).

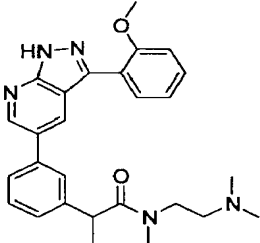
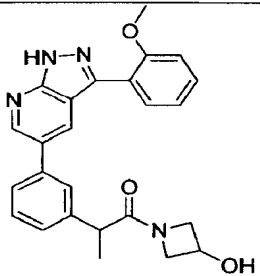
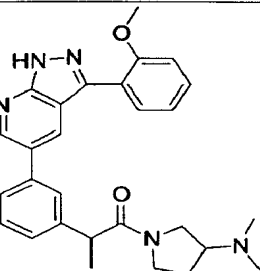
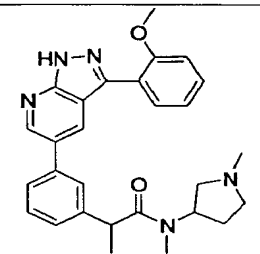
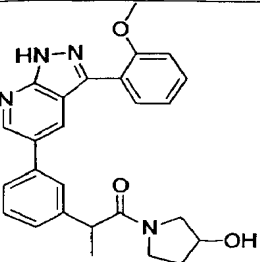
Etapa 4: Síntese de 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida.

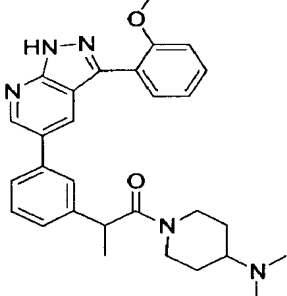
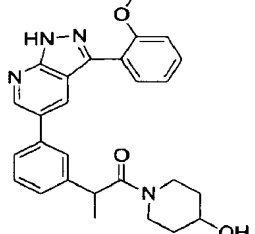
Ao produto bruto obtido da última etapa adicionou-se ácido trifluoroacético (2 ml) e a mistura resultante foi sonificada até o resíduo dissolver-se completamente. O ácido trifluoroacético foi completamente evaporado e o resíduo foi tratado com etileno diamina (0,2 ml). O bruto foi purificado diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-propionamida como um sólido branco (28 mg, 35 % em duas etapas). MS: m/z 401 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD-d₄) δ 1,41 (s,

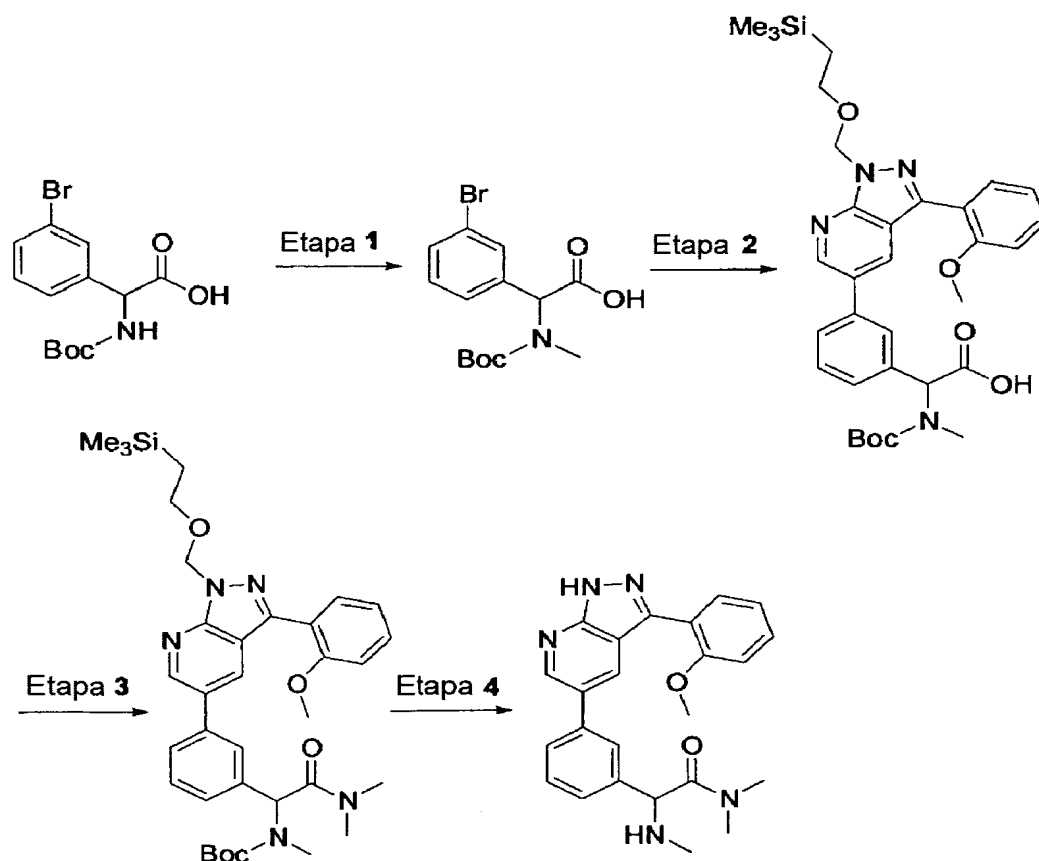
3H), 2,93 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,16 (q, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).

Outros compostos preparados por meio do Método 28 são mostrados na Tabela 22:

Tabela 22

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	458
	429
	470
	470
	443

	484
	457

Método 29

Síntese de 2-{3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}fenil}-N,N-dimetil-2-metilamino-acetamida

Etapa 1: Síntese de ácido (3-bromo-fenil)-t-butoxicarbonil-metil-amino)acético.

A uma solução de ácido (3-bromo-fenil)-t-butoxicarbonilamino-acético (490 mg, 1,49 mmol) em THF (10 ml) à temperatura ambiente adicionou-se hidreto de sódio (125 mg, 60 % em óleo mineral, 3,1 mmol) e a suspensão amarela clara resultante foi agitada à
 5 temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se iodeto de metila (528 mg, 3,7 mmol) e a mistura resultante foi agitada de um dia para o outro. Adicionou-se cloreto de sódio saturado (10 ml) e a fase aquosa pH foi ajustada em 5 por meio de adição de ácido clorídrico 1 N. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (10 ml X 3) e os extratos orgânicos
 10 combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando ácido (3-bromo-fenil)-(t-butóxi-carbonil-metil-amino)-acético (390 mg, 76 %) como um óleo. MS: m/z 344 ($M+H^+$).

Etapa 2: Síntese de ácido (t-butoxicarbonil-metil-amino)-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético.

A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,545 g, 1,1 mmol) e ácido (3-bromo-fenil)-(t-butoxicarbonil-metil-amino)-acético (0,39 g, 1,1 mmol) em um frasco de reação de
 20 microondas de 20 ml adicionou-se THF (3 ml), acetonitrila (3 ml), e carbonato de sódio (1 N em água, 3 ml, 6 mmol). A suspensão resultante foi purgada com nitrogênio durante 1 minuto. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano
 25 (39 mg, 48 μ mol) e a purga foi prosseguida durante mais um minuto. O frasco foi fechado hermeticamente e foi irradiado em um reator de microondas a 90°C durante 10 minutos. A mistura de reação foi ajustada em pH 4 por meio de adição de ácido clorídrico 1 N, extraída com acetato de etila (10 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio,

filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando ácido (t-butoxicarbonil-metil-amino)-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético como um sólido branco-sujo (490 mg, 72 %). MS: m/z 619 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese de t-butil éster do ácido (dimetilcarbamoil-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-metil)-metil-carbâmico.

A uma solução de ácido (t-butoxicarbonil-metil-amino)-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético, (100 mg, 0,16 mmol), dimetilamina (2 N em THF, 0,12 ml, 0,24 mmol), e diisopropiletilamina (31 mg, 0,24 mmol) em THF (2 ml) adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (91 mg, 0,24 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 60°C com agitação até que tudo se dissolvesse. O solvente foi evaporado e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação. MS: m/z 646 (M+H⁺).

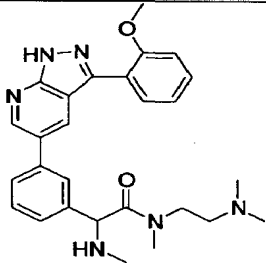
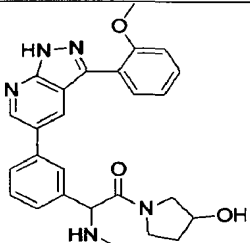
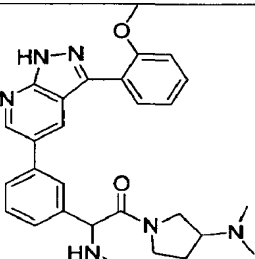
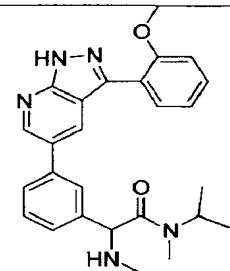
Etapa 4: Síntese de 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-2-metilamino-acetamida.

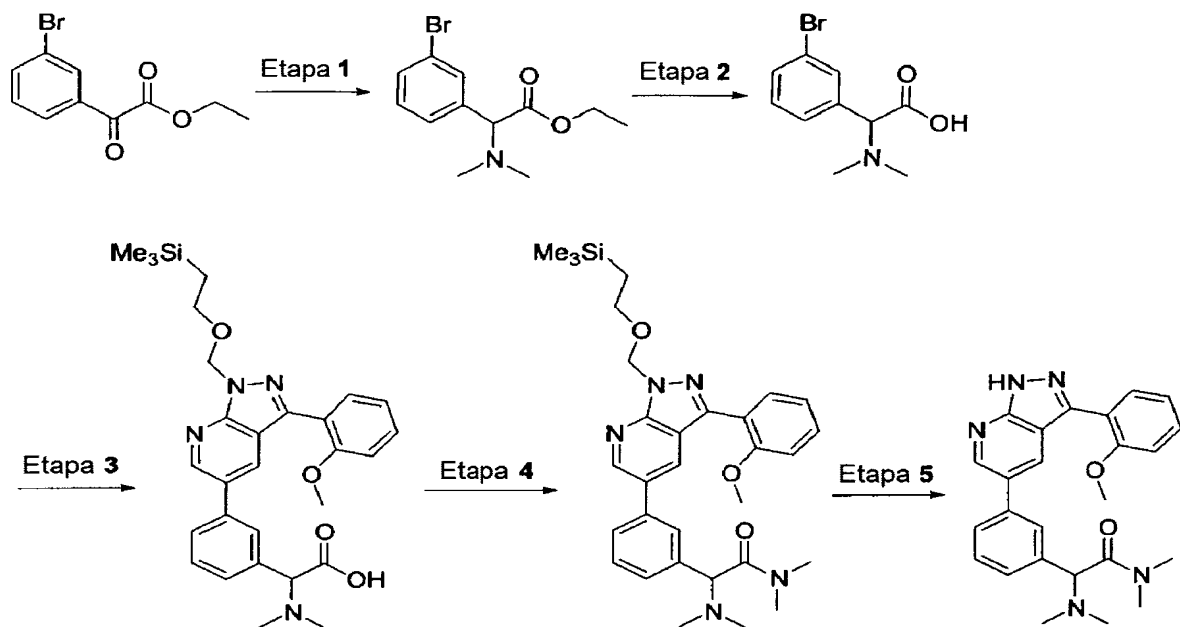
Ao produto bruto obtido da última etapa adicionou-se ácido trifluoroacético (2 ml) e a mistura resultante foi sonificada até o resíduo dissolver-se completamente. O ácido trifluoroacético foi completamente evaporado e o resíduo foi tratado com etileno diamina (0,2 ml). O bruto foi diretamente purificado por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-2-metilamino-acetamida como um sólido amarelo (23 mg, 35 % em duas etapas). MS: m/z 416 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD-d₄) δ 2,56 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,50 (dt, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,82 (s,

1H), 7,83 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,84 (d, 1H).

Outros compostos preparados por meio do Método 29 são mostrados na Tabela 23:

Tabela 23

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	473
	458
	485
	444

Método 30

Síntese de 2-dimetilamino-2-{3-[2-metóxi-fenil]-1H-

pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}-fenil}-N,N-dimetil-acetamida

Etapa 1: Síntese de etil éster do ácido (3-bromo-fenil-
 5 dimetilamino-acético.

Uma suspensão de etil éster do ácido (3-bromo-fenil)-oxo-
 acético (2,0 g, 7,8 mmol), dimetilamina (19,5 ml, 2 N em THF, 39 mmol), e
 triacetoxiboroidreto de sódio (4,95 g, 23,4 mmol) em 1,2-dicloroetano (40 ml)
 foi agitada à temperatura ambiente durante 36 horas. Adicionou-se
 10 bicarbonato de sódio saturado (50 ml) e a mistura resultante foi extraída com
 acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre
 sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado por meio
 de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um
 gradiente de metanol em diclorometano dando etil éster do ácido (3-bromo-
 15 fenil)-dimetilamino-acético (350 mg, 16 %) como um óleo. MS: m/z 286
 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de ácido (3-bromo-fenil)-dimetilamino-
acético.

A uma solução de etil éster do ácido (3-bromo-fenil)-dimetilamino-acético (350 mg, 1,2 mmol) em DMF adicionou-se hidróxido de potássio (4 ml, 50 % em água) e água (50 ml). A mistura resultante foi refluxada durante 25 horas. A mistura foi neutralizada a pH 7 com ácido clorídrico concentrado e extraída com acetato de etila (50 ml X 4). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados dando ácido (3-bromo-fenil)-dimetilamino-acético (290 mg, 94 %). MS: m/z 258 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese de ácido dimetilamino-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético.

A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,545 g, 1,1 mmol) e ácido (3-bromo-fenil)-(t-butoxicarbonil-metil-amino)-acético (0,29 g, 1,1 mmol) em um frasco de reação de microondas de 20 ml adicionou-se THF (3 ml), acetonitrila (3 ml), e carbonato de sódio (1 N em água, 3 ml, 6 mmol). A suspensão resultante foi purgada com nitrogênio durante 1 minuto. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(diphenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (39 mg, 48 µmol) e a purga foi prosseguida durante mais um minuto. O frasco foi fechado hermeticamente e foi irradiado em um reator de microondas a 90⁰C durante 10 minutos. A mistura de reação foi ajustada em pH 4 usando-se ácido clorídrico 1 N, extraída com acetato de etila (10 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando ácido dimetilamino-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético como um sólido branco-sujo (280 mg, 48 %). MS: m/z 533 (M+H⁺).

Etapa 4: Síntese de 2-dimetilamino-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-

(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida.

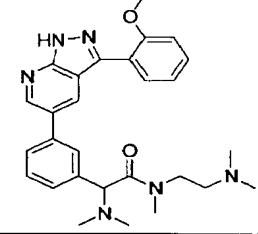
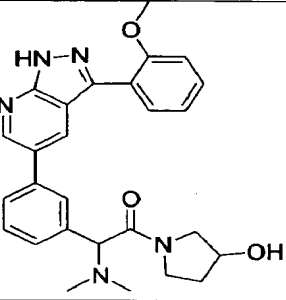
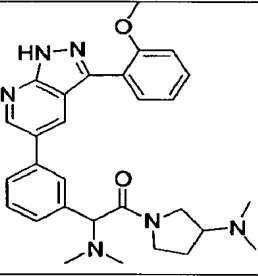
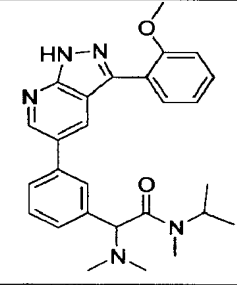
A uma solução de ácido dimetilamino-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético (56 mg, 0,11 mmol), dimetilamina (2 N em THF, 0,08 ml, 0,16 mmol), e diisopropiletilamina (21 mg, 0,16 mmol) em THF (1,5 ml) adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (61 mg, 0,16 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 60°C com agitação até que tudo se dissolvesse. O solvente foi evaporado e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação. MS: m/z 560 (M+H⁺).

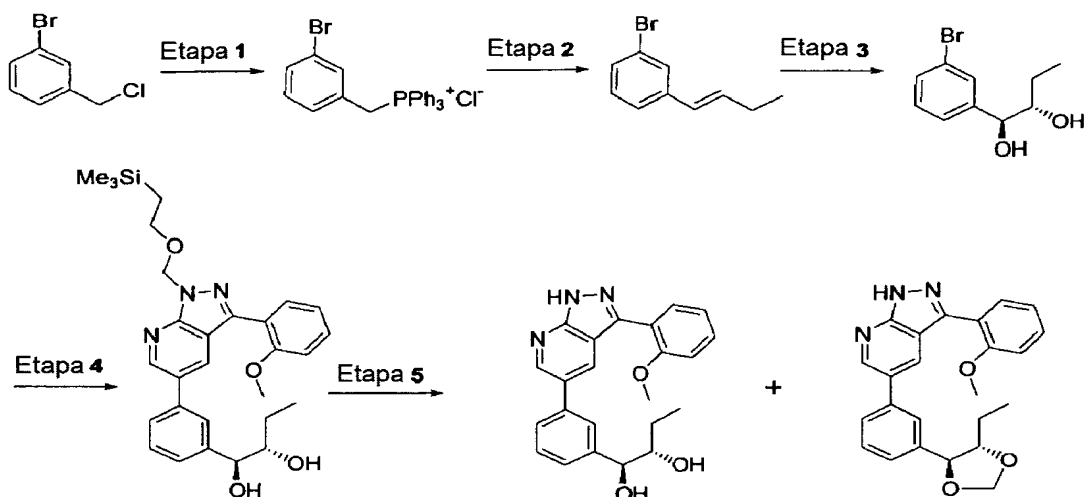
Etapa 5: Síntese de 2-dimetilamino-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida.

Ao produto bruto obtido da última etapa adicionou-se ácido trifluoroacético (1,5 ml) e a mistura resultante foi sonificada até o resíduo dissolver-se completamente. O ácido trifluoroacético foi completamente evaporado e o resíduo foi tratado com etileno diamina (0,15 ml). O bruto foi purificado diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-dimetilamino-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida como um sólido amarelo (23 mg, 35 % em duas etapas). MS: m/z 430 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD-d₄) δ 2,31 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,61 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,84 (d, 1H).

Outros compostos preparados por meio do Método 30 são mostrados na Tabela 24:

Tabela 24

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
 <chem>CN(C)CCNC(=O)C(c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3nn[nH]3)c4ccc(cc4)Oc5ccccc5</chem>	487
 <chem>CN(C)C1CC(O)CN1C(=O)C(c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)-c4nn[nH]4)c5ccc(cc5)Oc6ccccc6</chem>	472
 <chem>CN(C)C1CCN(C)CN1C(=O)C(c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)-c4nn[nH]4)c5ccc(cc5)Oc6ccccc6</chem>	499
 <chem>CC(C)N(C)C(=O)C(c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3nn[nH]3)c4ccc(cc4)Oc5ccccc5</chem>	458

Método 31

Síntese de 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-butano-(1S),(2S)-diol e 5-[3-(5S)-etil-[1,3]dioxolan-(4S)-il]-fenil]-3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

5 Etapa 1: Síntese de cloreto de (3-bromo-benzil)-trifenil-fosfônio.

Uma solução de cloreto de 3-bromobenzila (20 g, 97 mmol) e trifenilfosfino (25,5 g, 97 mmol) em o-xileno (200 ml) foi aquecida a 140°C com agitação durante 48 horas. O precipitado branco foi filtrado, lavado com hexano, e secado ao ar dando cloreto de (3-bromo-benzil)-trifenil-fosfônio (36,8 g, 95 %) como um sólido cristalino branco. O bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS: m/z 431 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: Síntese de 1-bromo-3-but-1-enil-benzeno.

15 A uma suspensão de cloreto de (3-bromo-benzil)-trifenil-fosfônio (10 g, 23,2 mmol) em THF (100 ml) a 0°C adicionou-se n-butil lítio (10,2 ml, 2,5 N em hexano, 25,5 mmol) por gotejamento. A suspensão laranja resultante foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se propanal (1,61 g, 28 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi resfriada a 0°C e adicionou-se hexano (500 ml) frio. O precipitado branco foi filtrado, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi

purificado com cromatografia por vaporização instantânea usando-se hexano dando 1-bromo-3-but-1-enil-benzeno (4,4 g, 90 %) como uma mistura de isômeros (E):(Z) a 3:1. MS: m/z 211(M+H⁺). A mistura foi destilada sob vácuo dando o isômero (E) (1 g, >95 % E) e o isômero (Z) (200 mg, 75 % Z).

5 Etapa 3: Síntese de 1-(3-bromo-fenil)-butano-(15),(25)-diol.

Um frasco alto de 40 ml, equipado com um agitador magnético, foi carregado com t-butanol (5 ml), água (5 ml) e AD-mix- α (1,4 g, contendo 0,2 mol % de osmiato de potássio (VI), e 1 mol % de (DHQ)₂-PHAL)). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente até que tudo se dissolvesse. Adicionou-se metanossulfonamida (95 mg, 1 mmol) e a
10 mistura foi resfriada a 0°C. Adicionou-se (E)-1-bromo-3-but-1-enil-benzeno (211 mg, 1 mmol) de uma só vez, e a calda heterogênea foi agitada vigorosamente a 0°C de um dia para o outro. Adicionou-se mais AD-mix- α (1,4 g) e metanossulfonamida (95 mg) e a reação foi deixada agitando à
15 temperatura ambiente durante 8 horas. Adicionou-se sulfito de sódio sólido (1,5 g, 12 mmol) e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi repartida entre água e acetato de etila (10 ml cada). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 ml X 4). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com hidróxido de potássio aquoso (2 N, 50 ml), secados sobre sulfato
20 de sódio e concentrados. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea usando-se um gradiente de metanol em diclorometano dando 1-(3-bromo-fenil)-butano-(15),(25)-diol (152 mg, 62 %) como um óleo incolor. MS: m/z 245 (M+H⁺).

25 Etapa 4: Síntese de 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-butano-1(S),2(S)-diol.

A uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,3 g, 0,62 mmol) e 1-(3-bromo-fenil)-butano-1(S),2(S)-diol

(0,152 g, 0,62 mmol) em um frasco de reação de microondas de 20 ml adicionou-se THF (3 ml), acetonitrila (3 ml), e carbonato de sódio (1 N em água, 3 ml, 6 mmol). A suspensão resultante foi purgada com nitrogênio durante 1 minuto. Adicionou-se produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (22 mg, 27 μ mol) e a purga foi prosseguida durante mais um minuto. O frasco foi fechado hermeticamente e irradiado em um reator de microondas a 90 $^{\circ}$ C durante 10 minutos. A mistura de reação foi neutralizada a pH 7 usando-se ácido clorídrico 1 N, extraída com acetato de etila (10 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexano dando 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-butano-1,2-diol como um sólido branco-sujo (171 mg, 53 %). MS: m/z 520 ($M+H^{+}$).

Etapa 5: Síntese de 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-butano-(1S),(2S)-diol e 5-[3-(5S)-etil-[1,3]dioxolan-(4S)-il]-fenil}-3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

A 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-butano-1(S),2(S)-diol (171 mg, 0,33 mmol), adicionou-se ácido trifluoro acético (3 ml) e a solução resultante foi concentrada. Adicionou-se etileno diamina (0,3 ml). O bruto resultante was purificado diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-butano-1(S),2(S)-diol (32 mg, 25 %) como um sólido branco. A quiralidade dos produtos foi designada como descrito por Wang e Sharpless em *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 7568 e foi verificada por meio de estruturas de co-cristal de compostos selecionados. MS: m/z 390 ($M+H^{+}$). RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN-d_3) δ 0,95 (t, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 3,26 (s, br, 1H),

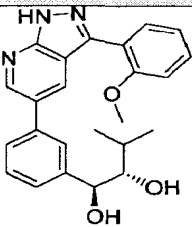
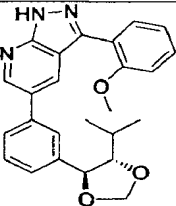
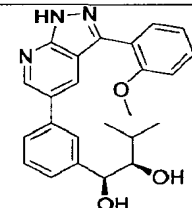
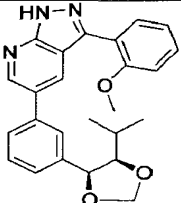
3,59 (m, 1H), 3,62 (s, br, 1H), 3,93 (s, 3H), 7,14 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,86 (d, 1H).

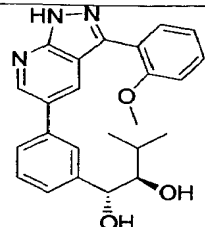
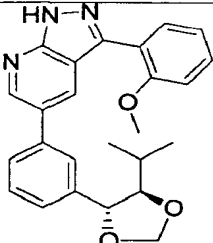
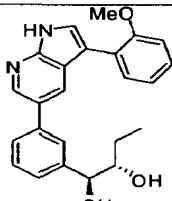
5-[3-((5S)-etil-[1,3]dioxolan-(4S)-il)-fenil]-3-(2-metóxi-fenil)-

- 5 1H-pirazolo[3,4-b]piridina foi isolada como um subproduto (19 mg, 14 %). MS: m/z 402 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN-d₃) δ 0,95 (t, 3H), 1,67 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,62 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,66(dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 13,82 (s, br, 1H).

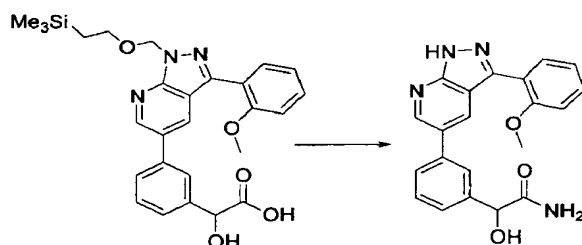
- 10 Outros compostos preparados por meio do Método 31 são mostrados na Tabela 25:

Tabela 25

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	404
	416
	404
	416

	404
	416
	389

Método 32

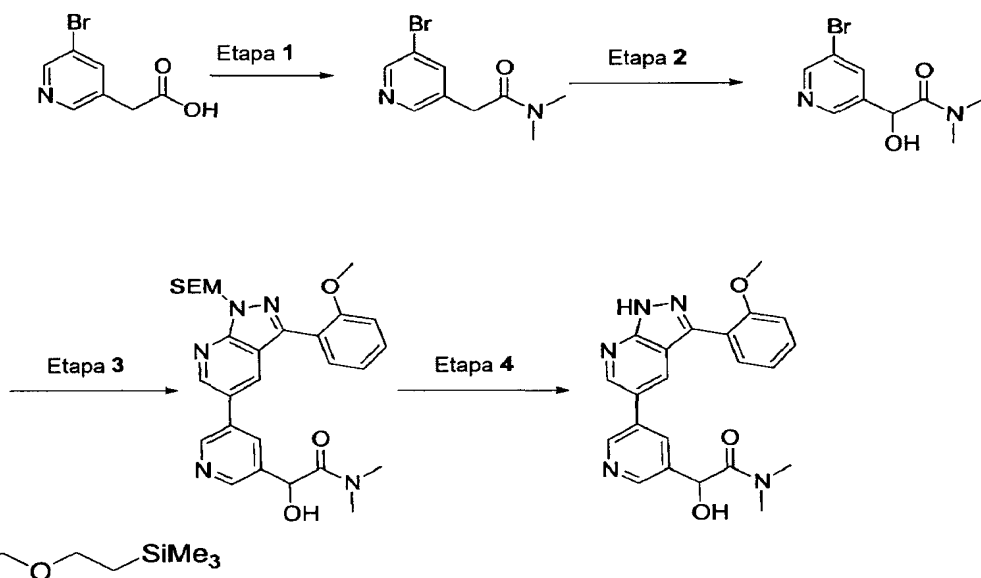


Síntese de 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-acetamida.

Ácido hidróxi-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazolo[3,4-Z]]piridin-5-il]-fenil}-acético (92 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 ml) e adicionou-se cloreto de oxalila (145 mg, 1,14 mmol) e DMF (10 µl). A solução resultante foi aquecida a 60°C com agitação de um dia para o outro. A mistura foi concentrada e adicionou-se hidróxido de amônio (30 % peso/volume em água, 1 ml) e a agitação foi prosseguida durante 15 minutos. A mistura foi neutralizada em pH 7 e extraída com acetato de etila (5 ml X 5). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. Ao resíduo adicionou-se ácido trifluoroacético (2 ml) e a

mistura resultante foi sonificada até o resíduo dissolver-se completamente. Os voláteis foram evaporados e o resíduo foi tratado com etileno diamina (0,2 ml). A mistura resultante foi purificado diretamente por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando 2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-ó]piridin-5-il]-fenil}-acetamida como um sólido branco (32 mg, 45 %). MS: m/z 374 (M+H⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,86 (s, 3H), 4,95 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,21 (s, br, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,67(d, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 13,82 (s, 1H).

10 Método 33



* indica ponto de ligação

Síntese de 2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin5-il]-piridin-3-il}-N,N-dimetilacetamida

Etapa 1: Síntese de 2-(5-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilacetamida.

Ácido (5-bromopiridin-3-il)acético (500 mg, 2,31 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 ml), tratado com di-iso-propilamina (402,4 µl, 2,31 mmol) e resfriado em um banho de água gelada. Adicionou-se cloreto de pivaloíla (284,7 µl, 2,31 mmol) e a mistura foi agitada durante 25 minutos.

Adicionou-se dimetilamina 2 M (1,73 ml, 3,46 mmol) e a reação foi agitada durante 15 h. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (IX), bicarbonato de sódio saturado (IX), e secada sobre sulfato de sódio dando 2-(5-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilacetamida como um óleo castanho (445 mg, 79 %). MS: m/z 562 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetilacetamida.

2-(5-Bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilacetamida (198,8 mg, 0,366 mmol) foi oxidada usando-se condições reportadas por Davis *et al.* (em *J. Org. Chem.*, 1984, 3241) dando 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetilacetamida (152,9 mg, 74,9 %). MS: m/z 559 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese de 2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metoxifenil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-N,N-dimetilacetamida.

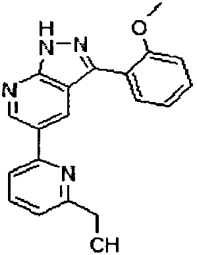
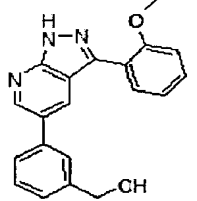
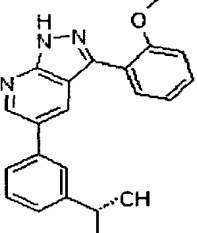
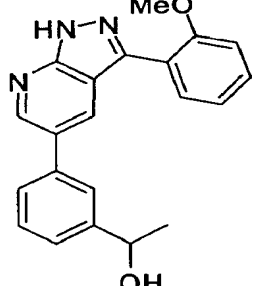
3-(2-Metoxifenil)-5-(4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetil-silaniletoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (520,5 mg, 1,08 mmol) e 2-(5-bromopiridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetilacetamida (280 mg, 1,08 mmol) e produto de adição química de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II)-dicloreto diclorometano (44,1 mg, 0,054 mmol) foram combinados em um frasco para microondas de Smith sob nitrogênio e dissolvidos em dimetilformamida (3,5 ml). Adicionou-se carbonato de sódio saturado e o sistema foi purgado com gás de nitrogênio. A mistura de reação foi irradiada em um reator de microondas durante 900 s a 165^oC. A mistura resfriada foi despejada em 25 ml de água desionizada e extraída em acetato de etila (3X). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, adsorvidas sobre sílica-gel e purificadas por meio de cromatografia em sílica-gel usando-se um gradiente de metanol em diclorometano. O material moderadamente puro foi usado na etapa seguinte (433 mg, 75,2 %). MS: m/z 534 (M+H⁺).

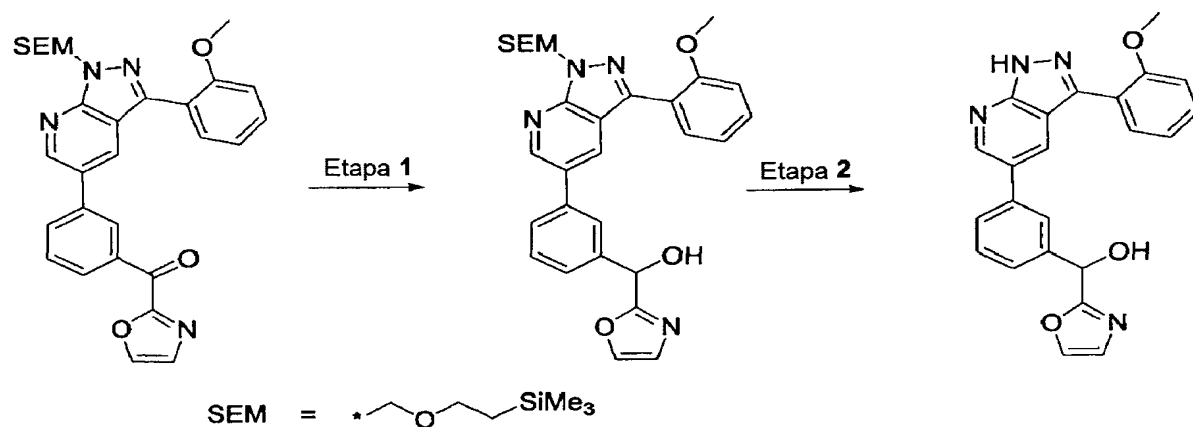
Etapa 4: Síntese de 2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin5-il]-piridin-3-il}-N,N-dimetilacetamida.

2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metoxifenil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin5-il]-piridin-3-il}-N,N-diinetilacetamida (374 mg, 0,702 mmol) foi tratada com 5 % v/v de ácido perclórico a 70 % em ácido acético glacial (5 ml) durante 2 h. Os sólidos foram recolhidos por meio de filtração e foram dissolvidos em acetato de etila mediante agitação com bicarbonato de sódio saturado. As camadas foram separadas e os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio e concentrados em vácuo. O material foi dissolvido em diclorometano (1 ml) e tratado com N,N-dimetiletilenodiamina (154 µl) durante 2,5 h. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em dimetilsulfóxido e purificado por meio de HPLC preparativa dando 2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin5-il]-piridin-3-il}-N,N-dimetilacetamida (10 mg, 0,025 mmol). RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 2,79 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,52 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 7,03 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8 Hz, 1H), 7,40 (dt, J=1, J=6,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=1,5, J=7,5 Hz, 1H), 8,04 (t, J=2,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J=2,5 Hz, 1H). MS: m/z 404 (M+H⁺).

Outros compostos preparados por meio do Método 33 são mostrados na Tabela 26:

Tabela 26

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	333
	332
	346
	346

Método 34

Síntese de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-oxazol-2-il-metanol

Etapa 1: Síntese de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-oxazol-2-il-metanol.

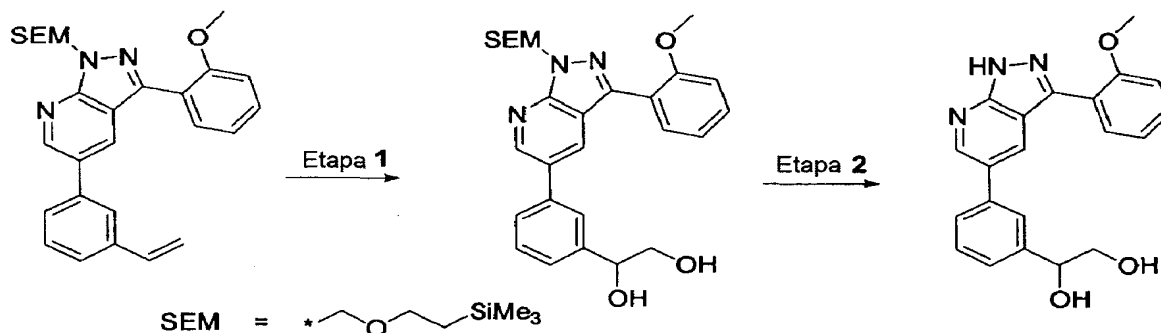
5 {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-oxazol-2-il-metanol (100 mg, 0,189 mmol) foi dissolvida em metanol (10 ml) e resfriada em um banho de gelo. A mistura foi tratada com boroidreto de sódio (7,2 mg, 0,189 mmol). Após 15 min, a reação foi extinta por meio de adição de cloreto de amônio saturado e
10 concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com cloreto de amônio saturado, secado sobre sulfato de sódio e purificado por meio de cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel usando-se um gradiente de acetato de etila em hexanos dando 3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-oxazol-2-il-metanol (65 mg, 65 %). MS: m/z 530 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-oxazol-2-il-metanol.

3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-oxazol-2-il-metanol (64,2 mg, 0,121 mmol)
20 foi tratado com 2 ml de ácido trifluoroacético durante 5 h. A solução foi concentrada e co-evaporada com tetraidrofurano (2X), depois dissolvida em acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado (IX), salmoura (IX), e secada sobre sulfato de sódio. Os orgânicos foram concentrados em vácuo e então liofilizados a partir de acetonitrila/água dando 13,7 mg. O
25 material foi então tratado com 100 mg de PS-trisamina (Argonaut Technologies, Inc.) em tetraidrofurano a 50^oC durante 15 h, filtrado e a resina foi lavada com tetraidrofurano/metanol e concentrada dando {3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-oxazol-2-il-metanol (9,9 mg, 20,5 %). RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 3,79 (s, 3H), 5,85 (d, J=5,5

Hz, 1H), 6,42 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J=6,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,16 (d, J=8 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,72 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,23 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J=2,0 Hz, 1H). MS: m/z 399 (M+H⁺).

Método 35



5 * indica ponto de ligação

Síntese de 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-etano-1,2-diol

Etapa 1: Síntese de 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-etano-1,2-diol.

10

3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5-(3-vinil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,5 g, 3,28 mmol) foi diidroxilado de acordo com um procedimento descrito por Sharpless *et al* (em *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2768) dando 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-etano-1,2-diol (513 mg, 31,8 %). MS: m/z 492 (M+H⁺).

15

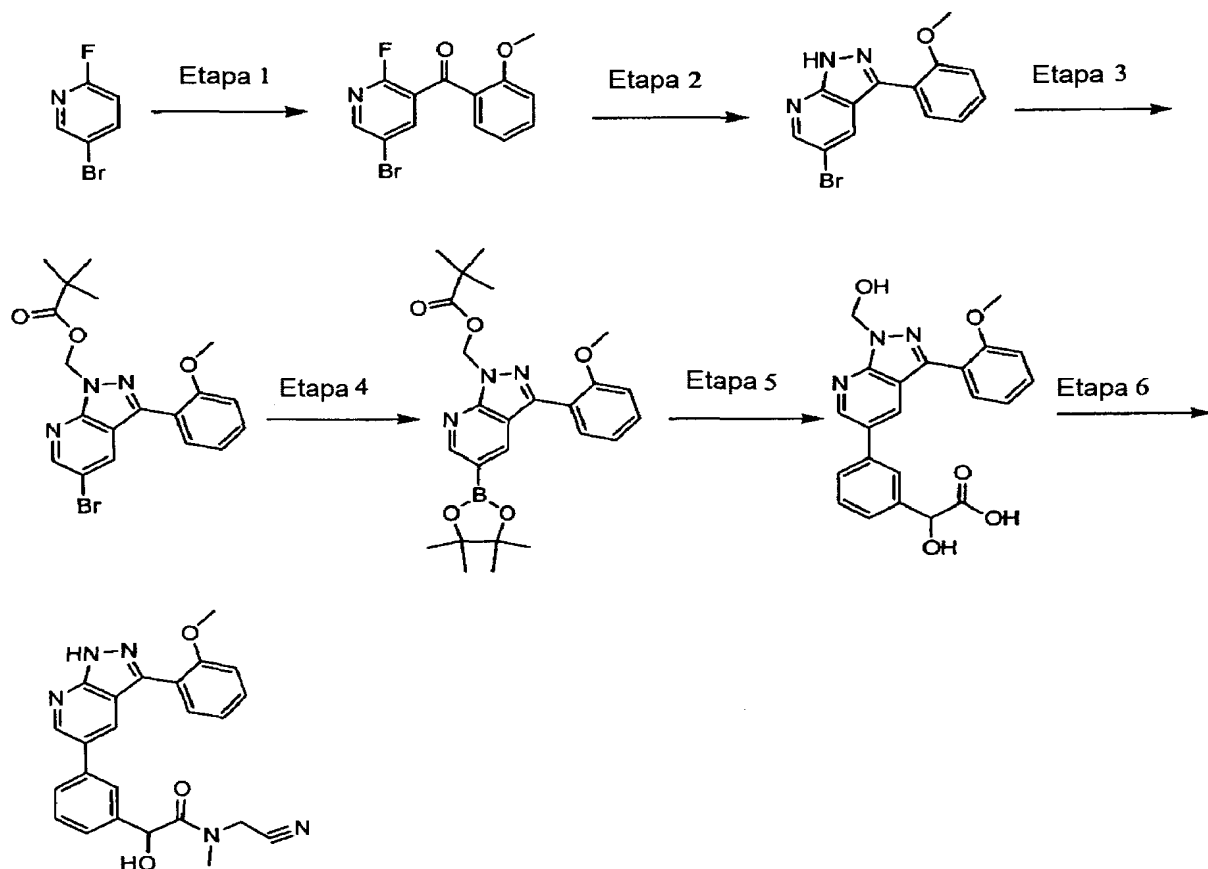
Etapa 2: Síntese de 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-etano-1,2-diol.

20

1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-etano-1,2-diol (114 mg, 0,232 mmol) foi tratado com 2 ml de ácido trifluoroacético durante 5 h. A solução foi concentrada e co-evaporada com tetraidrofurano (2X), depois dissolvida em acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado (IX), salmoura

(IX), e secada sobre sulfato de sódio. O material foi purificado por meio de HPLC preparativa e mostrou-se conter hidroximetila ligada ao produto (28 mg). Portanto, o material foi tratado com 100 mg de PS-trisamina (Argonaut Technologies, Inc.) em tetraidrofurano a 50⁰C durante 15 h, filtrado e a resina
 5 foi lavada com tetraidrofurano/metanol e concentrada dando 1-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-etano-1,2-diol (10,5 mg, 12,5 %). RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 3,45 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,56 (q, J=5 Hz, 1H), 4,67 (t, J=6 Hz, 1H), 5,23 (d, J=4 Hz, 1H), 7,03 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37 (t,
 10 J=7,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=7,5 Hz, J=2,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,24 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,75 (d, J=2,5 Hz, 1H). MS: m/z 362 (M+H⁺).

Método 36



Síntese de N-cianometil-2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-

1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-il}-N-metil-acetamida

Etapa 1: Síntese de (5-bromo-2-fluoro-piridin-3-il)-(2-metóxi-fenil)-metanona

Em um frasco de fundo redondo adicionou-se di-iso-
 5 propilamina (5 ml, 35 mmol), e THF anidro (40 ml). A solução foi agitada a -
 78⁰C durante 5 minutos sob nitrogênio. Então adicionou-se lentamente uma
 solução 2,5 M de n-butil lítio em hexano (12 ml, 30 mmol) e a solução
 resultante foi deixada agitando a -78⁰C durante mais 30 minutos. Neste
 momento adicionou-se por gotejamento 5-bromo-2-fluoro-piridina (5 g, 28
 10 mmol) e a solução foi deixada agitando a -40⁰C durante 2 horas. Em seguida,
 adicionou-se 2, N-dimetóxi-N-metil-benzamida (7,2 g, 37 mmol) em THF (10
 ml) e a mistura resultante foi agitada a —40⁰C durante mais 2 horas. A reação
 foi então extinta com ácido cítrico a 10 % (40 ml) e tratada com acetato de
 etila, salmoura, secada com Na₂SO₄. Cromatografia em sílica do bruto
 15 usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu (5-bromo-2-fluoro-
 piridin-3-il)-(2-metóxi-fenil)-metanona (1,9 g, 21 % de rendimento). RMN ¹H
 (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,64 (s, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,65 (m,
 2H), 8,38 (d, 1H), 8,58 (s, 1H).). MS: m/z 310 + 312 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-1H-
 20 pirazolo[3,4-b]piridina

A uma solução de (5-bromo-2-fluoro-piridin-3-il)-(2-metóxi-
 fenil)-metanona (1,9 g, 6,1 mmol) em etanol (125 ml), adicionou-se
 monoidrato de hidrazina (691 µl, 12,2 mmol) e a solução resultante foi
 deixada agitando à temperatura ambiente de um dia para o outro. Solvente foi
 25 removido sob pressão reduzida e o produto foi precipitado por meio de adição
 de água dando 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,1 g,
 58 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,84 (s, 3H), 7,07
 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,62 9d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).
 MS: m/z 304 + 306 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese de 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

A uma solução de 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (4,8 g, 15,8 mmol) em DMF (60 ml) a -40°C sob
 5 nitrogênio, adicionou-se hidreto de sódio (1,1 g, 47,3 mmol). A mistura foi agitada a -40°C durante 1 hora. Em seguida, adicionou-se por gotejamento clorometil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico (6,9 ml, 47,3 mmol; pivalato de clorometila) em DMF (20 ml) e a mistura resultante foi deixada agitando a -40°C durante mais 2 horas. A reação foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado
 10 (40 ml) e tratada com acetato de etila, salmoura, secada com Na₂SO₄ e evaporada. Cromatografia em sílica-gel do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-pirazolo[3,4,b]piridina-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico (4,1 g, 62 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 6,46 (s, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,43
 15 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

Etapa 4: Síntese de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

20 Uma mistura de 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-pirazolo[3,4,6]piridina-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico (4,1 g, 9,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,0 g, 19,7 mmol), produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (360 mg, 0,5 mmol), e acetato de sódio (2,4 g, 29,5 mmol) em DMF (20 ml)
 25 foi agitada a 100°C de um dia para o outro. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e então extraída com acetato de etila (3X). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica-gel do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 3-(2-metóxi-fenil)-5-

(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico (4,5 g, 98 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11 (m, 12H), 1,31 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 6,51 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,79 (s, 1H). MS: m/z 466,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapla 5: Síntese de ácido hidróxi-{3-[1-hidroximetil-3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético

Uma mistura de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico (4,5 g, 9,7 mmol), ácido ($\pm$)-(3-bromo-fenil)-hidróxi-acético (2,7 g, 11,6 mmol), e produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (355mg, 0,5 mmol) em THF/acetonitrila/ NaHCO_3 saturado (20ml/20ml/50ml) foi agitada a 100°C durante 4 horas. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e então extraída com acetato de etila (3X). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na_2SO_4 , decantadas, e concentradas à secura. O bruto foi purificado por meio de HPLC de fase reversa dando ácido hidróxi-{3-[1-hidroximetil-3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético (1,7g, 35 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,86 (s, 3H), 5,05 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,79 (s, 1H). MS: m/z 406,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

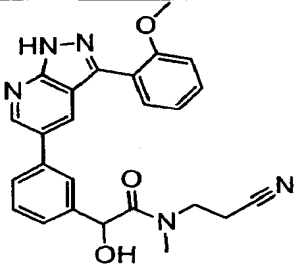
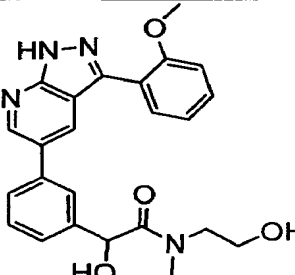
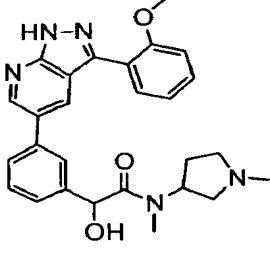
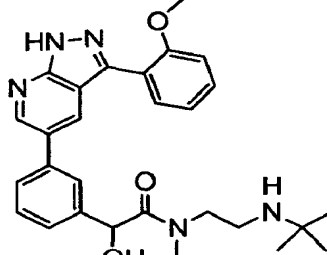
Etapla 6: Síntese de N-cianometil-2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-il]-fenil}-N-metil-acetamida.

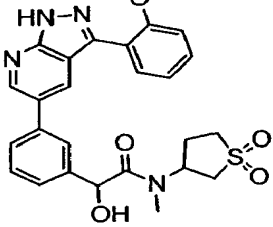
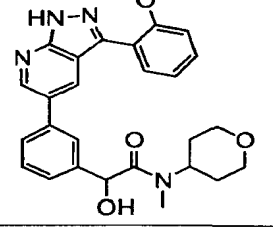
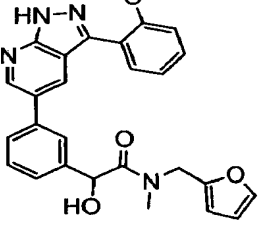
Uma mistura de ácido hidróxi-{3-[1-hidroximetil-3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-fenil}-acético (0,1 g, 0,25 mmol), metilaminoacetonitrila (20 μl , 0,27 mmol), diisopropiletilamina (DIEA, 87 μl , 0,48 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (HATU, 101 mg, 0,27 mmol) em DMF (3 ml) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi

dissolvida em 10 ml de acetato de etila e subsequentemente extraída com HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, salmoura, secada com Na₂SO₄, concentrada à secura. O bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel. O material resultante foi dissolvido em 3 ml de metanol, adicionou-se NaOH aquoso (1 ml, 2 N em H₂O) e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi neutralizado com 500 µl de HCl 1 N e purificado por meio de HPLC de fase reversa disparada com massa dando N-cianometil-2-hidróxi-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-il]-fenil}-N-metil-acetamida como um pó amarelo (56 mg, 53 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,02 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). MS: m/z 421,5 (M+H⁺).

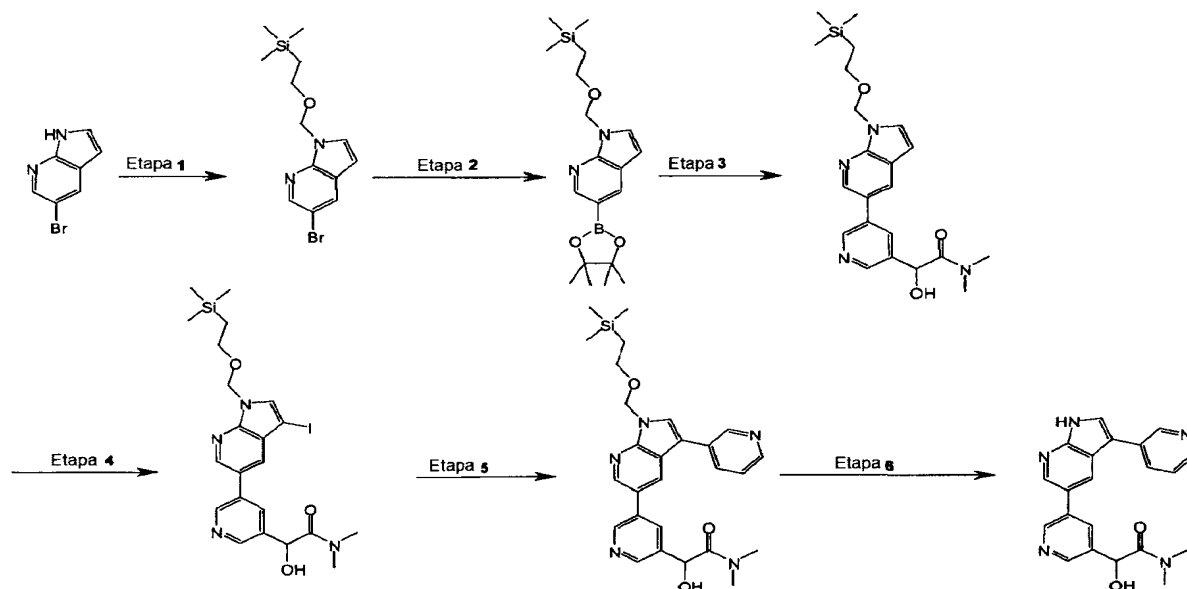
Outros compostos preparados por meio do Método 36 são mostrados na Tabela 27:

Tabela 27

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)	Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)
	442,2		433,2
	472,2		488,2

	507,2
	473,2
	469,2

Método 37



Etapa 1: Síntese de 5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

Em um frasco de 3 boas, com volume de 250 ml, adicionou-se 5 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10 g, 50,5 mmol) e DMF (80 ml). A solução foi resfriada a -40°C sob nitrogênio, adicionou-se hidreto de sódio

(1,5 g, 60,6 mmol) em 2 bateladas. A mistura foi agitada a -40°C durante 1 hora. Em seguida, adicionou-se por gotejamento SEM-Cl (10,7 ml, 60,6 mmol) em DMF (20 ml) e a mistura resultante foi deixada agitando a -40°C durante mais 2 horas. A reação foi extinta com NH_4Cl saturado (40 ml) e
 5 tratada com acetato de etila, salmoura, secada com Na_2SO_4 . Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (14 g, 87 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,02 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,37 (2, 1H), 8,45 (s,
 10 1H). MS: m/z 327,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: Síntese de 5-(4,4,5,5)-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina.

Uma mistura de (5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3,b]piridina 5,0g, 15,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,8g, 30,6
 15 mmol), produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (559 mg, 0,8 mmol), e acetato de sódio (3,8, 45,8 mmol) em DMF (20ml) foi agitada a 95°C de um dia para o outro. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e, depois, extraída com acetato de etila (3X). As camadas orgânicas combinadas
 20 foram extraídas com salmoura, secadas com Na_2SO_4 , decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 5-(4,4,5,5)-tetrametil[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (5,0 g, 88 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,02 (s, 9H), 0,95
 25 (m, 2H), 1,45 (s, 12H), 3,65 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,60 (s, 1H). MS: m/z 375,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 3: Síntese de 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida

Uma mistura de 5-(4,4,5,5)-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-

il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3,b]piridina (1,6 g, 4,3 mmol),
 2-(5-biomo-piridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (1,1 g, 4,3 mmol),
 e produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (156 mg, 0,2 mmol)
 5 em THF/acetonitrila/NaHCO₃ saturado (5ml/5ml/5ml) foi agitada a 100⁰C em
 um microondas durante 20 minutos. A mistura foi deixada resfriar à
 temperatura ambiente e então extraída com acetato de etila (2X). As camadas
 orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄,
 decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica do bruta
 10 usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 2-hidróxi-N,N-
 dimetil-2-{5-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-
 piridin-3-il}-acetamida (361 mg, 20 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz,
 DMSO-d₆) δ 0,05 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,73 (s,
 1H), 7,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,97
 15 (s, 1H). MS: m/z 427,2 (M+H⁺).

Etapa 4: Síntese de 2-hidróxi-2-{5-[3-iodo-1(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida.

Uma mistura de 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[1-(2-
 20 trimetilsilanil-etoximetil)-H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida
 (795 mg, 1,86 mmol), N-iodossuccinimida (461 mg, 2,05 mmol) em
 dicloroetano (10 ml) foi agitada a 100⁰C no microondas durante 20 minutos.
 A reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e adicionou-se NaS₂O₃
 saturado (5 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (2X). As camadas
 25 orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄,
 decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica do bruto
 usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 2-hidróxi-2-{5-[3-
 iodo-1(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-
 il}-N,N-dimetil-acetamida (752 mg, 73 % de rendimento). RMN ¹H (500

MHz, DMSO-d₆) δ 0,05 (s, 9H), 0,9 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,01 (s, 1H). MS: m/z 553,1 (M+H⁺).

Etapa 5: Síntese de 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-piridin-3-il-1-(2-trimetil-silanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il-acetamida.

Uma mistura de 2-hidróxi-2-{5-[3-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-5-il}-N,N-dimetil-acetamida (150 mg, 0,3 mmol), ácido piridina-3-borônico (34 mg, 0,3 mmol), produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (10 mg, 0,02 mmol) em THF/acetonitrila/NaHCO₃ saturado (2ml/2ml/30ml) foi agitada a 120⁰C durante 20 minutos. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e então extraída com acetato de etila (2X). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-piridin-3-il-1-(2-trimetil-silanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il-acetamida (100mg, 73 % de rendimento).

Etapa 6: Síntese de 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3 b]piridin-5-il]-piridin-3-il-acetamida.

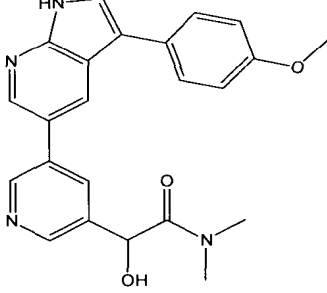
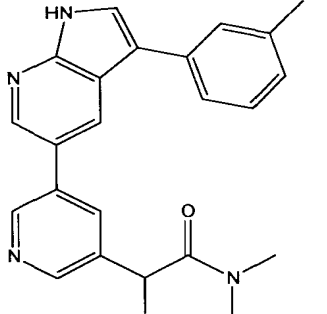
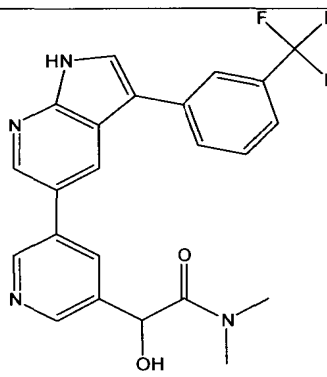
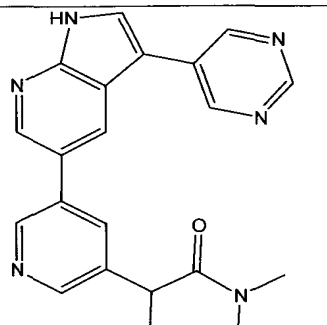
2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-piridin-3-il-1-(2-trimetil-silanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il-acetamida (100 mg, 0,2 mmol) foi agitada em diclorometano/ácido trifluoroacético (1 ml/1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram removidos sob vácuo e o bruto foi agitado em diclorometano/etilenodiamina (1 ml/1 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. Novamente, os solventes foram removidos sob vácuo e o bruto foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por meio de HPLC de fase reversa, liofilizado dando 2-hidróxi-N,N-dimetil-

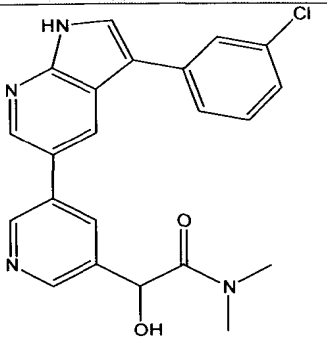
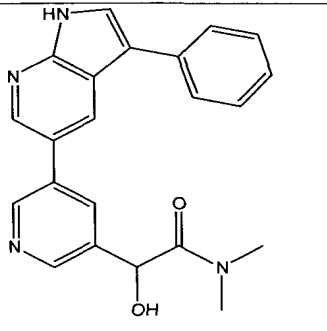
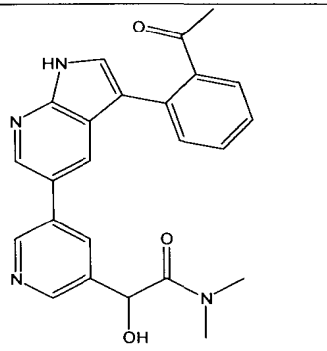
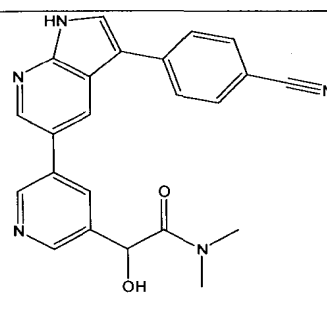
2-{5-[3-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3, b]piridin-5-il]-piridin-3-il-acetamida (32 mg, 41 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,86 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 8,12, (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,55-8,57 (m, 2H), 8,62 (m, 1H), 8,96 (m, 1H), 9,06 (m, 1H), 12,25 (s, 1H). MS: m/z 374,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

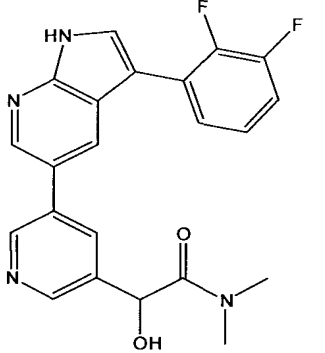
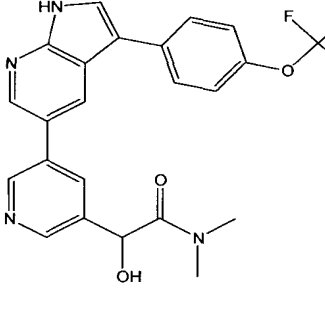
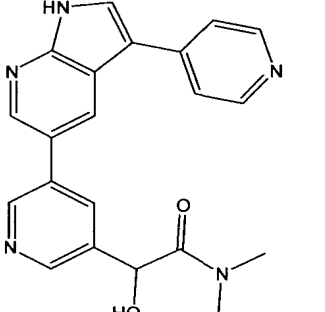
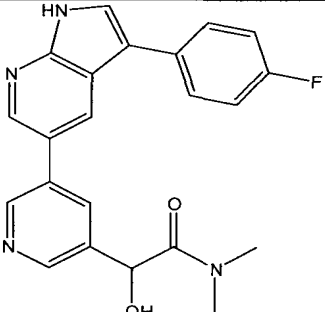
Outros compostos foram preparados por meio do método 37 são mostrados na Tabela 28:

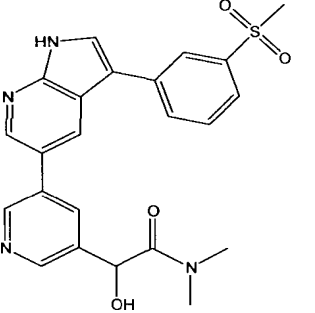
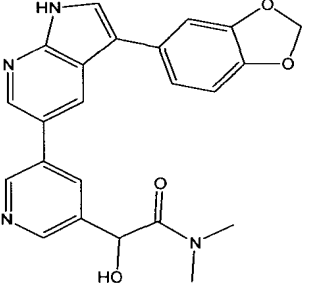
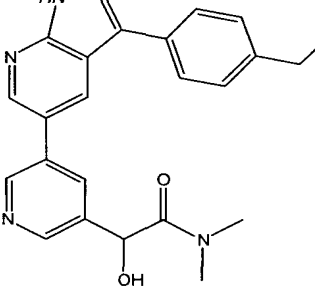
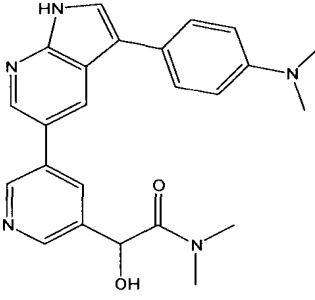
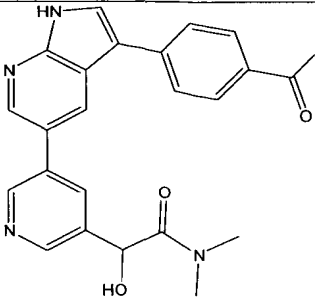
Tabela 28

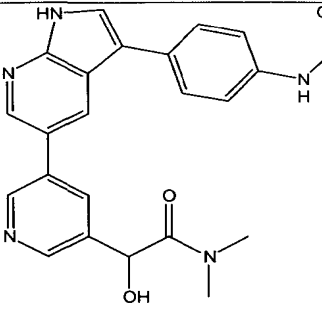
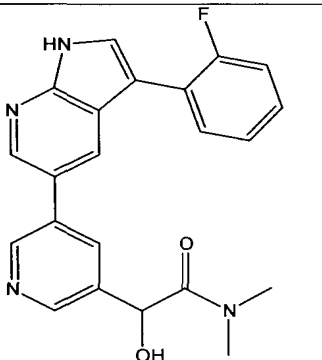
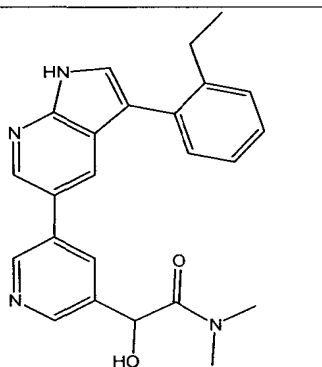
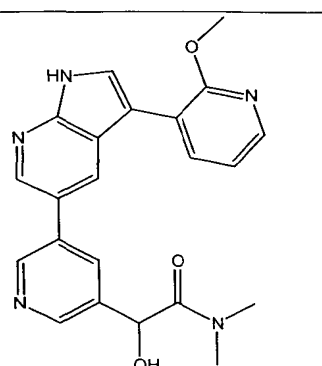
Estrutura	MS: ($\text{M}+\text{H}^+$)	m/z	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ
	407,1		2,84 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 12,20 (s, 1H),
	441,1		2,84 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,95 (s, 1H),
	387,2		2,40 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,01 (s, 1H),

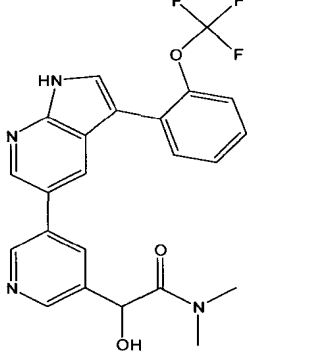
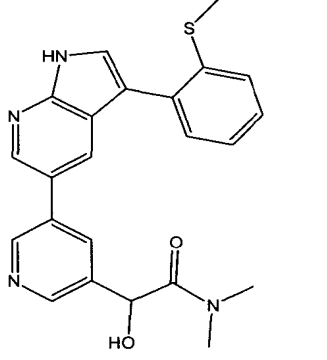
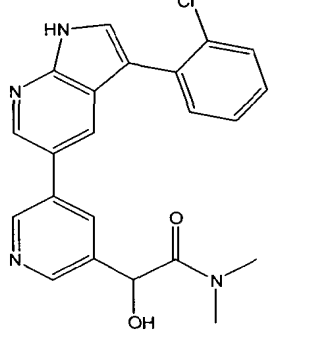
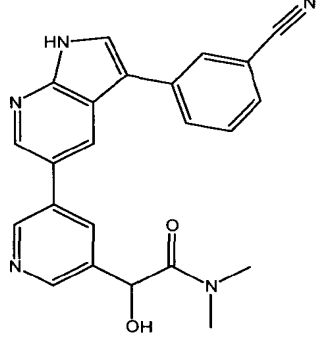
Estrutura	MS: (M+H ⁺)	m/z	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ
	403,2		2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,60 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,0 (s, 1H),
	387,2		2,40 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,05 (s, 1H),
	441,1		2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 12,24 (s, 1H),
	375,1		2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,65 (m, 2H), 9,0 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,31 (s, 2H),

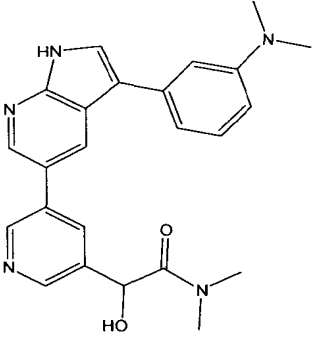
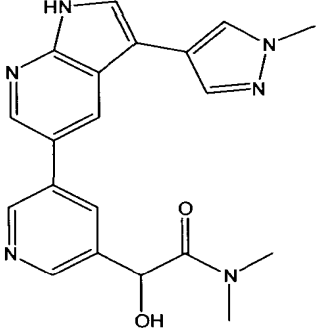
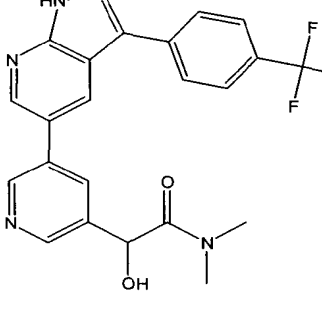
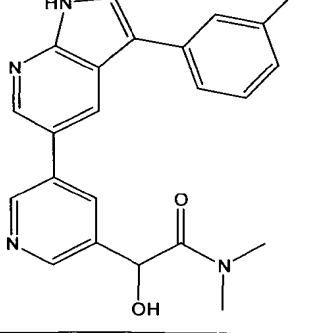
Estrutura	MS: (M+H ⁺) m/z	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ
	407,1	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 12,22 (s, 1H),
	373,2	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 12,16 (s, 1H),
	415,2	2,18 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,62 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 12,2 (s, 1H),
	398,2	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,15 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,96 (d, 1H),

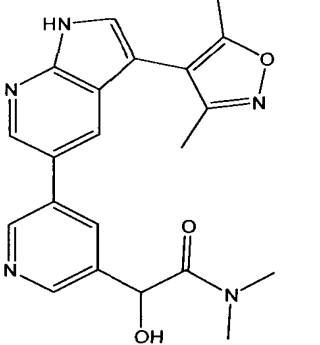
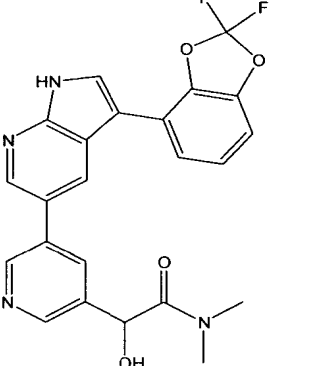
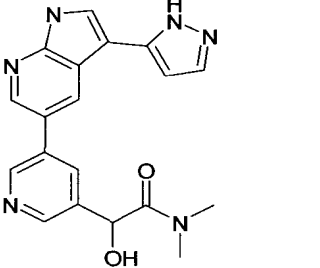
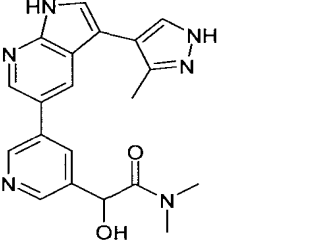
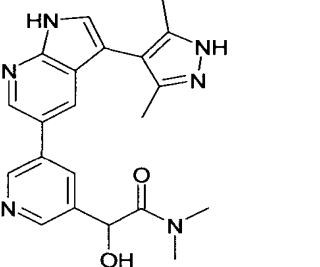
Estrutura	MS: (M+H ⁺) m/z	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
	409,2	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,38 (s, 1H),
	457,1	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 12,21 (s, 1H),
	374,1	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,18 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,65 (m, 3H), 8,72 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 12,62 (s, 1H),
	391,1	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,84 (t, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 12,16 (s, 1H),

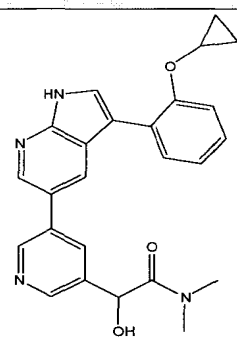
Estrutura	MS: $(M+H^+)$ m/z	RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
	451,1	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,20 (t, 2H), 8,25 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 12,26 (s, 1H),
	417,1	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 12,04 (s, 1H),
	403,2	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 12,08 (s, 1H),
	416,2	2,84 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 3,00 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,92 (d, 1H), 11,90 (s, 1H),
	416,2	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (m, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 12,21 (s, 1H),

Estrutura	MS: (M+H ⁺) m/z	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
	430,2	2,05 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 12,05 (s, 1H),
	391,1	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,82 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 12,21 (s, 1H),
	401,2	1,05 (t, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 12,02 (s, 1H),
	404,2	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,92 (d, 1H),

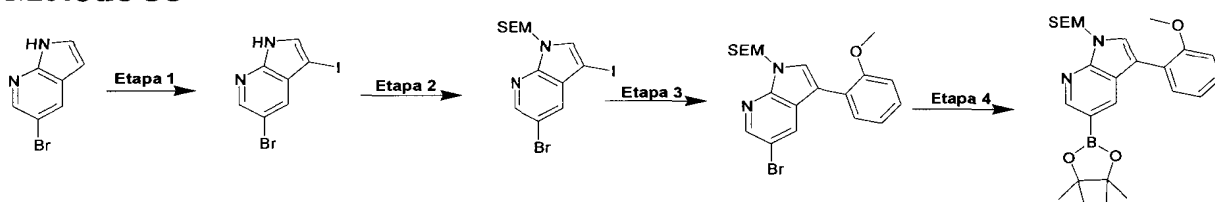
Estrutura	MS: (M+H ⁺) m/z	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
	457,1	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,08 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 12,25 (s, 1H),
	419,1	2,40 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 12,10 (s, 1H),
	407,1	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 12,25 (s, 1H),
	398,1	2,84 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 5,60 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,98 (d, 1H), 12,25 (s, 1H),

Estrutura	MS: (M+H ⁺) m/z	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ
	416,1	2,85 (s, 6H), 3,00 (d, 6H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 12,05 (s, 1H),
	377,2	2,86 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 11,85 (s, 1H),
	441,2	2,86 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,16 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 12,36 (s, 1H),
	407,1	2,86 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 12,22 (s, 1H),

Estrutura	MS: m/z ($M+H^+$)	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ
	392,2	2,20 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 5,58 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 12,18 (s, 1H),
	453,1	2,84 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,75 (M, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 12,42 (s, 1H),
	363,1	2,84 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 12,01 (s, 1H)
	377,0	2,38 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 11,92 (s, 1H)
	391,1	2,18 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 11,96 (s, 1H)

Estrutura	MS: (M+H ⁺) m/z	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
	429	

Método 38



Etapa 1: Síntese de 5-bromo-3-iodo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina.

Uma mistura de 5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (50g, 252,5 mmol) e N-iodossuccinimida (13,6 g, 60,6 mmol) em dicloroetano (200 ml) foi agitada a 95°C de um dia para o outro. A reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e adicionou-se Na₂H₂SO₄ saturado (200 ml). A mistura foi então extraída com acetato de etila (400ml X 2). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄, concentradas. Cromatografia em sílica-gel do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 5-bromo-3-iodo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (62,8 g, 77 % de rendimento).

Etapa 2: Síntese de 5-bromo-3-iodo-1-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina.

Em um frasco de 3 bocas, com volume de 500 ml, adicionou-se 5-bromo-3-iodo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (32 g, 99,1 mmol) e DMF (300 ml). A solução foi resfriada a -40°C sob nitrogênio e adicionou-se hidreto de sódio (2,8 g, 118,9 mmol) em 2 bateladas. A mistura foi agitada a -40°C durante 1 hora. Em seguida, adicionou-se por gotejamento SEM-Cl (21 ml, 118,9 mmol) em DMF (50 ml) e a mistura resultante foi deixada agitando a -40°C durante mais 2 horas. A reação foi extinta com NH₄Cl saturado (40 ml)

e tratada com acetato de etila, salmoura, secada com Na₂SO₄, concentrada à secura. Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 5-bromo-3-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (32,8 g, 73 % de rendimento). RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,06 (s, 9H), 0,91 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 8,04 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,51 (m, 1H). MS: m/z 455,9 (M+H⁺).

Etapla 3: Síntese de 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina.

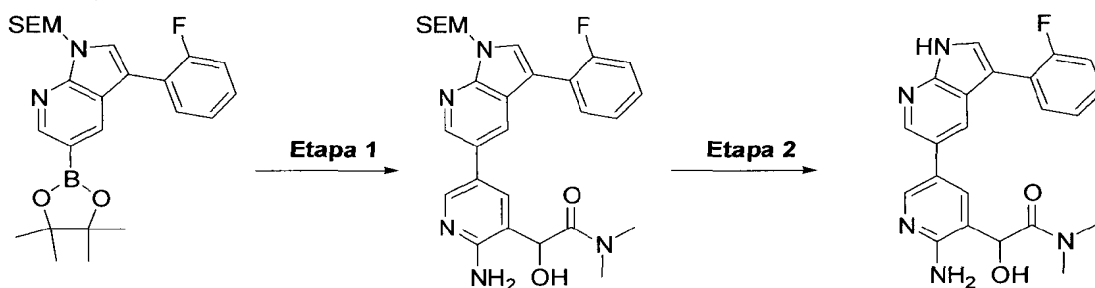
Uma mistura de 5-bromo-3-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (8,0 g, 17,6 mmol), ácido metoxifenil borônico (2,9 g, 19,4 mmol), produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (646 mg, 0,9 mmol) em THF/acetonitrila/NaHCO₃ saturado (50ml/50ml/50ml) foi agitada a 50°C de um dia para o outro sob nitrogênio. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e foi extraída com acetato de etila (3X). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (2,2g, 29 % de rendimento). RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,11 (s, 9H), 1,05 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,59 (m, 1H). MS: m/z 434,1 (M+H⁺).

Etapla 4: Síntese de 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaboro-lan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina.

Uma mistura de 5-bromo-3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (2,2g, 5,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,6g, 10,4 mmol), produto de adição química de

dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paládio(II) diclorometano (190 mg, 0,3 mmol), e acetato de sódio (1,3, 15,6 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada a 95°C de um dia para o outro. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e então extraída com acetato de etila (3X). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄ decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (1,6 g, 63 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,02 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 1,40 (s, 12H), 3,65 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 5,78 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,62 (m, 1H). MS: m/z 481,2 (M+H⁺).

Método 39



Etapa 1: Síntese de 2-amino-5-[3-(2-fluorofenil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-N,N-dimetil-nicotinamida.

3-(2-Fluoro-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (289 mg, 0,617 mmol), 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (168,5 mg, 0,617 mmol) e produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (25 mg, 0,031 mmol) foram combinados em acetonitrila/tetraidrofurano (4 ml) a 1:1 sob nitrogênio. Adicionou-se bicarbonato de sódio saturado (4 ml), também sob nitrogênio, e a mistura foi tampada e aquecida durante 18 h a 80°C. Após resfriamento, a

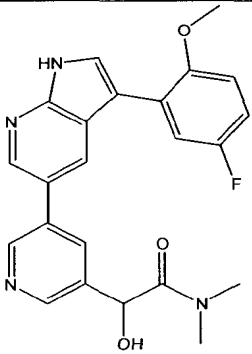
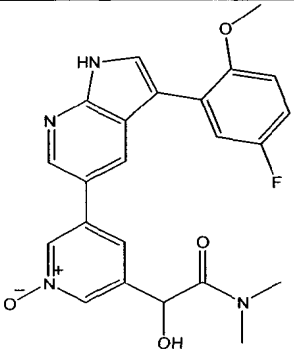
camada aquosa foi removida e a camada orgânica foi purificada por meio de cromatografia em sílica-gel usando-se DCM e MeOH como eluente, dando 2-{2-amino-5-[3-(2-fluoro-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (130 mg, 39,3 %). MS: m/z 536 (M+H+).

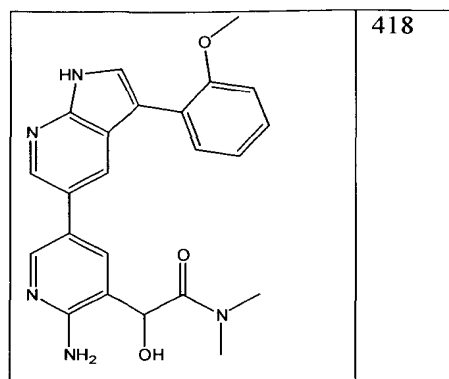
Etapa 2: Síntese de 2-{2-amino-5-[3-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida.

2-{2-Amino-5-[3-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida foi preparada como descrito acima (19,9 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,81 (d, 3H), 2,82 (s, 3H), 5,38 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,73 (dt, 1H), 7,74 (br t, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,392 (d, 1H). MS: m/z 406 (M+H+).

Outros compostos preparados por meio do Método 39 são mostrados na Tabela 29.

Tabela 29

Composto	MS
	421
	437



Método 40



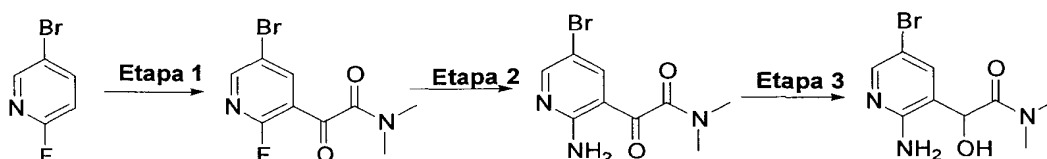
Etapa 1: Síntese de N-óxido de 2-(5-bromo-piridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida.

5 Uma solução de 2-(5-bromo-piridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (100 mg, 0,387 mmol) em DCM (3,0 ml) foi resfriada em um banho de água gelada e tratada com mCPBA (100,3 mg, 0,581 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 4 h, a mistura foi resfriada e adicionou-se mais mCPBA (66,7 mg, 1 eq.). Após agitar 18 h à temperatura

10 ambiente, adicionou-se mais 0,3 eq de mCPBA (13,3 mg). Finalmente, após 4 h, a reação foi extinta por meio de adição de 38 % bissulfito de sódio aquoso (100 ul) e a mistura foi secada sobre Na₂SO₄. Após filtração, adicionou-se MP-CO₃ (1,74 mmol) para aglutinar o subproduto de ácido benzóico. Após 5

15 d (3 horas é suficiente), a mistura foi filtrada e a resina foi enxaguada com 10 % de MeOH em DCM. O produto foi concentrado em vácuo dando 2-(5-bromo-piridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida N-óxido (97,0 mg, 91,7 %). MS: m/z 275 (M+H⁺).

Método 41



Etapa 1: Síntese de 2-(5-bromo-2-fluoro-piridin-3-il)-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida.

5-bromo-2-fluoro-piridina (1 g, 5,68 mmol) em THF (1 ml) foi adicionada por gotejamento a uma solução recentemente preparada de N,N-diisopropilamida de lítio (6,81 mmol) em THF a -78°C . A mistura foi agitada durante 2 h a -78°C . A suspensão laranja foi adicionada rapidamente via cânula a uma solução fria (-78°C) de etil éster do ácido N,N-dimetil-oxalâmico (925,6 μl , 6,81 mmol). Após 1,5 h a -78°C , a reação foi extinta por meio de adição de solução saturada de NH_4Cl e foi deixada aquecer à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com éter de dietila e o produto foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel usando-se hexanos e acetato de etila (gradiente de 0 a 100 %) dando 2-(5-bromo-2-fluoro-piridin-3-il)-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida (1,01 g, 65,1 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,0 (d, 6H), 8,6 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H) MS: m/z 275 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: Síntese de 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida.

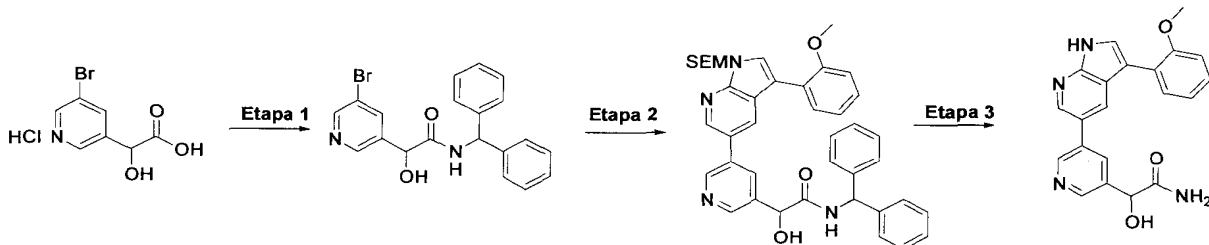
2-(5-bromo-2-fluoro-piridin-3-il)-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida (948 mg, 3,45 mmol) foi tratada com solução saturada de amônia em alumínio de etila (10 ml) em um frasco fechado hermeticamente a 50°C durante 1 h. A reação completou-se e a mistura foi secada em vácuo e usada bruta na etapa seguinte. MS: m/z 272 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 3: Síntese de 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida.

Boroidreto de sódio (85,5 mg, 2,25 mmol) foi adicionado a metanol (5 ml) a 0°C . Após 5 min adicionou-se 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida (408 mg, 1,50 mmol) em MeOH (15 ml). Após 1 h, a reação foi extinta por meio de adição de NH_4Cl saturado e a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi extraído com acetato de etila, secado sobre Na_2SO_4 e purificado por meio de cromatografia em sílica-gel

usando DCM e MeOH dando 2-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (234 mg, 57,1 %) como um sólido oleoso castanho. O material foi usado na etapa seguinte. MS: m/z 214 ($M+H^+$).

Método 42



Etapa 1: Síntese de N-benzidril-2-(5-bromo-piridin-3-il)-2-hidróxi-acetamida.

Sal de cloridrato de ácido (5-bromo-piridin-3-il)-hidróxi-acético (1,19 g, 4,47 mmol), C,C-difenil-metilamina (1,3 g, 5,36 mmol), HOAT (2,0 g, 5,36 mmol) e DIEA (1,94 ml, 11,17 mmol) foram todos combinados em THF (43,0 ml) e aquecidos em um frasco fechado durante 20 min a 60°C. A solução foi diluída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio saturado (IX) e salmoura (IX). O material foi purificado por meio de cromatografia em sílica-gel usando-se um gradiente de hexanos e acetato de etila (de 0 a 100 %) dando N-benzidril-2-(5-bromo-piridin-3-il)-2-hidróxi-acetamida (1,5 g, 73,5 %) como um sólido branco ceroso. MS: m/z 397 ($M+H^+$).

Etapa 2: Síntese de N-benzidril-2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metóxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida.

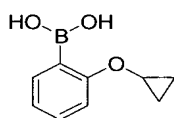
Material foi acoplado como descrito previamente.

Etapa 3: Síntese de 2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida.

2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida (74,5 mg, 0,102 mmol) foi tratada com TFA (1 ml) e anisol (8,8 ul, 0,081 mmol). Adicionou-se mais anisol (8,8 ul, 0,081 mmol)

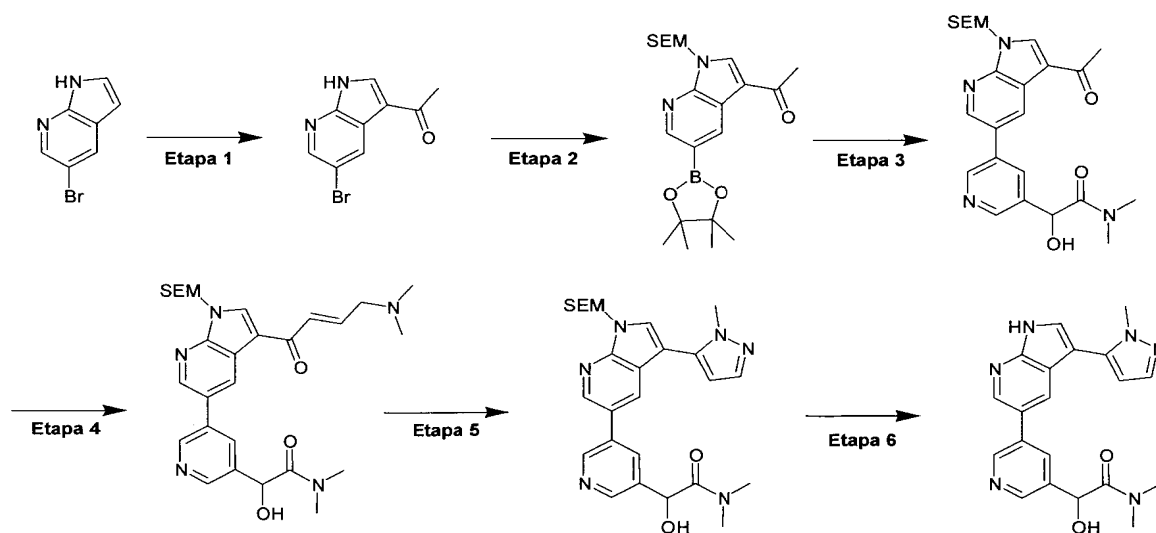
e TFA (0,5 ml) após várias horas, e a mistura foi deixada agitando durante 18 h. A mistura foi concentrada em vácuo e triturada com hexanos. O resíduo foi tratada com THF (1,0 ml) e etileno diamina (0,5 ml) durante 30 min e foi purificado por meio de LCMS preparativa dando 2-hidróxi-2-{5-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida (12,1 mg, 31,7 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,8 (s, 3H), 5,05 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,85 (d, 1H). MS: m/z 375 ($M+H^+$).

10 Método 43



Preparado como descrito em *Tetrahedron* 1968, 24, 53-58 e *J. Org. Chem.*, 2002, 1093.

Método 44



Etapa 1: Síntese de 1-(5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-3-il)-etanona.

Adicionou-se 5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (5 g, 25,2 mmol) a cloreto de alumínio (16,8 g, 126,2 mmol) em diclorometano (200 ml) sob nitrogênio. A mistura foi deixada agitando à temperatura ambiente

durante 1 hora. Adicionou-se por gotejamento cloreto de acetila (9 ml, 126,2 mmol) em diclorometano e a reação foi deixada prosseguir à temperatura ambiente de um dia para o outro. No dia seguinte, a reação foi resfriada a 0°C e extinta com metanol (~500 ml) até a reação tornar-se transparente. A reação
 5 foi concentrada sob vácuo e ressuspensa em água (300 ml). O pH foi ajustado em 4 com solução de hidróxido de sódio 7 N e então extraída com acetato de etila (300ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com tartarato de potássio sódio saturado e salmoura e secadas com Na₂SO₄. Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e
 10 hexano deu 1-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il)-etanona (5,2 g, 87 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,48 (s, 3H), 8,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,58 (s, 1H). MS: m/z 241,0 (M+H⁺).

Etapa 2: Síntese de 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-
 [1,3,2]dioxaborolan-2-il-1-2(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-
 15 b]piridin-3-il)-etanona.

Em um frasco de 3 bocas com volume de 250 ml, adicionou-se 1-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il)-etanona (2,2g, 9,3 mmol) e DMF (50 ml). A solução foi resfriada a -40°C sob nitrogênio, e adicionou-se hidreto de sódio (0,3 g, 11,2 mmol) em 2 bateladas. A mistura foi agitada a -40°C
 20 durante 1 hora. Uma solução de SEM-Cl (2 ml, 11,2 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionada por gotejamento e a mistura resultante foi deixada agitando a -40°C durante mais 2 horas. A reação foi extinta com NH₄Cl saturado (40 ml) e tratada com acetato de etila, salmoura, secada com Na₂SO₄ e concentrada à secura. O intermediário bruto, bis(pinacolato)diboro (4,8 g, 18,6 mmol),
 25 produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (341 mg, 0,5 mmol), e acetato de sódio (2,3 g, 28 mmol) em DMF (20 ml) foram agitados a 100°C de um dia para o outro. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e foi então extraída com acetato de etila (3X). As camadas orgânicas

combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica-gel do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-1-2(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il)-etanona (3,6 g, 92 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,03 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,43 (s, 12H), 3,67 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 8,68, (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,89 (m, 1H). MS: m/z 417,2 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese de 2-{5-[3-acetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida.

Uma mistura de 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-1-2(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-il)-etanona (2,0 g, 4,8 mmol), 2-(5-bromo-piridin-3-il)-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (1,2 g, 4,8 mmol), e produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (176 mg, 0,2 mmol) em THF/acetonitrila/NaHCO₃ saturado (5ml/5ml/5ml) foi agitado a 100^oC em um microondas durante 20 minutos. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e então extraída com acetato de etila (2X). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 2-{5-[3-acetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]-piridin-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (1,4 g, 63 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,0 (s, 9H), 0,9 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,89 (m, 1H). MS: m/z 469,2 (M+H⁺).

Etapa 4: Síntese de 2-{S-[3-(4-dimetilamino-but-2-enoil)-1-(2-

trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida.

Uma mistura de 2-{5-[3-acetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]-piridin-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (1,4 g, 3,0 mmol), t-butoxibis(dimetilamino)metano (1,9 ml, 9,1 mmol-reagente de Bredereck) foi agitada a 100⁰C durante 7 horas. A reação foi deixada resfriar à temperatura ambiente e o produto foi triturado com éter dando 2-{5-[3-(4-dimetilamino-but-2-enoil)-1-(2 trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (1,3 g, 80 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,02 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 3,08(s, 3H), 3,67 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,91 (m, 1H), 6,02 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,95 (m, 1H). MS: m/z 524,3 (M+H⁺).

15 Etapla 5: Síntese de 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida.

Uma mistura de 2-{5-[3-(4-dimetilamino-but-2-enoil)-1-(2 trimetilsilanil-etoximetil)-1-etoximetil)-1H-pirrol [2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (100 mg, 0,2 mmol), metil hidrazina (12 µl, 0,2 mmol) em etanol (10 ml) foi agitada a 80⁰C durante 3 horas. O solvente foi removido, e cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida (71 mg, 73 % de rendimento).

25 Etapla 6: Síntese de 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida.

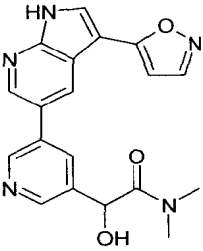
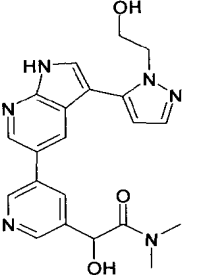
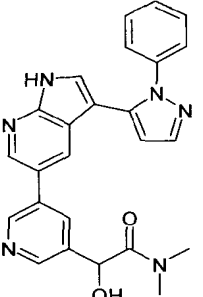
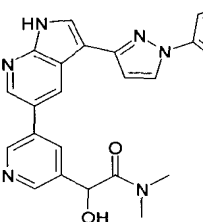
2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-

acetamida (71 mg, 0,1 mmol) foi agitada em diclorometano/ácido trifluoroacético (1 ml/1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram removidos sob vácuo e o material bruto foi agitado em diclorometano/etilenodiamina (1 ml/1 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo foi dissolvido em DMSO, filtrados e purificados por meio de HPLC de fase reversa e liofilizados dando 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida (33 mg, 61 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,87 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 12,38 (s, 1H). MS: m/z 377,2 ($M+H^+$).

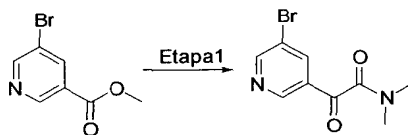
Outros compostos foram preparados por meio do Método 44 acima são mostrados na Tabela 30:

Tabela 30

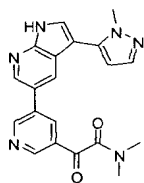
Estrutura	MS: m/z ($M+H^+$)	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ
	391,2	1,26 (t, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,21 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 12,36 (s, 1H),
	445,2	2,84 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 5,16 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 12,40 (s, 1H),

Estrutura	MS: m/z (M+H ⁺)	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
	364,1	2,84 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,61 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,31(s, 1H), 8,59 (t, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,68 (d,1H), 8,97 (d, 1H), 12,60 (s, 1H)
	407,2	2,84 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,82 (t, 2H), 4,22(t, 2H), 5,60 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,61 (d,1H), 7,97 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 12,25 (s, 1H)
	439,1	2,84 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,69 (s, 1H), 5,84(s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,41 (m,4H), 7,44 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 12,20 (s,1H)
	439,1	2,86 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,64 (d, 1H), 5,86(d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 12,16 (s, 1H)

Método 45

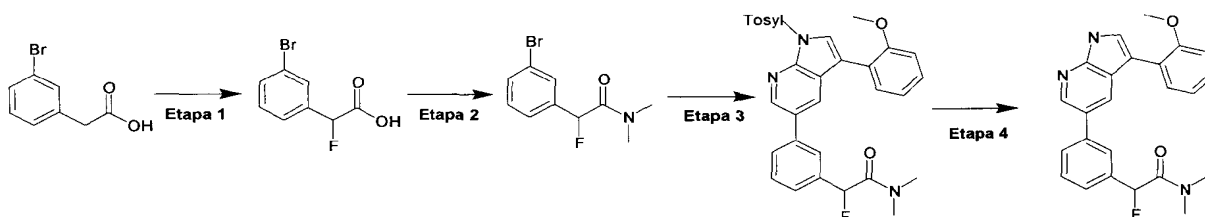


Síntese de 2-(5-bromo-piridin-3-il)-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida foi realizada de acordo com Yang, *et al.*, *Organic Letters*, 2002, 1103. Este intermediário foi usado então em um procedimento análogos ao Método 44



dando o seguinte composto:

Método 46



Etapa 1: Síntese de ácido (3-bromo-fenil)-fluoro-acético.

Uma mistura de ácido 3-bromofenil acético (1 g, 4,6 mmol),
 5 cloreto de t-butildimetilsilila (1,6 g, 10,7 mmol) e THF (15 ml) foi agitada a
 0°C sob nitrogênio. Adicionou-se diisopropil amida de lítio (5 ml de solução
 2M em heptano) à mistura, por gotejamento, e a reação foi deixada
 prosseguir, primeiro a 0°C, depois à temperatura ambiente de um dia para o
 outro. O solvente foi removido em vácuo e o material bruto foi redissolvido
 10 em acetonitrila (20 ml). Adicionou-se por gotejamento *Selectfluor* (2,1 g, 6,0
 mmol) em acetonitrila (40 ml) e a reação foi deixada agitando à temperatura
 ambiente de um dia para o outro. Solvente foi removido sob vácuo,
 redissolvido em acetato de etila e extraído com HCl 1 N. A camada orgânica
 foi secada com Na₂SO₄, decantada, e concentrada à secura. Cromatografia em
 15 sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu ácido
 (3-bromo-fenil)-fluoro-acético (436 mg, 40 % de rendimento). RMN ¹H (500
 MHz, DMSO-d₆) δ 6,0-6,1 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,62 (m, 2H).

Etapa 2: Síntese de 2-(3-bromo-fenil)-2-fluoro-N,N-dimetil- acetamida.

20 Uma mistura de ácido (3-bromo-fenil)-fluoro-acético (436 mg,
 1,9 mmol), dimetil amina (1,9 ml, 3,7 mmol-solução 2M em THF), HATU
 (1,1 g, 2,8 mmol), DIEA (0,7 ml, 3,7 mmol) em DMF foi agitada à

temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi diluída com acetato de etila, lavada com HCl 1 N, Na₂HCO₃ saturado, salmoura, secado with Na₂SO₄, decantada, e concentrada à secura. Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 2-(3-bromo-
 5 fenil)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida (212 mg, 44 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,86 (d, 6H), 6,40-6,44 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,642 (m, 2H). MS: m/z 261,1 (M+H⁺).

Etapa 3: Síntese de 2-fluoro-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-
 10 acetamida.

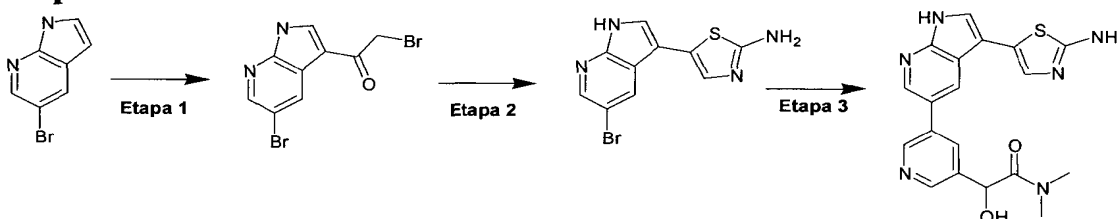
Uma mistura de -(3-bromo-fenil)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida (103 mg, 0,4 mmol), 3-(2-metóxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3,b]piridina (200 mg, 0,4 mmol), e produto de adição química de dicloro[1,1'-
 15 bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (15 mg, 0,02 mmol) em THF/acetonitrila/NaHCO₃ saturado (5ml/5ml/5ml) foi agitada a 100⁰C em um microondas durante 20 minutos. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e então extraída com acetato de etila (2X). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄,
 20 decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 2-fluoro-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida (119 mg, 54 % de rendimento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,38 (s, 3H), 2,84 (d, 6H), 3,82 (s, 3H), 6,4-6,5 (d, 1H), 7,08 (t,
 25 1H), 7,20 (d, 1H), 7,4-7,5 (m, 4H), 7,56 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,09 (t, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,69 (d, 1H). MS: m/z 558,1 (M+H⁺).

Etapa 4: Síntese de 2-fluoro-2-{3-[3(2-metóxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida.

O grupo tosila de 2-fluoro-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil-1-(tolueno-

4-sulfonil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil}-N,N-dimetil-acetamida (119 mg, 0,2 mmol) foi removida como descrito no experimento precedente. O bruto foi purificado por meio de HPLC de fase reversa, liofilizado dando 2-fluoro-2-{3-[3-(2-metóxi-fenil)-1H-pirrólo[2,3,b]piridin-5-il]-fenil}-N,N-dimetil-acetamida (30 mg, 35 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,85 (d, 6H), 3,82 (s, 3H), 6,42-6,74 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (t, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 12,0 (s, 1H). MS: m/z 404,1 ($M+H^+$).

Exemplo 47



Etapa 1: Síntese de 2-bromo-1-(5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona.

Adicionou-se 5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (5 g, 25,2 mmol) a cloreto de alumínio (16,8 g, 126,2 mmol) em diclorometano (200 ml) sob nitrogênio. A mistura foi deixada agitando à temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, adicionou-se por gotejamento cloreto de bromoacetila (11 ml, 126,2 mmol) em diclorometano e a reação foi deixada prosseguir à temperatura ambiente de um dia para o outro. No dia seguinte a reação foi resfriada a 0°C e foi extinta com metanol (~ 30 ml) até a reação tornar-se transparente. A reação foi concentrada sob vácuo e ressuspensa em água (300 ml). O pH foi ajustado em 7 com solução de hidróxido de sódio 7 N e então isto foi extraído com acetato de etila (300 ml X 3). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com tartarato de potássio sódio saturado, salmoura, secadas com Na_2SO_4 . Cromatografia em sílica do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 2-bromo-1-(5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (7,4 g, 92 % de rendimento).

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4,76 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 12,98 (s, 1H). MS: m/z 318,8 ($M+H^+$).

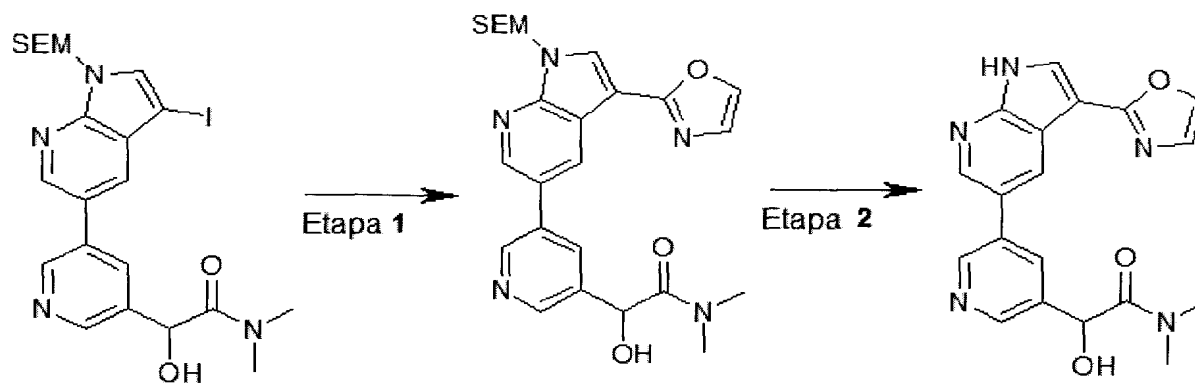
Etapa 2: Síntese de 5-(5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-tiazol-2-ilamina.

5 Uma mistura de 2-bromo-1-(5-bromo-1H-pirrólo[2,3-Z])piridin-3-il)-etanona (0,5 g, 1,6 mmol), tiouréia (180 mg, 2,4 mmol) em etanol (15 ml) foi agitada a 100°C sob nitrogênio de um dia para o outro. Solvente foi removido e o bruto foi triturado com DCM, filtrado, e lavado com mais DCM, dando 5-(5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-tiazol-2-ilamina (114 mg, 24 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 12,42 (s, 1H). MS: m/z 295,0 ($M+H^+$).

Etapa 3: Síntese de 2-{5-[3-(2-amino-tiazol-5-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]piridina-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida.

15 Uma mistura de 5-(5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-tiazol-2-ilamina (114 mg, 0,4 mmol), ácido 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-piridin-3-il-acetamida-5-borônico (173 mg, 0,8 mmol), produto de adição química de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometano (28 mg, 0,04 mmol), Na_2CO_3 (1,2 ml de solução 2M) em acetonitrila (2 ml) foi agitada a 120°C em um microondas durante 30 minutos. O solvente foi removido e o material bruto foi ressuspenso em DMSO, filtrado e purificado por meio de HPLC de fase reversa e liofilizado dando 2-{5-[3-(2-amino-tiazol-5-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]piridina-3-il}-2-hidróxi-N,N-dimetil-acetamida (6 mg, 4 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,84 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,92 (d, 1H). MS: m/z 395,0 ($M+H^+$).

Exemplo 48



Etapa 1: Síntese de 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-oxazol-2-il-1(2-trimetil-silanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida

5 Uma mistura de 2-hidróxi-2-{5-[3-iodo-1(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo [2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (50 mg, 0,09 mmol),

2-tri-n-butilestaniloxazol (28 ul, 0,14 mmol),
tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0)

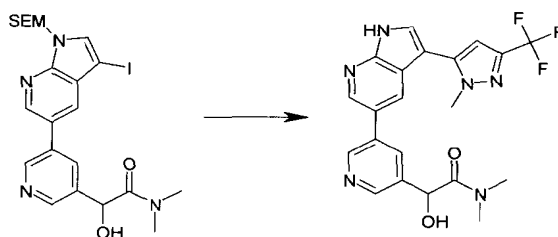
10 (5 mg, 0,004 mmol), CuI (2 mg, 0,009 mmol) em DMA (1 ml) foi agitada a 120⁰C em um microondas durante 20 minutos. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e então extraída com acetato de etila (2X). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, decantadas, e concentradas à secura. Cromatografia em
15 sílica-gel do bruto usando-se um gradiente de acetato de etila e hexano deu 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-oxazol-2-il-1(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida (10 mg, 22 % de rendimento).

20 Etapa 2: Síntese de 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-oxazol-2-il-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida

2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-oxazol-2-il-1(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida (10 mg, 0,02 mmol) foi agitada em diclorometano/ácido trifluoroacético (1 ml/1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram removidos sob

vácuo e o bruto foi agitado em diclorometano/etilenodiamina (1 ml/1 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. Novamente os solventes foram removidos sob vácuo e o bruto foi dissolvido em DMSO, filtrado e purificado por meio de HPLC de fase reversa, liofilizado dando 2-hidróxi-N,N-dimetil-
 5 2-{5-[3-oxazol-2-il-1H-pirrólo[2,3-b]-piridin-5-il]-piridin-3-il}-acetamida (2 mg, 31 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,81 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,83 (d, 1H). MS: m/z 364,0 ($M+H^+$).

10 Exemplo 49



Síntese de 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-5-il]-piridin-3-il}-acetamida

15 Uma mistura de 2-hidróxi-2-{5-[3-iodo-1 (2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (194 mg, 0,4 mmol), 1-metil-5(tributilestanil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (186 mg, 0,4 mmol), CuI (7 mg, 0,04 mmol), CsF (107 mg, 0,7 mmol), diclorobis(benzonitrila)paládio (II) (7 mg, 0,02 mmol), tri-t-butilfosfino a 10
 20 % peso/volume em hexanos (10 μl , 0,04 mmol) e DMF foram agitados a 100 $^{\circ}\text{C}$ sob nitrogênio de um dia para o outro. A mistura foi deixada resfriar à temperatura ambiente e então extraída com acetato de etila (2X). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com salmoura, secadas com Na_2SO_4 , decantadas, e concentradas à secura. O material foi purificado usando-se
 25 cromatografia em sílica-gel e um gradiente de acetato de etila e hexano. O produto purificado foi tratado com diclorometano/ácido trifluoroacético (1

ml/1 ml) à temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram removidos sob vácuo e o bruto foi agitado em diclorometano/etilenodiamina (1 ml/1 ml) durante 2 horas à temperatura ambiente. Novamente os solventes foram removidos sob vácuo e o bruto foi dissolvido em DMSO, filtrado e
 5 purificado por meio de HPLC de fase reversa, liofilizado dando 2-hidróxi-N,N-dimetil-2-{5-[3-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il]-piridin-3-il}-acetamida (13,2 mg, 8 % de rendimento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2,80 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 5,56 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 12,40 (s, 1H). MS: m/z 445,0 ($M+H^+$).
 10

Exemplo 2: Ensaios biológicos

Ensaios de quinase conhecidos por aqueles com prática na arte podem ser usados para analisar as atividade inibidoras dos compostos e composições da presente invenção. Ensaios de quinase incluem, embora sem
 15 limitação, os compostos a seguir.

Embora o primeiro destes exemplos use o domínio de quinase de uma forma mutante de Abl T315I ("Abl T315I KD"), os ensaios de quinase podem usar várias formas de enzimas mutantes e de tipo selvagem, incluindo,
 20 por exemplo, toda a proteína, o domínio de quinase, ou uma porção do mesmo (p. ex., Abl Y393F). As quinases usadas nos ensaios também podem ser em vários estados de fosforilação. No exemplo de c-Abl, usou-se uma quinase mutante em um estado de fosforilação zero.

Ensaios de Enzima Acoplado com Piruvato Quinase/Lactato Desidrogenase de c-Abl

25

No Ensaio Acoplado com Piruvato Quinase (PB)/Lactato Desidrogenase (LDH) de c-Abl, a fosforilação dependente de proteína quinase de um peptídeo de substrato foi acoplado com a oxidação de NADH. A oxidação de NADH a NAD^+ foi detectada monitorando-se uma diminuição

da absorbância a 340 nm.

Materiais: peptídio de substrato de Abl = EAIYAAPFAKKK-OH (Biopeptide, San Diego, CA); β NADH (Sigma, número de catálogo N-8129, FW=709,4); 2M de $MgCl_2$; 1M de tamponador HEPES, pH 7,5; fosfoenolpiruvato (PEP) (Sigma, número de catálogo P-7002, FW=234); Lactato desidrogenase (LDH) (Worthington Biochemical, número de catálogo 2756); Piruvato Quinase (PK)

(Sigma, número de catálogo P-9136); ATP (Sigma número de catálogo A-3377, FW=551); placa de 384 poços Greiner UV star; e domínio de Abl quinase de T315I purificado e não-fosforilado.

Soluções de consumo: 10 mM de NADH (7,09 mg/ml em miliQH₂O) preparados recentemente; 10 mM de peptídio de substrato de Abl (13,4 mg/ml em miliQH₂O) armazenado a -20°C; 100 mM de tamponador HEPES, pH 7,5 (5 ml de solução de consumo 1M + 45 ml de miliQH₂O); 100 mM de $MgCl_2$ (5 ml de $MgCl_2$ 2M + 95 ml de dH₂O); 100 mM de PEP (23,4 mg/ml em dH₂O) armazenado a -20°C; 10 mM de ATP (5,51 mg/ml em dH₂O) armazenado a -20°C (diluindo-se 50 μ l num total de 10 ml de miliQH₂O diariamente = 50 μ M de solução de trabalho de ATP); 1000U/ml de PK (U/mg varia com o lote) congelado em modo flash sob N₂ líquido e armazenado a -80°C; e 1000U/ml de LDH (U/mg varia com o lote) submetido a congelamento flash sob N₂ líquido e armazenado a -80°C.

Ajuste de Ensaio Padrão para o formato de 384 poços (reação de 50 μ l): 300 μ M NADH; 10 mM $MgCl_2$; 2 mM PEP; 45U/ml de PK; 60U/ml de LDH; 200 μ M de peptídio de substrato de Abl; 2,5 μ l de composto de ensaio (em DMSO); 2 μ g/ml de domínio de Abl quinase; 10 μ M de ATP; 100 mM de tamponador HEPES. Controles positivos continham DMSO sem composto de teste. Controles negativos continham 5 μ l de 0,5 M de EDTA (50 mM no ensaio). A forma desfosforiladas do mutante T315I de c-Abl foi usado nos ensaios de seleção bioquímicos. A reação de quinase foi iniciada no

momento $t=0$ por meio da adição de ATP.

A atividade foi medida de acordo com a perda de NADH, dependente do tempo, por meio de espectroscopia de absorvância a 340 nm. A porção linear da curva de progresso resultante foi analisada então por meio de regressão linear para ser determinar a atividade em termos de unidades de absorvância/tempo, reportado como a curva da linha de melhor adequação (moles/unidade de tempo podem ser calculados com o uso do coeficiente de extinção molar para NADH a 340 nm, $6250 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

Dados foram avaliados usando-se a equação: $Z' = 1 - [3 * (\sigma_+ + \sigma_-) / |\mu_+ - \mu_-|]$ (Zhang, *et al*, 1999 *J. Biomol. Screening*. 4(2) 67-73), sendo que μ indica a média, e σ indica o desvio padrão. O subscrito indica controles positivos ou negativos. A classificação Z' para um ensaio de seleção robusto deveria ser de $\geq 0,50$. O limiar típico = $\mu_+ - 3 * \sigma_+$. Qualquer valor que se enquadra abaixo do limiar foi designado um "acerto [*hit*]".

A resposta à dose foi analisada empregando-se a equação: $y = \min + \{(\max - \min) / (1 + 10^{[\text{composto}] - \log IC_{50}})\}$, sendo que y é a curva inicial observada, $\max$ = a curva na ausência de inibidor, $\min$ = a curva com inibidor infinito, e a IC_{50} é o [composto] que corresponde a 1/4 da amplitude total observada (Amplitude = $\max - \min$).

Para medir a modulação, ativação, ou a inibição de KD de Abl, adicionou-se um composto de teste ao ensaio numa gama de concentrações. Inibidores podem inibir a atividade de KD de Abl a uma IC_{50} na faixa micromolar, na faixa nanomolar, ou, por exemplo, na faixa subnanomolar.

Ensaio de quinase adicionais

Adicionalmente ao ensaio de acoplamento de PK/LDH de c-Abl (acima), desenvolveu-se ensaios de seleção de inibidor homogêneo*s com base na luminescência para c-Abl, MET, AurA, e PDK1 quinases (entre outros). Cada um dos ensaios usou um ensaio de depleção de ATP (Quinase-Glo™, Promega Corporation, Madison, WI) para quantificar a atividade de

quinase. O formato Quinase-Glo™ usa uma luciferase termoestável para gerar sinal luminescente de ATP remanescente em solução após a reação de quinase. O sinal luminescente é correlacionado inversamente com a quantidade de atividade de quinase.

5 Ensaio de enzima baseado em luminescência de cAbl

10 Materiais: peptídio de substrato de Abl=EAIYAAPFAKKK-OH (Biopeptide, San Diego, CA), ATP (Sigma número de catálogo A-3377, FW=551), tamponador HEPES, pH 7,5, albumina de soro bovino (BSA, *bovine serum albumin*) (Roche 92423420), MgCl₂, estaurosporina (10 *Streptomyces* sp. Sigma, número de catálogo 85660-1MG), placa de fundo plano branca Costar de 384 poços (número de catálogo VWR 29444-088), Abl quinase (ver abaixo), Quinase-Glo™ (Promega número de catálogo V6712).

15 Soluções de consumo: 10 mM de peptídio de substrato de Abl (13,4 mg/ml em miliQH₂O) armazenado a -20°C; 100 mM de tamponador HEPES, pH 7,5 (5 ml de solução de consumo 1M + 45 ml de miliQH₂O); 10 mM de ATP (5,51 mg/ml em dH₂O) armazenado a -20°C (diluído a 50 µl no total de 10 ml de miliQH₂O diariamente = 50 µM de solução de trabalho de ATP); 1 % de BSA (1 g de BSA em 100 ml de HEPES 0,1 M, pH 7,5, armazenado a -20°C), 100 mM de MgCl₂; 200 µM de estaurosporina, 2X reagente Quinase-Glo™ (preparado recentemente ou armazenado a -20°C).

20

25 Ajuste de Ensaio Padrão para o formato de 384 poços (20 µl de reação de quinase, 40 µl de reação de detecção): 10 mM de MgCl₂; 100 µM de peptídio de substrato de Abl; 0,1 % de BSA; 1 µl de composto de teste (em DMSO); 0,4 µg/ml de domínio de quinase de Abl; 10 µM de ATP; 100 mM de tamponador HEPES. Controles positivos continham DMSO sem composto de teste. Controles negativos continham 10 µM de estaurosporina. As reações de quinase foram iniciadas no momento t=0 por meio da adição de ATP. Reações de quinase foram incubadas a 21°C durante 30 min, depois

adicionou-se 20 µl de reagente Quinase-Glo™ em cada poço para extinguir a reação de quinase e iniciar a reação de luminescência. Após uma incubação de 20 min a 21°C, a luminescência foi detectada em um luminômetro de leitura de placa.

5 Ensaio de Enzima Baseado em Luminescência MET

 Materiais: substrato de Poli Glu-Tyr (4:1) (Sigma, número de catálogo P-0275), ATP (Sigma, número de catálogo A-3377, FW=551), Tamponador HEPES, pH 7,5, albumina de soro bovino (BSA, *bovine serum albumin*) (Roche 92423420), MgCl₂, estaurosporina {*Streptomyces* sp. Sigma
10 número de catálogo 85660-1MG), placa de fundo plano Costar branca de 384 poços (número de catálogo VWR 29444-088). MET quinase (ver abaixo), Quinase-Glo™ (Promega número de catálogo V6712).

 Soluções de consumo: 10 mg/ml de poli Glu-Tyr em água, armazenado a -20°C; 100 mM de tamponador HEPES, pH 7,5 (5 ml de
15 solução de consumo 1M + 45 ml de miliQH₂O); 10 mM de ATP (5,51 mg/ml em dH₂O) armazenado a -20°C (diluído 50 µl no total de 10 ml de miliQH₂O diariamente = 50 µM de solução de trabalho de ATP); 1 % de BSA (1 g de BSA em 100 ml de HEPES 0,1M, pH 7,5, armazenado a -20°C), 100 mM de MgCl₂; 200 µM de estaurosporina, 2X reagente Quinase-Glo™ (preparado
20 recentemente ou armazenado a -20°C).

 Ajuste de Ensaio Padrão para o formato de 384 poços (20 µl de reação de quinase, 40 µl de reação de detecção): 10 mM de MgCl₂; 0,3 mg/ml de poli Glu-Tyr; 0,1 % de BSA; 1 µl de composto de teste (em DMSO); 0,4 µg/ml de MET quinase; 10 µM de ATP; 100 mM de tamponador HEPES.
25 Controles positivos continham DMSO sem composto de teste. Controles negativos continham 10 µM de estaurosporina. As reações de quinase foram iniciadas no momento t=0 por meio da adição de ATP. Reações de quinase foram incubadas a 21°C durante 60 min, depois adicionou-se 20 µl de reagente Quinase-Glo™ em cada poço para exintiguir a reação de quinase e

iniciar a reação de luminescência. Após uma incubação de 20 min a 21°C, a luminescência foi detectada em um luminômetro de leitura de placa.

Ensaio de Enzima Baseado em Luminescência Aur A

5 Materiais: Substrato de peptídeo Kemptide = LRRASLG (Biopeptídeo, San Diego, CA), ATP (Sigma, número de catálogo A-3377, FW=551), tamponador HEPES, pH 7,5, 10 % de Brij 35 (Calbiochem, número de catálogo 203728), MgCl₂, Estaurosporina (*Streptomyces* sp. Sigma, número de catálogo 85660-1MG), placa Costar branca de 384 poços e fundo branco (VWR, número de catálogo 29444-088), AurA quinase autofosforilada (ver abaixo), Quinase-Glo™ (Promega, número de catálogo V6712).

15 Soluções de consumo: 10 mM de peptídeo Kemptide (7,72 mg/ml em água), armazenado a -20°C; 100 mM de tamponador HEPES + 0,015 % de Brij 35, pH 7,5 (5 ml de solução de consumo HEPES 1M + 75 µl de 10 % Brij 35 + 45 ml de miliQH₂O); 10 mM de ATP (5,51 mg/ml em dH₂O) armazenado a -20°C (diluído 50 µl no total de 10 ml de miliQH₂O diariamente = 50 µM de solução de trabalho de ATP); 100 mM de MgCl₂; 200 µM de estaurosporina, 2X reagente Quinase-Glo™ (preparado recentemente ou armazenado a -20°C).

20 Reação de autofosforilação AurA: ATP e MgCl₂ foram adicionados a 1-5 mg/ml de AurA a concentrações finais de 10 mM e 100 mM, respectivamente. A reação de autofosforilação foi incubada a 21°C durante de 2 a 3 h. A reação foi interrompido por meio da adição de EDTA a uma concentração final de 50 mM, e amostras foram submetidas a
25 congelamento flash com N₂ líquido e armazenadas a -80°C.

Ajuste de Ensaio Padrão para o formato de 384 poços (20 µl de reação de quinase, 40 µl de reação de detecção): 10 mM de MgCl₂; 0,2 mM de peptídeo Kemptide; 1 µl de composto de teste (em DMSO); 0,3 µg/ml de AurA quinase autofosforilada; 10 µM de ATP; 100 mM de HEPES + 0,015 %

tamponador Brij. Controles positivos continham DMSO sem composto de teste.

Controles negativos continham 5 μM de estaurosporina. As reações de quinase foram iniciadas no momento $t=0$ por meio da adição de ATP. Reações de quinase foram incubadas a 21°C durante 45 min, depois 20 μl de reagente Quinase-Glo™ foram adicionados em cada poço para extinguir a reação de quinase e iniciar a reação de luminescência. Após uma incubação de 20 min a 21°C , a luminescência foi detectada em um luminômetro de leitura de placa.

Ensaio de Enzima Baseado em Luminescência PDK1

Materiais: substrato de peptídio PDKtide = KTFCGTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC (Upstate, número de catálogo 12-401), ATP (Sigma, número de catálogo A-3377, FW=551), tamponador HEPES, pH 7,5, 10 % de Brij 35 (Calbiochem, número de catálogo 203728), MgCl_2 , estaurosporina (*Streptomyces* sp. Sigma, número de catálogo 85660-1MG), placa Costar branca de 384 poços e fundo branco (VWR, número de catálogo 29444-088), PDK1 quinase (ver abaixo), Quinase-Glo™ (Promega, número de catálogo V6712).

Soluções de consumo: substrato PDKtide 1 mM (1 mg em 200 μl , como fornecido pela Upstate), armazenado a -20°C ; 100 mM de tamponador HEPES, pH 7,5 (5 ml de solução de consumo HEPES 1M + 45 ml de miliQH₂O); 10 mM de ATP (5,51 mg/ml em dH₂O) armazenado a -20°C (diluída 25 μl no total de 10 ml de miliQH₂O diariamente = 25 μM de solução de trabalho de ATP); 100 mM de MgCl_2 ; 10 % de Brij 35 armazenado a de 2 a 8°C ; 200 μM de estaurosporina, 2X reagente Quinase-Glo™ (preparado recentemente ou armazenado a -20°C).

Ajuste de Ensaio Padrão para formato de 384 poços (20 μl de reação de quinase, 40 μl de reação de detecção): 10 mM de MgCl_2 ; 0,01 mM de PDKtide; 1 μl de composto de teste (em DMSO); 0,1 $\mu\text{g/ml}$ de PDK1

quinase; 5 μ M de ATP; 10 mM de $MgCl_2$; 100 mM de HEPES + 0,01 % de tamponador Brij. Controles positivos continham DMSO sem composto de teste. Controles negativos continham 10 μ M de estaurosporina. As reações de quinase foram iniciadas no momento $t=0$ por meio da adição de ATP.

- 5 Reações de quinase foram incubadas a 21°C durante 40 min, depois 20 μ l de reagente Quinase-Glo™ foram adicionados em cada poço para extinguir a reação de quinase e iniciar a reação de luminescência. Após uma incubação de 20 min a 21°C, a luminescência foi detectada em um luminômetro de leitura de placa.

10 Preparação de plasmídeo de coexpressão

Um plasmídeo de coexpressão de lambda fosfatase foi construído como a seguir.

Uma matriz de leitura aberta para Aurora quinase foi amplificada a partir de biblioteca de cDNA de Homo sapiens (humano)

- 15 HepG2 (ATCC HB-8065) por meio da reação em cadeia de polimerase (PCR) usando-se os seguintes iniciadores:

iniciador direto: TCAAAAAGAGGCAGTGGGCTTTG

iniciador inverso: CTGAATTTGCTGTGATCCAGG.

- 20 O produto de PCR (795 pares de bases esperados) foi purificado em gel, como a seguir. O produto de PCR foi purificado por meio de eletroforese em um gel de agarose a 1 % em tamponador TAE e a banda com tamanho apropriado foi excisada do gel e eluída usando-se um kit de extração em gel padrão. O DNA eluído foi ligado durante 5 minutos à temperatura ambiente com topoisomerase em pSB2-TOPO. O vetor pSB2-
25 TOPO é uma versão modificada, ativada com topoisomerase, de pET26b (Novagen, Madison, WI) sendo que a sequência a seguir foi inserida no sítio NdeI:

CATAATGGGCCATCATCATCATCACGGTGGTCATATGTCCCTT

e a sequência a seguir foi inserida no sítio *Bam*HI:

AAGGGGGATCCTAAACTGCAGAGATCC. A sequência do plasmídeo resultante, da sequência Shine-Dalgarno até o sítio NdeI "original", o sítio de interrupção e o sítio *Bam*HI "original" é como a seguir:

AAGGAGGAGATATACATAATGGGCCATCATCATCATCACGGT

5 GGTCATATGTCCCTT [ORF]

AAGGGGGATCCTAAAACTGCAGAGATCC. A Aurora quinase expressa usando-se este vetor apresenta 14 aminoácidos adicionados na pont N (Met Gly His His His His His His Gly Gly His Met Ser Leu) e quatro aminoácidos adicionados na ponta C (GluGlyGlySer).

10 O plasmídeo de coexpressão de fosfatase foi então criado inserindo-se o gene de fosfatase do bacteriófago lambda no plasmídeo acima (Matsui T, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 284:798-807). O gene de fosfatase foi amplificado usando-se PCR do DNA modelo do bacteriófago lambda (digestão com *Hin*DIII, New England Biolabs) usando-se os seguintes iniciadores de oligonucleotídeo:

iniciador direto (PPfor):

GCAGAGATCCGAATTTCGAGCTCCGTCGACGGATGGAGTGAAAGAG
ATGCGC

iniciador inverso (PPrev):

20 GGTGGTGGTGCTCGAGTGCGGCCGCAAGCTTTCATCATGCGCCTTC
TCCCTGTAC.

O produto de PCR (744 pares de bases esperados) foi purificado em gel. O DNA purificado e o DNA plasmídico não-coexpressão foram digeridos com enzimas de restrição *Sac*I e *Xho*I. Tanto o plasmídeo digerido e o produto de PCR foram então purificados em gel e ligados entre si durante 8 h a 16°C com T4 DNA ligase e transformados em células Top 10 usando-se procedimentos convencionais. A presença do gene de fosfatase no plasmídeo de coexpressão foi confirmada por meio de sequenciamento. Com referência a protocolos padrão da biologia molecular seguidos aqui, ver

também, por exemplo, as técnicas descritas em Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, 2001, e Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates e Wiley Interscience, NY, 1989.

5 Este plasmídeo de coexpressão contém ambos os genes, de Aurora quinase e lambda fosfatase, sob o controle do promotor *lac*, sendo que cada um com seu próprio sítio de ligação de ribossoma. Por meio de clonagem da fosfatase no meio do sítio de clonagem múltipla, a jusante do gene-alvo, sítios de restrição vantajosos encontram-se disponíveis para
10 subclonagem da fosfatase em outros plasmídeos. Estes sítios incluem *SacI*, *SalI* e *EcoRI* entre a quinase e fosfatase e *HindIII*, *NotI* e *XhoI* a jusante da fosfatase.

Expressão da proteína quinase

15 Uma matriz de leitura aberta para c-Abl foi amplificada de uma biblioteca de cDNA de *Mus musculus* (camundongo) preparada de fígado de camundongo recentemente coletado usando-se um kit comercialmente obtível (Invitrogen) por meio de PCR usando-se os iniciadores a seguir:

iniciador direto: GACAAGTGGGAAATGGAGC

iniciador inverso: CGCCTCGTTTCCCCAGCTC.

20 O produto de PCR (846 pares de bases esperados) foi purificado da mistura de reação PCR usando-se um kit de limpeza de PCR (Qiagen). O DNA purificado foi ligado durante 5 minutos à temperatura ambiente com topoisomerase em pSGX3-TOPO. O vetor pSGX3-TOPO é uma versão modificada, ativada com topoisomerase, de pET26b (Novagen,
25 Madison, Wisconsin) em que se inseriu a sequência a seguir no sítio *NdeI*: CATATGTCCCTT e a sequência a seguir inserida no sítio *BamHI*: AAGGGCATCATCACCATCACCAGTATCC. A sequência do plasmídeo resultante, da sequência Shine-Dalgarno através do sítio de interrupção [*stop*] e o sítio *BamHI* é como a seguir: AAGGAGGAGATATACATATGTCC

CTT[ORF]AAGGGGCATCATCACCATCACCCTGATCC. O c-Abl expresso usando este vetor apresentava três aminoácidos adicionados a esta ponta N (Met Ser Leu) e 8 aminoácidos adicionados em sua ponta C (GluGlyHisHisHisHisHisHis).

5 Criou-se então um plasmídeo de coexpressão de c-Abl/fosfatase por meio de subclonagem da fosfatase do plasmídeo de coexpressão de Aurora do Exemplo 1 no plasmídeo acima. Tanto o plasmídeo de coexpressão de Aurora e o plasmídeo de não-coexpressão de Abl foram digeridos durante 3 h com enzimas de restrição *EcoRI* e *NotI*. Os fragmentos
10 de DNA foram purificados em gel e o gene de fosfatase do plasmídeo de Aurora foi ligado com o plasmídeo de c-Abl digerido durante 8 h a 16°C e transformado em células Top 10. A presença do gene de fosfatase na construção resultante foi confirmada por meio de análise de digestão de restrição.

15 Este plasmídeo codifica para a coexpressão de c-Abl e lambda fosfatase. Ele apresenta a vantagem adicional de dois sítios de restrição únicos, *XbaI* e *NdeI*, a montante do gene-alvo que podem ser usados para subclonagem de outras proteínas-alvo neste plasmídeo que coexpressa fosfatase.

20 O plasmídeo para Abl T3151 foi preparado modificando-se o plasmídeo de Abl com o uso do kit de mutagênese Quick Change (Stratagene) com o procedimento sugerido pelo fabricante e os seguintes oligonucleotídeos:

Mm05582dS4 5'-
CCACCATTCTACATAATCATTGAGTTCATGACCTATGGG-3'

25 Mm05582dA4 5'-
CCCATAGGTCATGAACTCAATGATTATGTAGAATGGTGG-3'.

Proteína dos plasmídeos de composição de fosfatase foi purificada como a seguir. O plasmídeo de não-coexpressão foi transformado em células BL21(DE3)Codon+RIL (Stratagene) quimicamente competentes e

o plasmídeo de coexpressão foi transformado na cepa BL21(DE3) pSA0145 (uma cepa que expressa os genes líticos do fago lambda, e lisa mediante congelamento e descongelamento (Crabtree S, Cronan JE Jr. *J Bacteriol*, abril de 1984;158(1):354-6)) e plaqueado sobre discos de petri contendo agar LB com canamicina. Colônias simples isoladas foram desenvolvidas à fase *mid-log* e armazenadas a -80°C em LB contendo 15 % de glicerol. Este estoque de glicerol foi aplicado por meio de filamento sobre placas de agar LB com canamicina e usou-se uma única colônia para inocular culturas de 10 ml de LB com canamicina e cloranfenicol, que foi incubada a 30°C de um dia para o outro com agitação. Esta cultura foi usada para inocular um frasco de 2 litros contendo 500 ml de LB com canamicina e cloranfenicol, que foi desenvolvida à fase *mid-log* a 37°C e induzida por meio da adição de IPTG a uma concentração final de 0,5 mM. Após a indução os frascos foram incubados a 21°C durante 18 h com agitação.

O c-Abl T3151 KD (domínio de quinase) foi purificado como a seguir. Células foram recolhidas por meio de centrifugação, lisadas em tamponador de craqueamento diluído (50 mM de Tris HCl, pH 7,5, 500 mM de KCl, 0,1 % Tween 20, 20 mM de Imidazol, com sonificação, e centrifugadas para remover os fragmentos de células. A fração solúvel foi purificada numa coluna IMAC carregada com níquel (Pharmacia, Uppsala, Suécia), e eluída em condições nativas com um gradiente de 20 mM a 500 mM de imidazol em 50 mM de Tris, pH 7,8, 500 mM de NaCl, 10 mM de metionina, 10 % de glicerol. A proteína foi então purificada por meio de filtração em gel usando uma coluna de classe preparativa Superdex 75 equilibrada em tamponador GF5 (10 mM de HEPES, pH 7,5, 10 mM de metionina, 500 mM de NaCl, 5 mM de DTT, e 10 % de glicerol). Frações contendo o domínio de c-Abl T3151 KD quinase purificado foram combinadas. A proteína obtida foi 98 % pura conforme determinado por eletroforese em géis de SDS poliacrilamida. Análise espectroscópica de massa

da proteína purificada mostrou que ela foi fosforilada de forma predominantemente simples. A proteína foi então desfosforilada com Shrimp Alkaline Phosphatase [fosfatase alcalina de camarão] (MBI Fermentas, Burlington, Canadá) nas condições a seguir: 100U de Fosfatase Alcalina de
5 Camarão/mg de c-Abl T315I KD, 100 mM de $MgCl_2$, e 250 mM de NaCl adicional. A reação foi operada de um dia para o outro a 23°C. A proteína foi determinada como sendo não-fosforilada por meio de análise espectroscópica de massa. Qualquer precipitado foi removido por centrifugação por meio de filtração em gel usando-se uma coluna de classe preparativa Superdex 75
10 equilibrada em tamponador GF4 (10 mM de HEPES, pH 7,5, 10 mM de metionina, 150 mM de NaCl, 5 mM de DTT, e 10 % de glicerol).

Purificação de Met

Os pellets de células produzidos de metade de uma cultura de 12 litros de células de insetos Sf9 expressando o domínio de quinase de Met humana foram suspensos em um tamponador contendo 50 mM de Tris-HCl
15 pH 7,7 e 250 mM de NaCl, em um volume de aproximadamente 40 ml por 1 litro da cultura original. Um tablete de coquetel inibidor de protease isento de EDTA Roche Complete (número de catálogo 1873580) foi adicionado por 1 litro da cultura original. A suspensão foi agitada durante 1 hora a 4°C.
20 Fragmentos foram removidos por meio de centrifugação durante 30 minutos a 39.800 x g a 4°C. O sobrenadante foi decantado em um béquero de 500 ml e 10 ml de calda a 50 % de Qiagen Ni-NTA Agarose (número de catálogo 30250) que havia sido pré-equilibrada em 50 mM de Tris-HCl pH 7,8, 50 mM de NaCl, 10 % de Glicerol, 10 mM de Imidazol, e 10 mM de Metionina, foram
25 adicionados e agitados durante 30 minutos a 4°C. A amostra foi então despejada em uma coluna de gotejamento a 4°C e lavada com 10 volumes de coluna de 50 mM de Tris-HCl pH 7,8, 500 mM de NaCl, 10 % de Glicerol, 10 mM de Imidazol, e 10 mM de Metionina. A proteína foi eluída usando-se um gradiente escalonado com dois volumes de coluna, cada, do mesmo

tamponador contendo 50 mM, 200 mM, e 500 mM de Imidazol, sequencialmente. O marcador 6x Histidina foi clivado de um dia para o outro usando-se 40 unidades de TEV protease (Invitrogen, número de catálogo 10127017) por 1 mg de proteína enquanto se dialisa em 50 mM de Tris-HCl

5 pH 7,8, 500 mM de NaCl, 10 % de Glicerol, 10 mM de Imidazol, e 10 mM de Metionina a 4°C. O marcador 6x Histidina foi removido passando-se a amostra em uma coluna IMAC Pharmacia de 5 ml (número de catálogo 17-0409-01) carregada com níquel e equilibrada em 50 mM de Tris-HCl pH 7,8, 500 mM de NaCl, 10 % de Glicerol, 10 mM de Imidazol, e 10 mM de

10 Metionina. A proteína ligada à coluna de níquel em baixa afinidade e foi eluída com um gradiente escalonado. O gradiente escalonado foi operado com 15 % e então 80 % do lado B [*B-side*] (lado A [*A-side*] = 50 mM de Tris-HCl pH 7,8, 500 mM de NaCl, 10 % de Glicerol, 10 mM de Imidazol, e 10 mM de Metionina; lado B [*B-side*] = 50 mM de Tris-HCl pH 7,8, 500 mM de NaCl,

15 10 % de Glicerol, 500 mM de Imidazol, e 10 mM de Metionina) para 4 volumes de coluna, cada. A proteína Met eluiu na primeira etapa (15 %), enquanto que a Met não-clivada e o marcador Histidina clivado eluíram nas frações de 80 %. As frações de 15 % foram combinadas após análise em gel SDS-PAGE confirmar a presença de Met clivada; purificação adicional foi

20 realizada por meio de cromatografia de filtração em gel em uma [coluna] Amersham Biosciences HiLoad 16/60 Superdex 200 *prep grade* (número de catálogo 17-1069-01) equilibrada em 50 mM de Tris-HCl pH 8,5, 150 mM NaCl, 10 % de Glicerol e 5 mM de DTT. As frações mais limpas foram combinadas e concentradas a ~10,4 mg/ml por meio de centrifugação em uma

25 unidade de filtração centrífuga Amicon Ultra-15 10.000 Da MWCO (número de catálogo UFC901024).

Purificação de AurA

Os pellets de células de inseto Sf9 (~18 g) produzidos a partir de 6 litros de células cultivadas expressando Aurora-2 humano foram

ressuspensas em 50 mM de fosfato de Na pH 8,0, 500 mM de NaCl, 10 % de glicerol, 0,2 % de n-octil- β -D-grucopiranosida (BOG) e 3 mM de β -Mercaptoetanol (BME). Um tablete de coquetel inibidor de protease isento de EDTA Roche Complete (número de catálogo 1873580) e 85 unidades de

5 Benzonase (Novagen, número de catálogo 70746-3)) foram adicionados por 1 litro da cultura original. Pellets foram ressuspensos em aproximadamente 50 ml por 1 l da cultura original e foram então sonificados sobre gelo com dois acionamentos de 30 a 45 segundos (ciclo de trabalho de 100 %). Fragmentos foram removidos por centrifugação e o sobrenadante foi passado através de

10 um filtro de seringa de 0,8 μ m antes de ser carregado em uma coluna Ni²⁺ HiTrap de 5 ml (Pharmacia). A coluna foi lavada com 6 volumes de coluna de 50 mM fosfato de Na pH 8,0, 500 mM de NaCl, 10 % de glicerol, 3 mM de BME. A proteína foi eluída usando-se um gradiente linear do mesmo tamponador contendo 500 mM de Imidazol. O eluente (24 ml) foi clivado de

15 um dia para o outro a 4°C em um tamponador contendo 50 mM de fosfato de Na pH 8,0, 500 mM de NaCl, 10 % de glicerol, 3 mM de BME e 10.000 unidades de TEV (Invitrogen, número de catálogo 10127-017). A proteína foi passada por uma segunda coluna de afinidade de níquel, como descrito acima; o permeado foi recolhido. As frações de proteína clivadas foram combinadas

20 e concentradas usando-se concentradores rotativos. Purificação adicional foi realizada por meio de cromatografia de filtração em gel em uma coluna de dimensionamento S75 em 50 mM de fosfato de Na (pH 8,0), 250 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 0,1 mM de AMP-PNP ou tamponador ATP, e 5 mM de DTT. As frações mais limpas foram combinadas e concentradas a

25 aproximadamente 8-11 mg/ml, e foram, ou congeladas em modo flash, em nitrogênio líquido, em frações de 120 μ l e armazenadas a -80°C, ou armazenadas a 4°C.

Purificação de PDK1

Pellets de células produzidos a partir de 6 litros de células de

inseto Sf9 expressando PDK1 foram suspensos em um tamponador contendo 50 mM de Tris-HCl pH 7,7 e 250 mM de NaCl em um volume de aproximadamente 40 ml por 1 litro da cultura original. Um tablete de coquetel inibidor de protease isento de EDTA Roche Complete (número de catálogo 1873580) e 85 unidades de Benzonase (Novagen, número de catálogo 70746-3)) foram adicionados por 1 litro da cultura original. A suspensão foi agitada durante 1 hora a 4°C. Fragmentos foram removidos por centrifugação durante 30 minutos a 39.800 x g a 4°C. O sobrenadante foi decantado em um béquer de 500 ml e 10 ml de uma calda a 50 % de Qiagen Ni-NTA Agarose (número de catálogo 30250) que havia sido pré-equilibrada em 50 mM de Tris-HCl pH 7,8, 500 mM de NaCl, 10 % de Glicerol, 10 mM de Imidazol, e 10 mM de Metionina, foram adicionados e agitados durante 30 minutos a 4°C. A amostra foi então despejada em uma coluna de gotejamento a 4°C e lavada com 10 volumes de coluna de 50 mM de Tris-HCl pH 7,8, 500 mM de NaCl, 10 % de Glicerol, 10 mM de Imidazol, e 10 mM de Metionina. A proteína foi eluiu usando-se um gradiente escalonado com dois volumes de coluna, cada, do mesmo tamponador contendo 50 mM, e 500 mM de Imidazol, sequencialmente. O marcador 6x Histidina foi clivado de um dia para o outro usando-se 40 unidades de TEV protease (Invitrogen, número de catálogo 10127017) por 1 mg de proteína enquanto se dialisa em 50 mM de Tris-HCl pH 7,8, 500 mM de NaCl, 10 % de Glicerol, 10 mM de Imidazol, e 10 mM de Metionina a 4°C. O marcador 6x Histidina foi removido passando-se a amostra por uma coluna IMAC Pharmacia de 5 ml (número de catálogo 17-0409-01) carregada com níquel e equilibrada em 50 mM de Tris-HCl pH 7,8, 500 mM de NaCl, 10 % de Glicerol, 10 mM de Imidazol, e 10 mM de Metionina. A proteína clivada eluiu no permeado, enquanto que a proteína não-clivada e o marcador His-tag permaneceram ligados à coluna de Ni.

As frações de proteína clivadas foram combinadas e concentradas usando-se concentradores rotativos. Purificação adicional foi

realizada por meio de cromatografia de filtração em gel numa [coluna] Amersham Biosciences HiLoad 16/60 Superdex 200 prep grade (número de catálogo 17-1069-01) equilibrada em 25 mM de Tris-HCl pH 7,5, 150 mM de NaCl, e 5 mM de DTT. As frações mais limpas foram combinadas e concentradas a ~15 mg/ml por meio de centrifugação em uma unidade de filtração centrífuga Amicon Ultra- 15 10.000 Da MWCO (número de catálogo UFC901024).

Exemplo 3: Ensaios com células

Células THP e MV4-11 foram mantidas em meio Dulbecco Modificado Iscove suplementado com 10 % de soro bovino fetal (FBS, *fetal bovine serum*) e penicilina/estreptomicina, células Ba/F3 foram mantidas em RPMI 1640 suplementado com 10 % de FBS, penicilina/estreptomicina e 5 ng/ml de IK-3 de camundongo recombinante.

Ensaios de sobrevivência de células

Compostos foram testados nos ensaios a seguir, em duplicata.

Ensaio XTT de 96 poços: Células (p. ex., BaF3 3151, M35 II, ou células E255K) foram desenvolvidas em meio de crescimento contendo várias concentrações de compostos (duplicatas) em uma placa de 96 poços durante 72 horas a 37°C. O número de células inicial foi de 5000-8000 células por poço e o volume foi de 120 µl. Ao término da incubação de 72 horas, 40 µl de mistura de marcação XTT (solução a 50:1 de hidrato de ácido 3'-[1-(fenilamino-carbonil)-3,4-tetrazólio]-bis(4-metóxi-6-nitro)benzeno sulfônico de sódio e reagente de acoplamento *Electron*: PMS (metil sulfato de N-metil dibenzopirazina) foram adicionados em cada poço da placa. Após mais de 2 a 6 horas de incubação a 37°C, a leitura da absorbância a 405 nm com correção de fundo a 650 nm foi medida com um espectrofotômetro.

Ensaio AlamarBlue de 384 poços:

90 µl de suspensão de células foram plaqueados em cada poço de uma placa de 384 poços pré-impressa com 0,5 µl de composto em DMSO

ou DMSO apenas. O número de células inicial foi de 4000 células por poço. Após uma incubação de 72 horas, 10 µl de solução AlamarBlue (440 µM de resazurina em PBS) foram então adicionados em cada poço da placa. Após mais 2 horas de incubação a 37°C, mediu-se a fluorescência usando um

5 fluorômetro de leitura de placa TECAN com excitação a 535 nm e emissão a 591 nm.

Ensaio BCR-ABL Fosfo-ELISA

A tabela a seguir mostra os reagentes que foram usados tipicamente no ensaio BCR-ABL fosfo-ELISA ("P-ELISA").

10 Tabela 76: Lista de reagentes típicos BCR-ABL fosfo-ELISA(p-ELISA)

Descrição	Vendedor	nº de catálogo
RPMI 1640	Invitrogen	11875-135
10 % de soro bovino fetal, caracterizado, inativado com calor	VWR	16777-014
Plasma humano, Anticoagulante=EDTA	Bioreclamation Inc.	HMPLEDTA
anticorpo monoclonal c-Abl (Ab-3)	VWR	80001-286
Interleucina-3 de camundongo recombinante	Chemicon	IL015
Lacres adesivos de placas		
placa de 96 poços PP 325ul de fundo redondo com tampa TC	Thompson Instrument Co	932465
placa de 96 poços Nunc Maxisorp (para ensaio colorimétrico)	Fisher Scientific	12-565-136
placa de 96 poços branca com fundo plano (para ensaio luminescente)	Matrix	4923
Componentes do tamponador de lise		
Tris-Cl pH 7,4 (20mM)		
NP-40 (1 %)		
EDTA (5mM)		
Pirofosfato de sódio (NaPP; 5mM)		
NaF (5mM)		
NaCl (150mM)		
Coquetel inibidor de protease	Sigma	P2714
PMSF (1mM)		

Vanadato de sódio (NaVO ₄ ; 2mM)		
PBS, gelado		
Anti-Fosfotisina (4G10 TM), conjugado ou não-conjugado com HRP	Upstate	16-105 ou 05-321
IgG anti-camundongo de cabra, conjugada com HRP (se não-conjugada, usa-se 4G10)	Upstate	12-349
BD OptEIA Reagente <i>Set B</i>	BD Biosciences	550534
Tamponador de revestimento (0,1M de carbonato de Na, pH 9,5)		
Diluyente de ensaio		
Tamponador de lavagem (0,05 % de Tween/PBS)		
Solução de interrupção [<i>stop</i>] (ácido sulfúrico 2N)		
Reagentes de Substrato A&B		
Substrato quimiluminescente SuperSignal ELISA Pico (pode ser usado em lugar dos Reagentes de Substrato A&B)	Pierce	37070

Células (células Ba/F3 tranfectadas com BCR-ABL de tipo selvagem, outras quinases, ou T3151, Y253F, M35 IT, E255K, ou outras formas mutantes de BCR-ABL) foram desenvolvidas na ausência de IL-3 pelo menos 1/2 semana antes do ensaio. No dia anterior ao ensaio, as células foram alimentadas com meio fresco de tal forma que o tempo de ensaio das células fosse na fase log. Células Ba/F3 que haviam sido desenvolvidas na ausência de IL-3 durante pelo menos 1/2 semana foram ressuspensas em RPMI 1640 de tal forma que cada poço de uma placa de 96 poços pudesse conter aproximadamente 200.000 células. Células foram distribuídas em uma placa de 96 poços contendo concentrações diluídas serialmente de compostos de teste. Células foram incubadas tipicamente com ou sem compostos de teste durante de 60 a 120 minutos em CO₂ a 5 %, 37°C. A incubação foi realizada com ou sem outros aditivos, como 10 % de FCS ou 50 % de plasma humano. Após incubação dos compostos, adicionou-se tamponador de lise e isto foi incubado durante de 10 a 15 minutos; o lisado foi clarificado por meio de centrifugação.

Para preparar a placa de ELISA, anticorpos Anti-ABL comercialmente obteníveis (p. ex., (Ab-3, Calbiochem OP20) foram preparados a uma concentração de 0,125 µg/ml em tamponador de revestimento (0,1M de carbonato de Na, pH 9,5), e plaqueados a 10 ml por placa (12,5 µl de Ab/10ml a 100 µg/ml). Em uma placa de múltiplos poços com alta ligação, adicionou-se 100 µl de Ab em tamponador de revestimento em cada poço, e cada placa foi coberta com um lacre de metal e incubada de um dia para o outro a 4°C.

O excesso de anticorpo foi removido e a placa ELISA foi lavada de 3 a 4 vezes com 200 µl de tamponador de lavagem (0,05 % de Tween em PBS, pH 7,4). 150 µl de lisado (ver acima) foram transferidos para a placa ELISA. Placas foram fechadas hermeticamente e incubadas durante 2 horas à temperatura ambiente. O anticorpo de detecção (p. ex., anti-pTyr conjugado com HRP ou α -p-Y 4G10 não-conjugado, Upstate) foi preparado em diluente de ensaio. O anticorpo foi diluído a 1:1000 (estoque = 2 µg/µl, 200 µg em 100 µl; f.c. = 2 µg/ml) em diluente de ensaio e adicionou-se 10 ml do anticorpo diluído por cada placa. O lisado foi removido das placas ELISA, e poços foram lavados quatro vezes com 200 µl de tamponador de lavagem por poço. Adicionou-se 100 µl de anticorpo de detecção em cada poço; a placa foi coberta, e incubada durante 1 h à temperatura ambiente (21°C). O excesso de anticorpo de detecção foi removido das placas ELISA, e os poços foram lavados quatro vezes com 200 µl de tamponador de lavagem por poço.

Se necessário, (i.e. para anticorpo anti-pTyr não-conjugado) diluiu-se anticorpo secundário (HRP anti-coelho de cabra) a 1:3000 em diluente de ensaio (3,33 µl por 10 ml de diluente) e foi adicionado a 10 ml de anticorpo diluído por placa. O excesso de anticorpo secundário foi removido da placa de ELISA, e a placa foi lavada quatro vezes com 200 µl por poço de tamponador de lavagem.

Reagente de Substrato A e Reagente de Substrato B (Pierce,

número de catálogo 37070 - Substrato quimioluminescente SuperSignal ELISA Pico) foram adicionados imediatamente antes do uso (10 ml de solução resultante por placa). Adicionou-se 100 µl de substrato por poço, misturando-se durante 1 minuto, e o sinal quimioluminescente foi medido com um luminômetro.

Resultados de ensaio em compostos selecionados

Abl_T315I_0P_bio-ensaio IC₅₀

A < 0,05 µM

0,05 µM < B < 0,5 µM

C > 0,05 µM

Abl_tipo selvagem_XTT_[Ba/F3]_IC₅₀

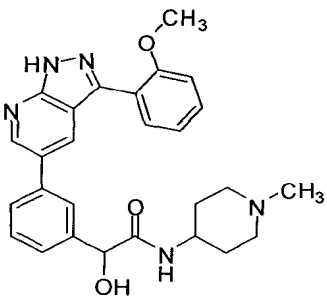
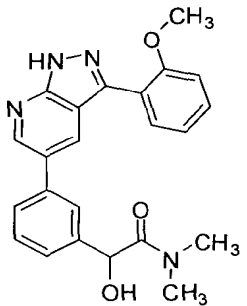
D < 1 µM

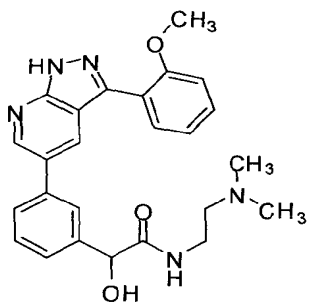
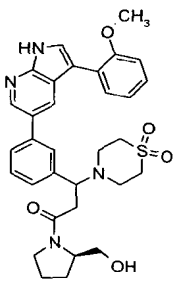
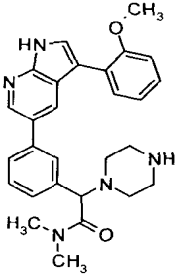
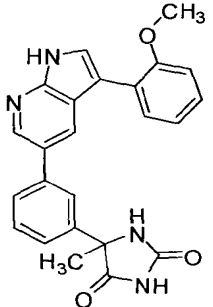
E > 2 µM

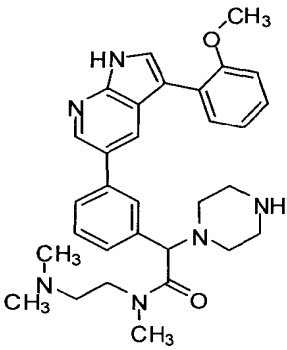
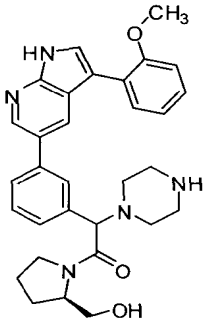
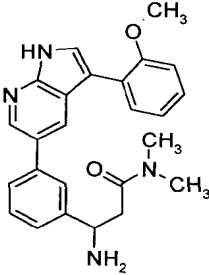
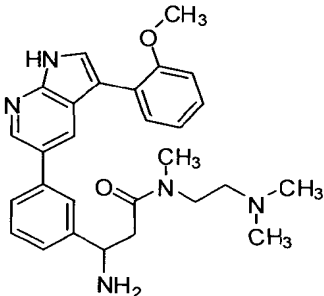
Abl_T315I_XTT_[Ba/F3]_IC₅₀

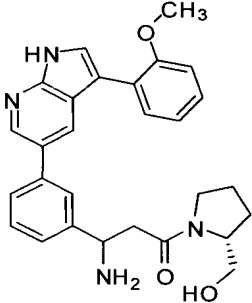
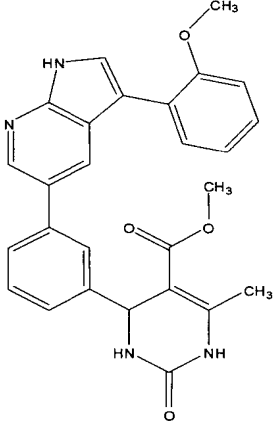
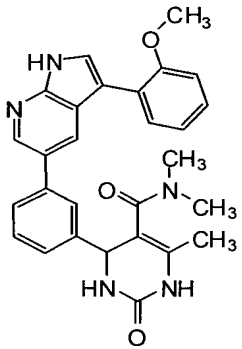
D < 1 µM

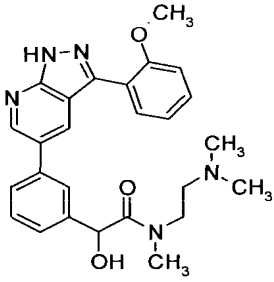
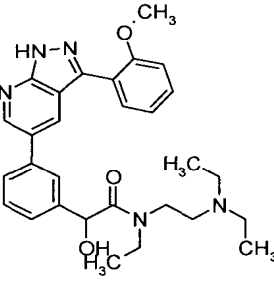
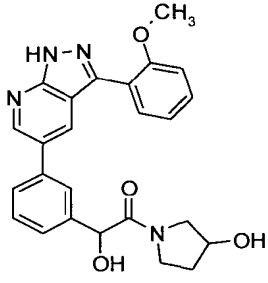
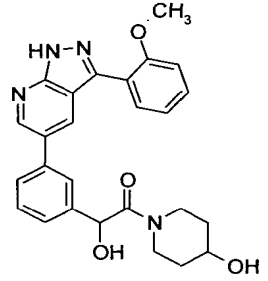
E > 1 µM

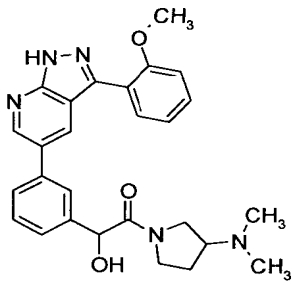
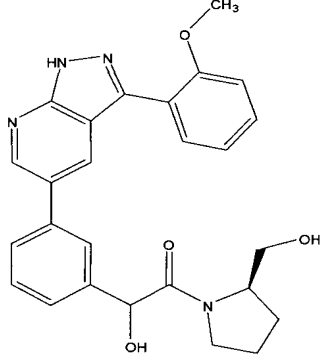
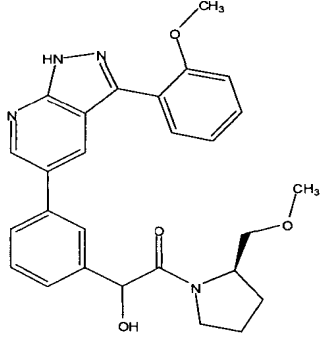
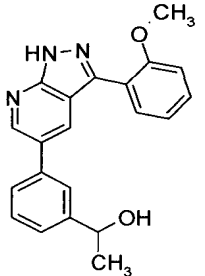
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ µM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	E	E
	A	D	D

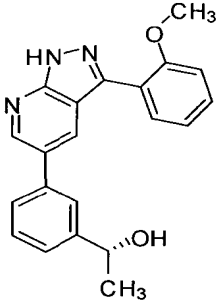
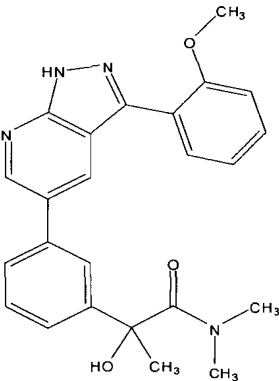
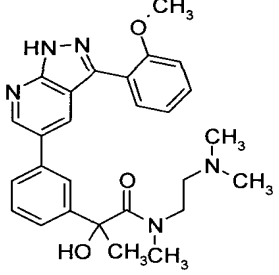
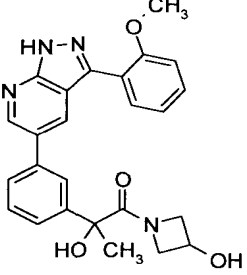
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	E
	B	E	E
	A	E	E
	A	D	E

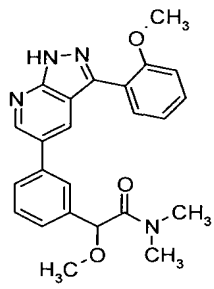
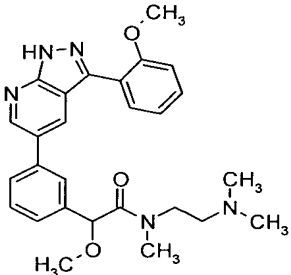
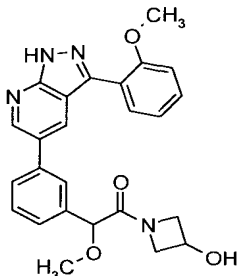
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	E	E
	A	E	E
	A	E	E
	A	E	E

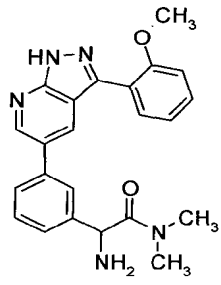
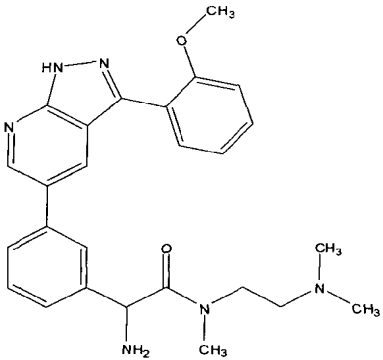
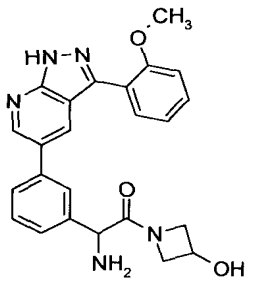
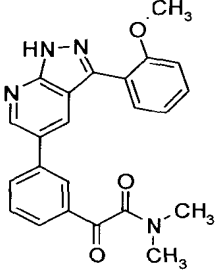
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	E	E
	A	E	E
	A	E	E

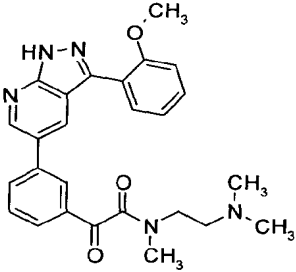
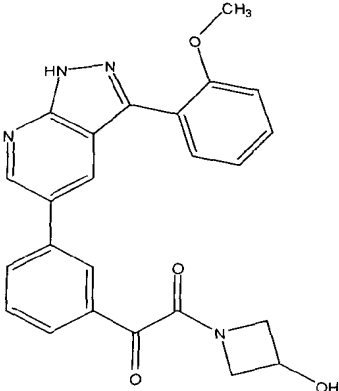
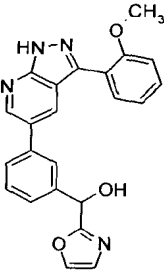
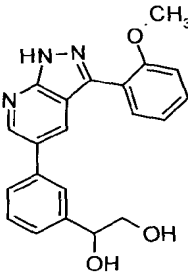
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	D	D
	A	E	E
	A	E	E

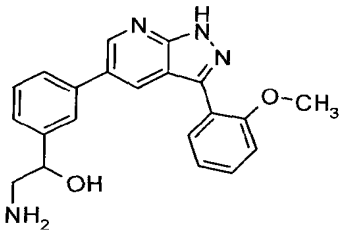
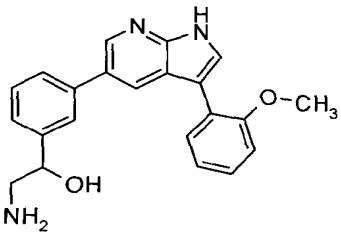
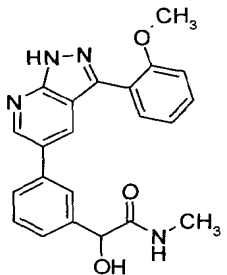
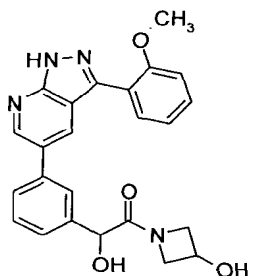
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	D	D
	A	D	E
	A	D	D

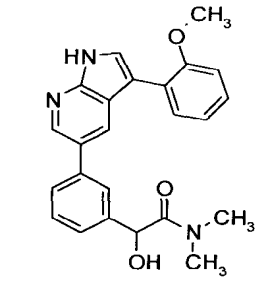
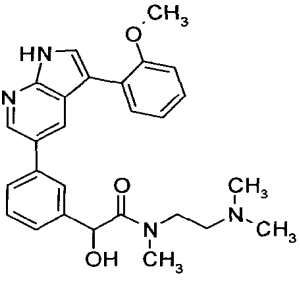
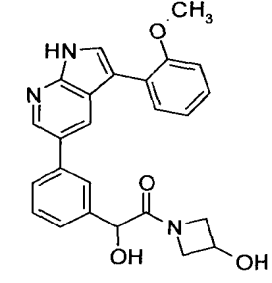
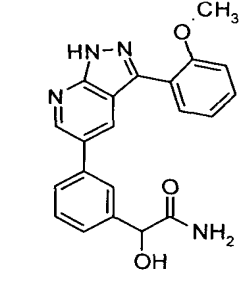
Estrutura	Abl T315I_OP IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	E	E
	A	E	E
	A	E	E

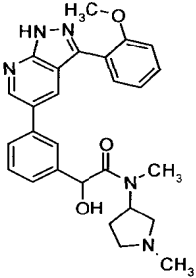
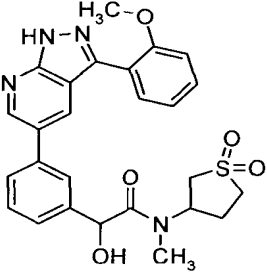
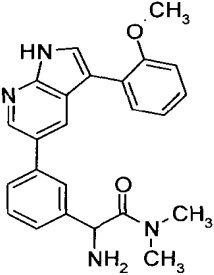
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
 <chem>COc1ccccc1C2=NN=C(C2)c3ccc(cc3)C(=O)C(OC)N(C)C</chem>	A	D	D
 <chem>COc1ccccc1C2=NN=C(C2)c3ccc(cc3)C(=O)C(OC)N(C)CCN(C)C</chem>	A	D	D
 <chem>COc1ccccc1C2=NN=C(C2)c3ccc(cc3)C(=O)C(OC)N1CCO1</chem>	A	ND	ND

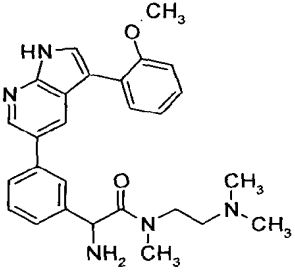
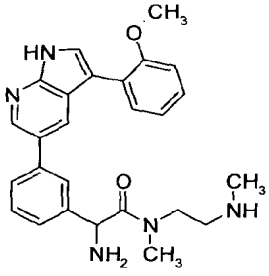
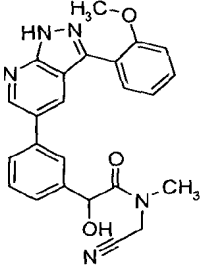
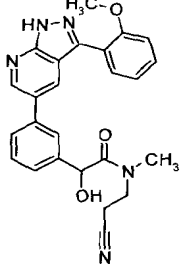
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
 <chem>CN(C)C(=O)Cc1ccc(cc1)-c2cc(C#Nn3cc(OC)cc3)cn2</chem>	A	D	D
 <chem>CN(C)CCN(C)C(=O)Cc1ccc(cc1)-c2cc(C#Nn3cc(OC)cc3)cn2</chem>	A	E	E
 <chem>CN(C)C(=O)Cc1ccc(cc1)-c2cc(C#Nn3cc(OC)cc3)cn2CO</chem>	A	E	E
 <chem>CN(C)C(=O)Cc1ccc(cc1)-c2cc(C#Nn3cc(OC)cc3)cn2</chem>	A	E	E

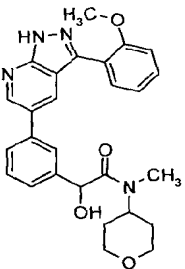
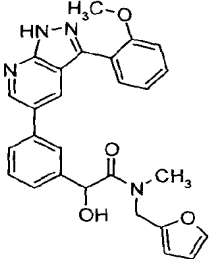
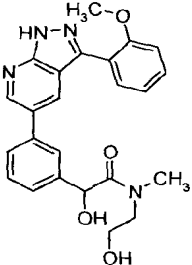
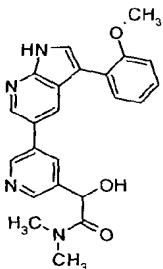
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	E	E
	A	D	E
	A	D	E

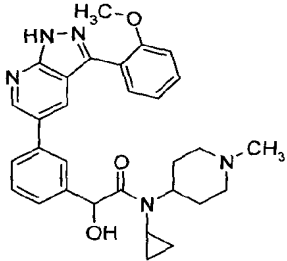
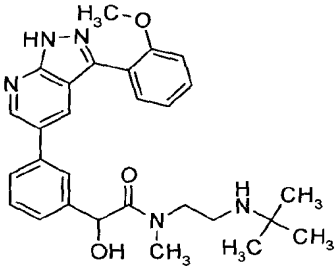
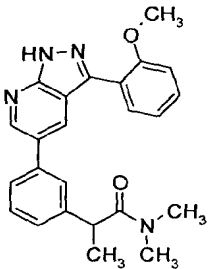
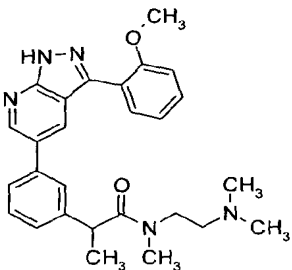
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	ND	ND
	A	E	E
	A	D	D
	A	E	E

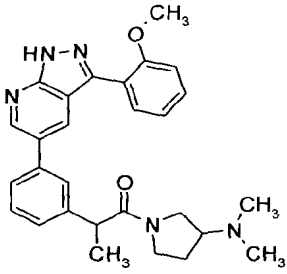
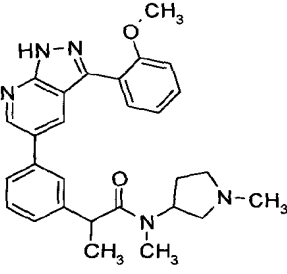
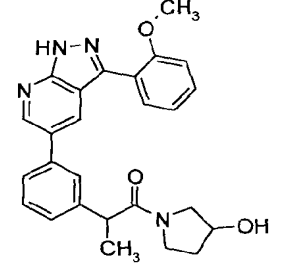
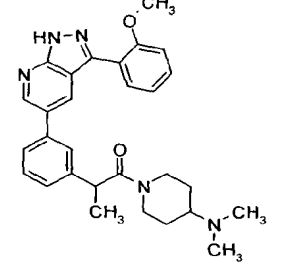
Estrutura	Abl T315I_OP IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	D	D
	A	D	E
	A	D	D

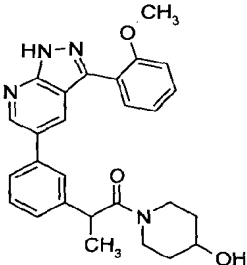
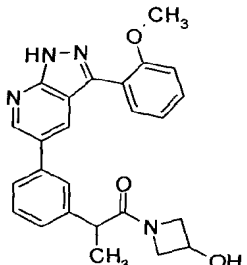
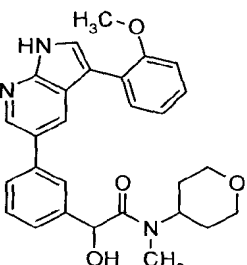
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ µM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	D	E
	A	D	D

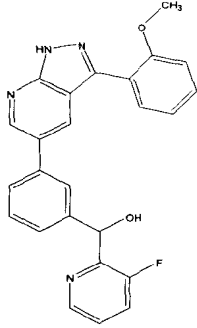
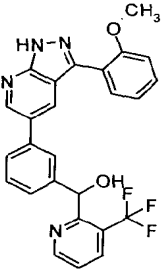
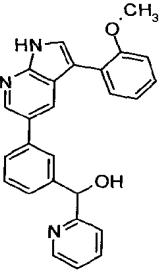
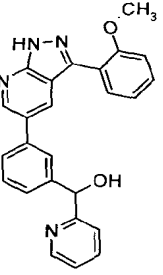
Estrutura	Abl T315I_OP IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
 <chem>CN(C)CCNC(=O)C(c1ccc(cc1)-c2ccn(c2)c3cc(OC)ccc3)C4=CC=CC=C4</chem>	A	E	E
 <chem>CN(C)CCNC(=O)C(c1ccc(cc1)-c2ccn(c2)c3cc(OC)ccc3)C4=CC=CC=C4</chem>	A	E	E
 <chem>CN(C)CCNC(=O)C(c1ccc(cc1)-c2ccn(c2)c3cc(OC)ccc3)C4=CC=CC=C4</chem>	A	D	E
 <chem>CN(C)CCNC(=O)C(c1ccc(cc1)-c2ccn(c2)c3cc(OC)ccc3)C4=CC=CC=C4</chem>	A	D	D

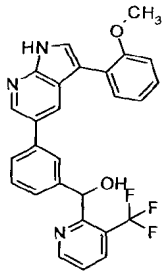
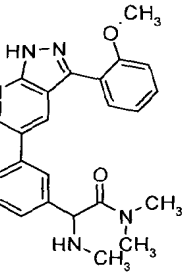
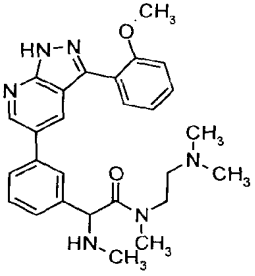
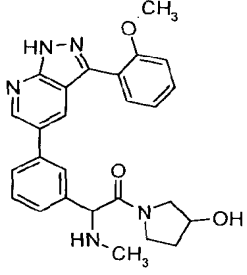
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	E	E
	A	D	D
	A	D	D

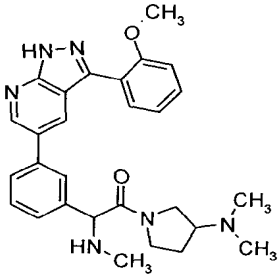
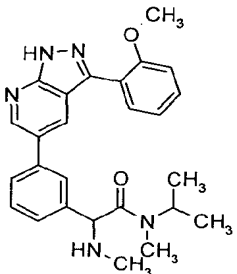
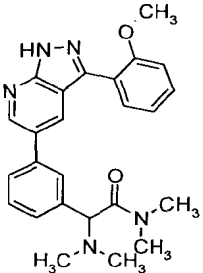
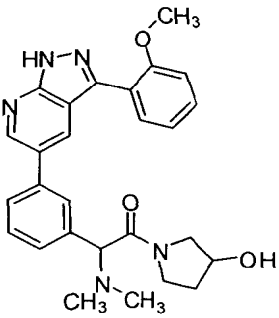
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	D	D
	A	E	E
	A	E	E

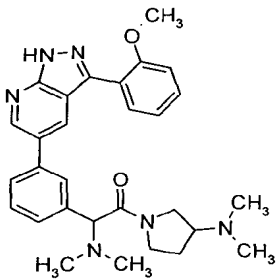
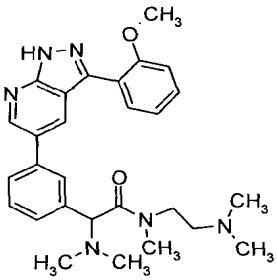
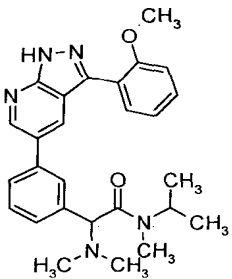
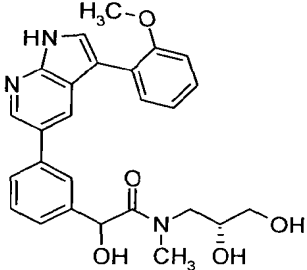
Estrutura	Abl T315I_OP IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	D	E
	A	E	E
	A	D	D

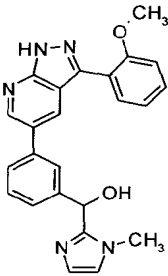
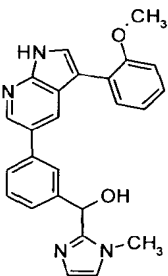
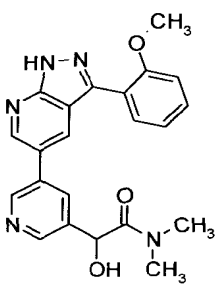
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	E
	A	E	E
	A	D	D

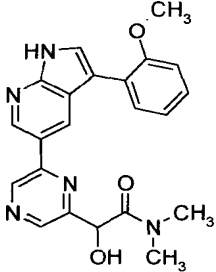
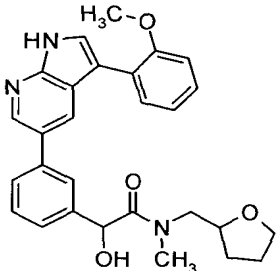
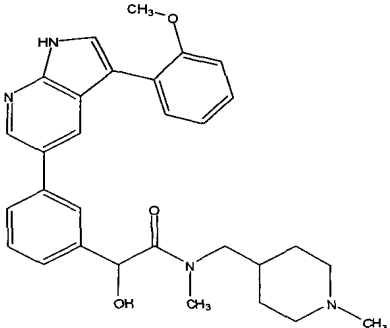
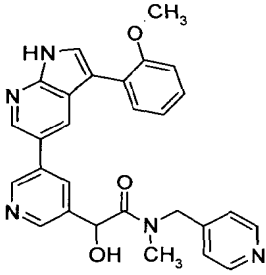
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	E	E
	A	D	D
	A	D	E

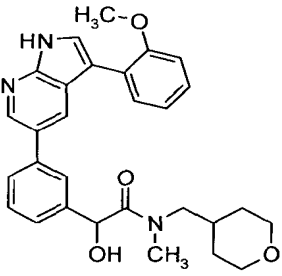
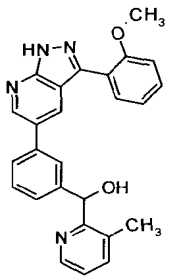
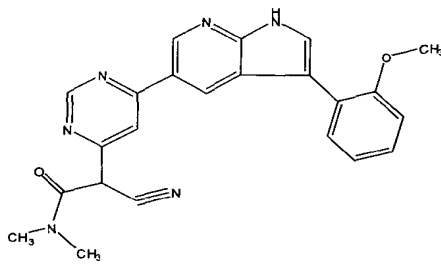
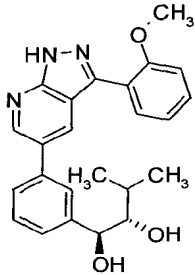
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	E	E
	A	E	E
	A	E	E
	A	ND	ND

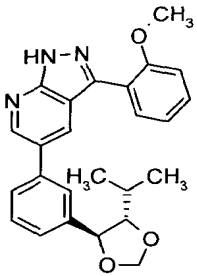
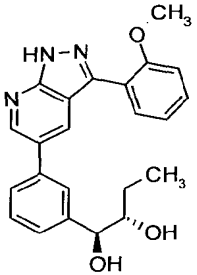
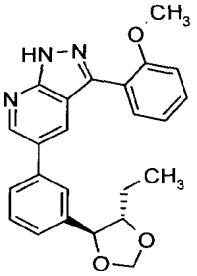
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	E	E
	A	E	E
	B	ND	ND
	B	ND	ND

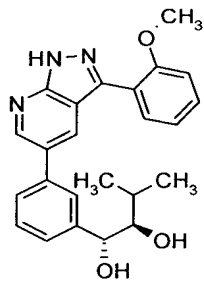
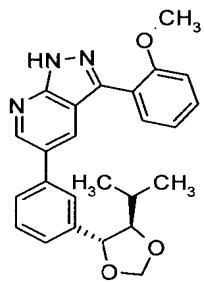
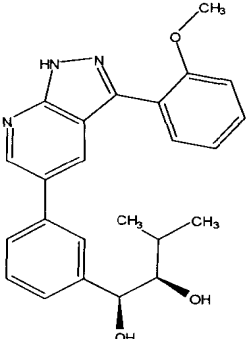
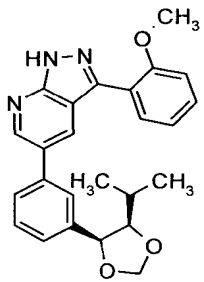
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	B	E	E
	B	E	E
	B	ND	ND
	A	D	D

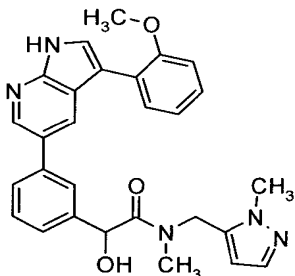
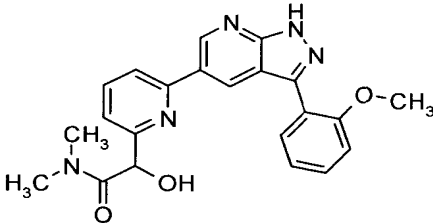
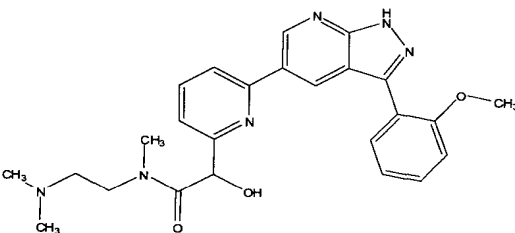
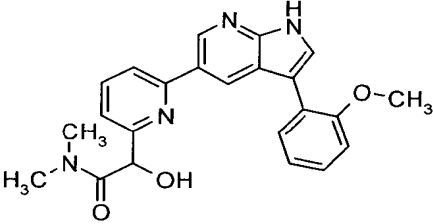
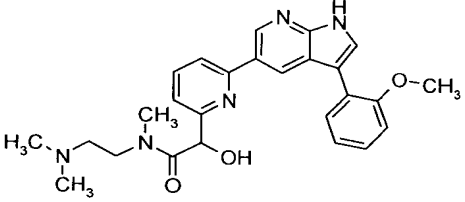
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	E
	A	D	D
	A	D	D

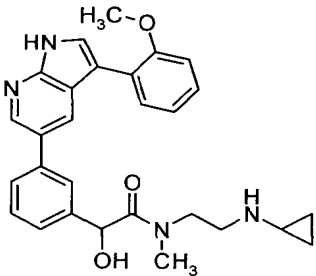
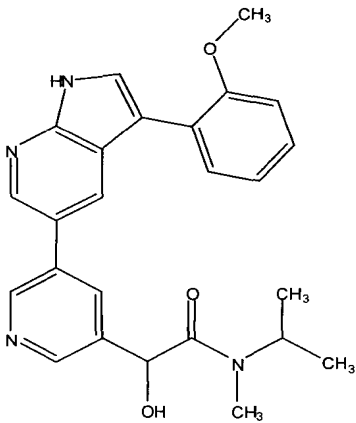
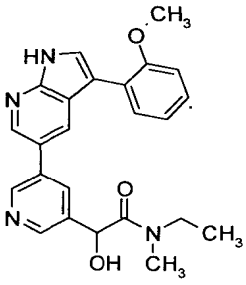
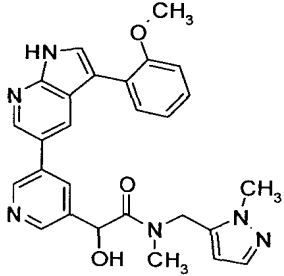
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	C	ND	ND
	A	D	D
	A	D	D
	A	E	E

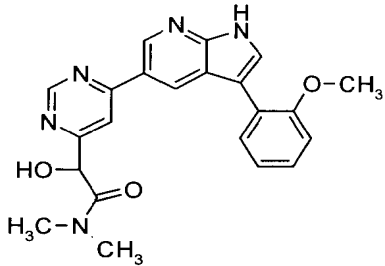
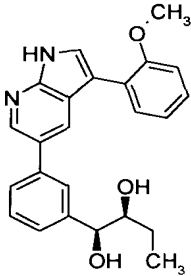
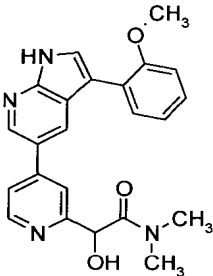
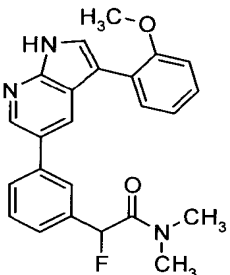
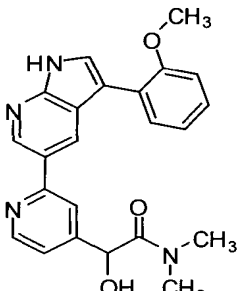
Estrutura	Abl T315I_OP IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	D	D
	C	E	E
	A	D	D

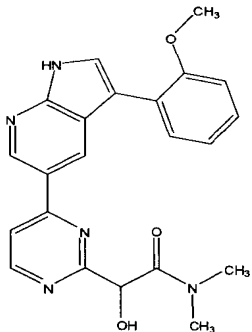
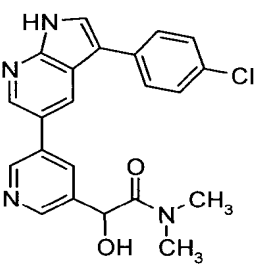
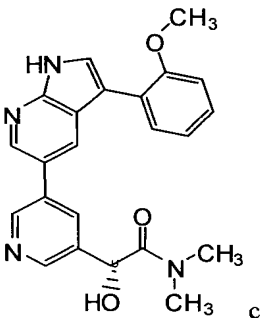
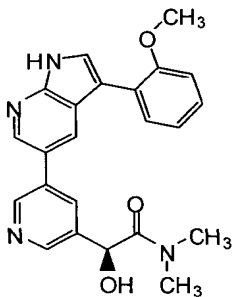
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	ND	ND
	A	D	D
	A	E	E

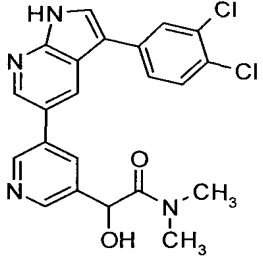
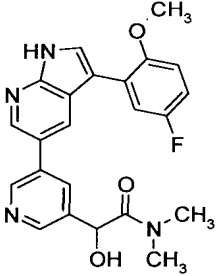
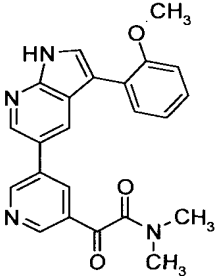
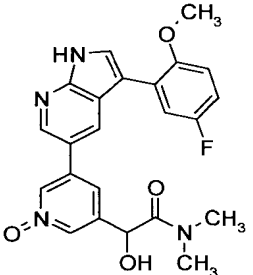
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	E	E
	A	D	D
	A	E	E

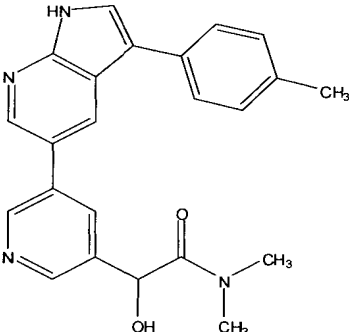
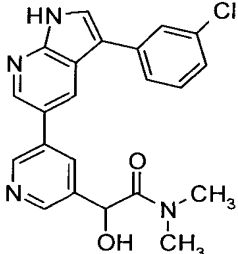
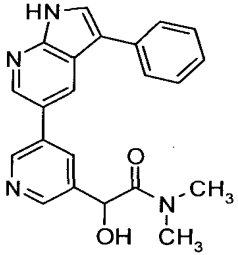
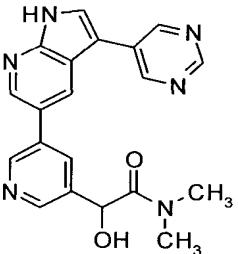
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	E	E
	A	E	E
	A	E	E
	A	E	E

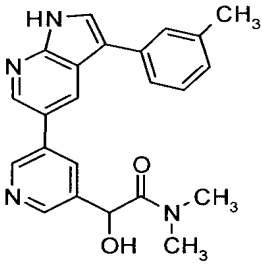
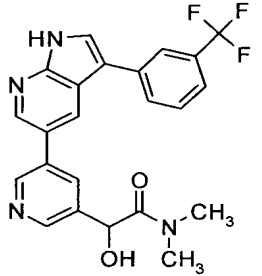
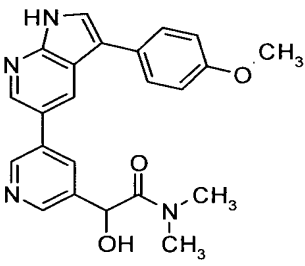
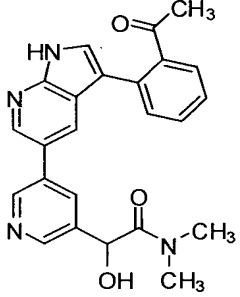
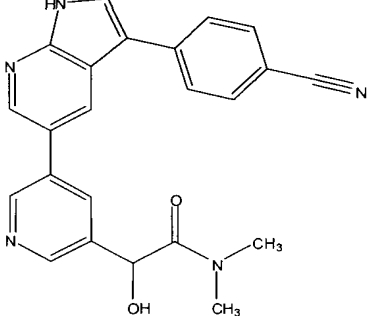
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	E	D
	A	D	D
	A	D	D

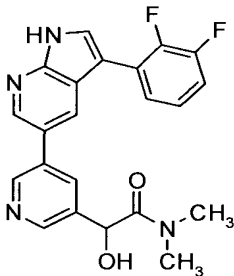
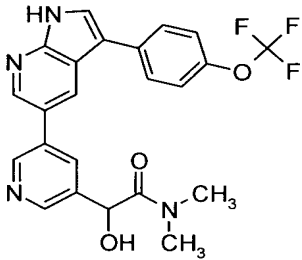
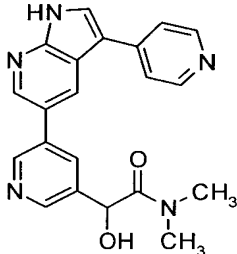
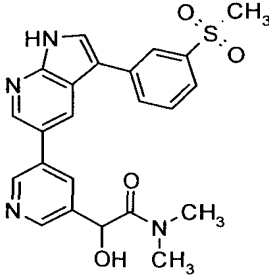
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	B	E	E
	A	D	D
	A	E	E
	A	E	E
	A	E	E

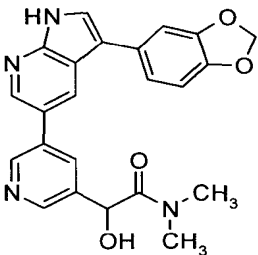
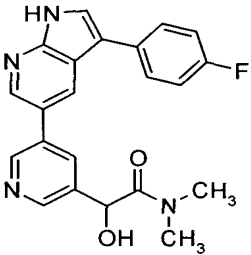
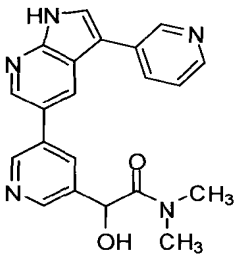
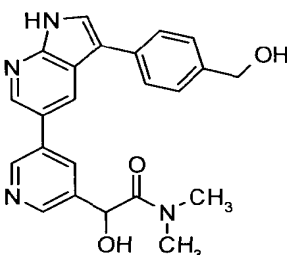
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	B	E	E
	A	D	E
	A	D	D
	A	D	D

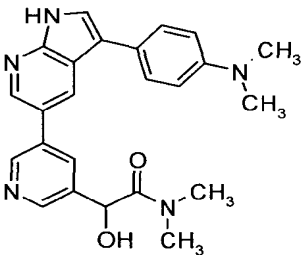
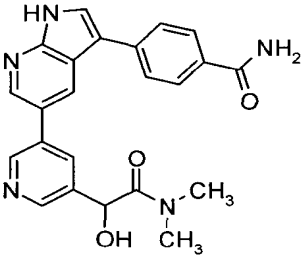
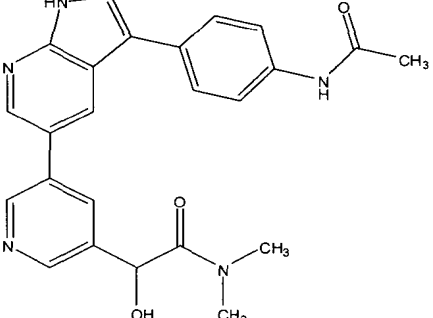
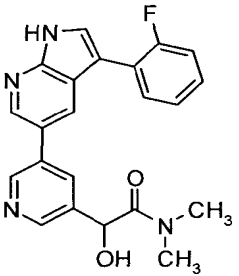
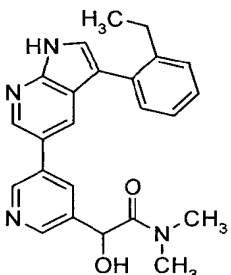
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	E	E
	A	D	D
	A	D	D
	A	E	E

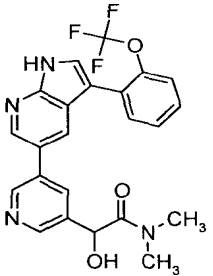
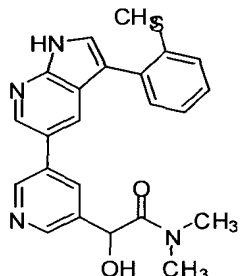
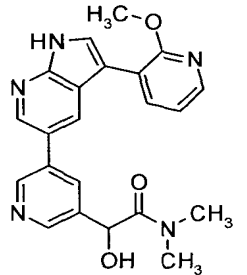
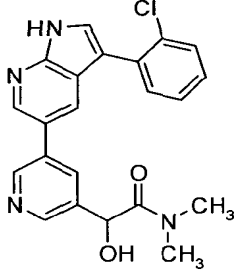
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	E	E
	A	D	D
	A	D	D
	C	E	E

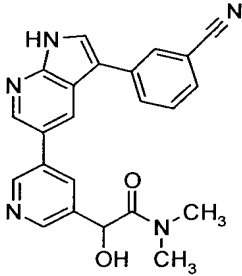
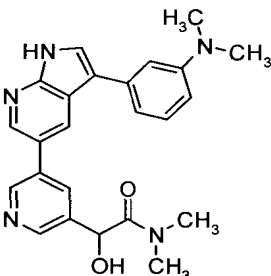
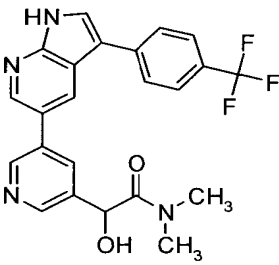
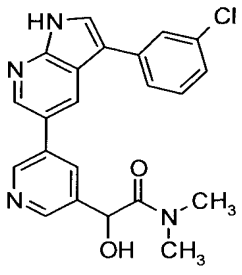
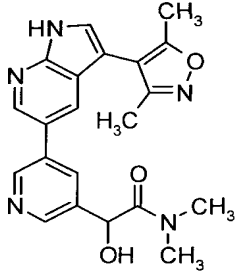
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	E	E
	A	E	E
	B	E	E
	B	E	E

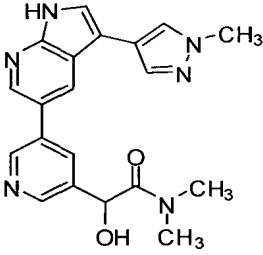
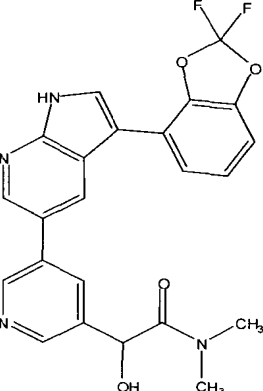
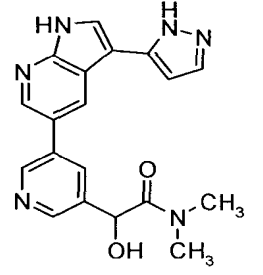
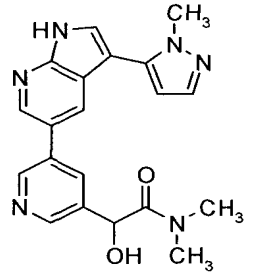
Estrutura	Abl T3151_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T3151 XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	B	E	E
	B	E	E
	C	E	E

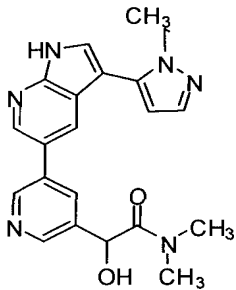
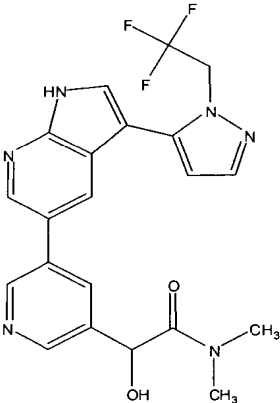
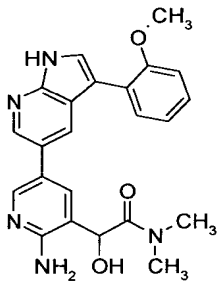
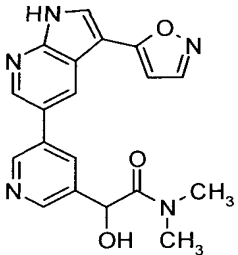
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	E
	A	E	E
	B	E	E
	A	E	E

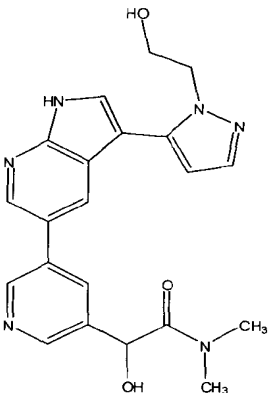
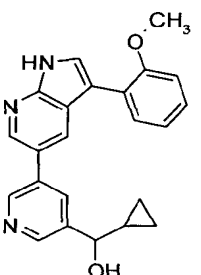
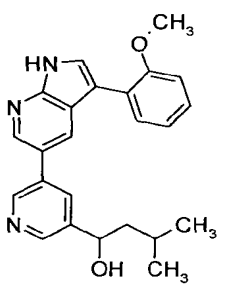
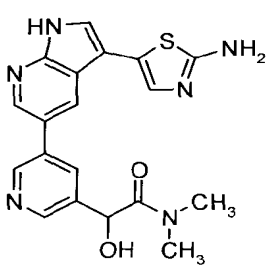
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	B	E	E
	A	E	E
	A	ND	E
	A	D	D
	A	D	D

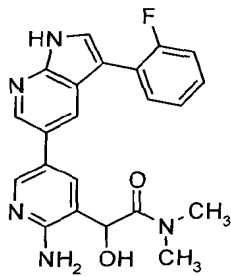
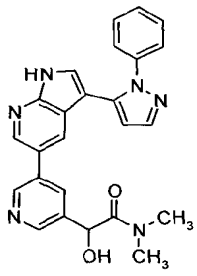
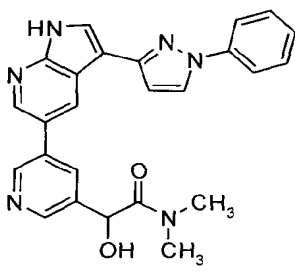
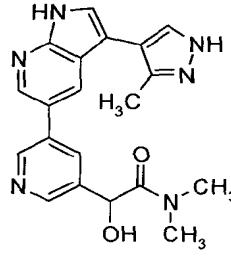
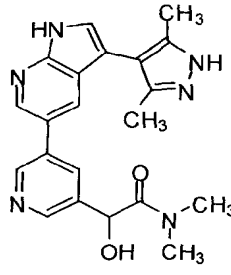
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	E
	A	D	D
	A	D	E
	A	D	D

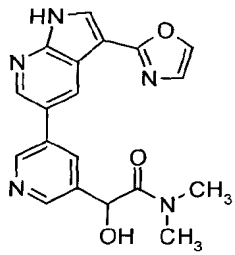
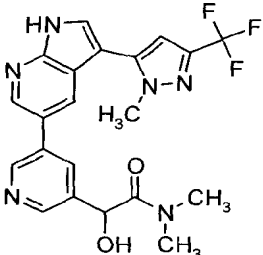
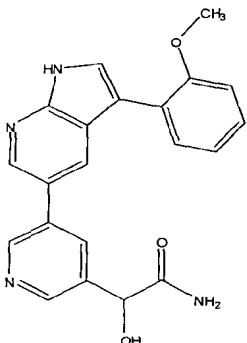
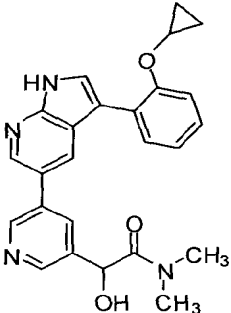
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ µM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
 <chem>CN(C)C(=O)C(O)c1ccncc1-c2cc(C#N)cc3c2[nH]c3</chem>	B	ND	ND
 <chem>CN(C)C(=O)C(O)c1ccncc1-c2cc(CN(C)C)cc3c2[nH]c3</chem>	A	D	E
 <chem>CN(C)C(=O)C(O)c1ccncc1-c2cc(C(F)(F)F)cc3c2[nH]c3</chem>	B	ND	ND
 <chem>CN(C)C(=O)C(O)c1ccncc1-c2cc(Cl)cc3c2[nH]c3</chem>	A	D	E
 <chem>CN(C)C(=O)C(O)c1ccncc1-c2cc(C3=CN=CC3=O)cc4c2[nH]c4</chem>	B	ND	ND

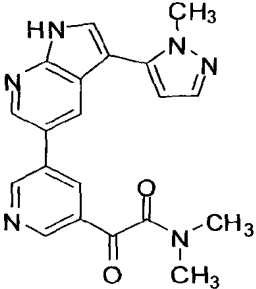
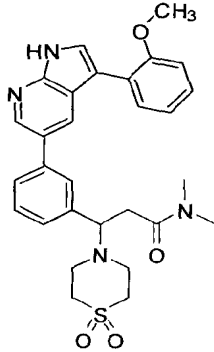
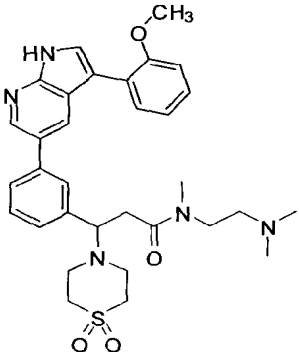
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	B	ND	ND
	A	D	E
	A	E	E
	B	E	E

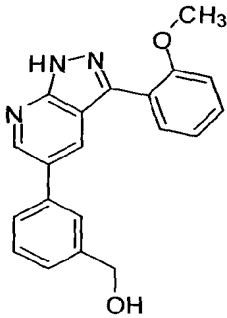
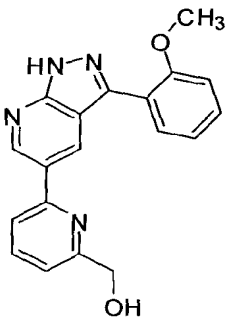
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	E	E
	C	E	E
	A	D	D
	A	E	E

Estrutura	Abl T315I_OP IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	B	E	E
	A	D	D
	A	D	D
	A	E	E

Estrutura	Abl T315I_OP IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	A	D	D
	A	D	E
	B	ND	ND
	A	E	E
	A	E	E

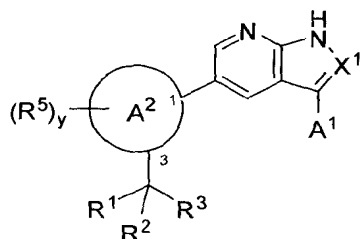
Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	B	ND	ND
	C	ND	ND
	A	E	E
	A	D	D

Estrutura	Abl T315I_OP IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
	C	ND	ND
	C	ND	ND
	C	ND	ND

Estrutura	Abl T315I_0P IC ₅₀ μM	ABL1 tipo selvagem XTT [Ba/F3] IC ₅₀	ABL1 T315I XTT [Ba/F3] IC ₅₀
 <chem>COc1ccc(cc1)/N1=NC2=CC=C(C=C2C1)C3=CC=C(C=C3)CO</chem>	C	D	D
 <chem>COc1ccc(cc1)/N1=NC2=CC=C(C=C2C1)C3=CC=NC=C3CO</chem>	A	D	E

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é de Fórmula (A), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Fórmula (A),

5 sendo que

A¹ é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

A² é um arila, ou grupo heteroarila;

10 X¹ é CR⁴ ou N; sendo que

R⁴ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

R¹ é hidrogênio, alquila inferior ou heteroalquila inferior;

15 R² é hidrogênio, alquila inferior, halogênio, hidróxi, -OR⁸, ciano, nitro, haloalquila, -NR⁶R⁷;

20 R³ é hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heteroarilalquila substituído ou não-substituído, -COOH, -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CH₂CONR⁹R¹⁰ ou -OR⁸; ou

25 R² e R³ em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou um

cicloalquila substituído ou não-substituído; cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-C(=Z)R^{14}$, ou $-S(O)_nR^{15}$, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

5 y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou $N(R^{16})$;

R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila- $NR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, aquila-
10 $CONR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído,

15 (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído, ou

um ou mais de R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar
20 heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^8 e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-
25 substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo;

R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-

substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

5 R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2,
10 então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente
15 hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído,
20 (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e sendo que qualquer um dos grupos listados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos,

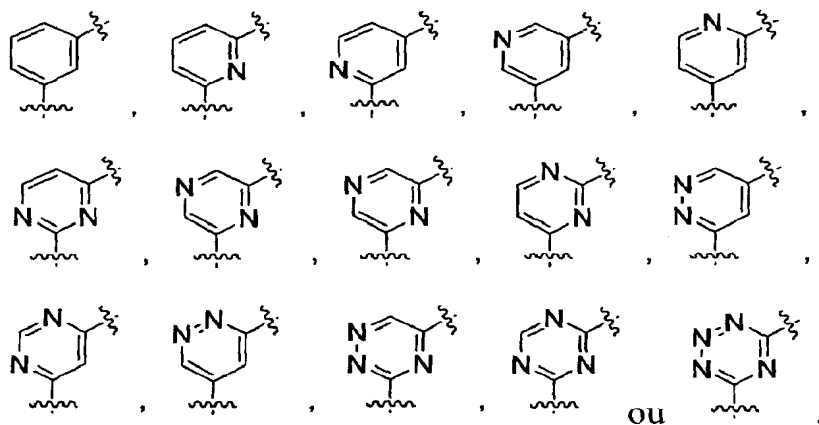
sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila. aminomono-haloalquila,

aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila com a condição de que quando R^1 e R^2 são ambos hidrogênio, R^3 não seja hidrogênio, NR^9R^{10} , $CONR^9R^{10}$, ou $CHNH_2CONR^9R^{10}$ e com a condição de que quando R^1 e R^3 são ambos hidrogênio, R^2 não seja NR^6R^7 .

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A^2 é arila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila com 6 membros substituído ou não-substituído.

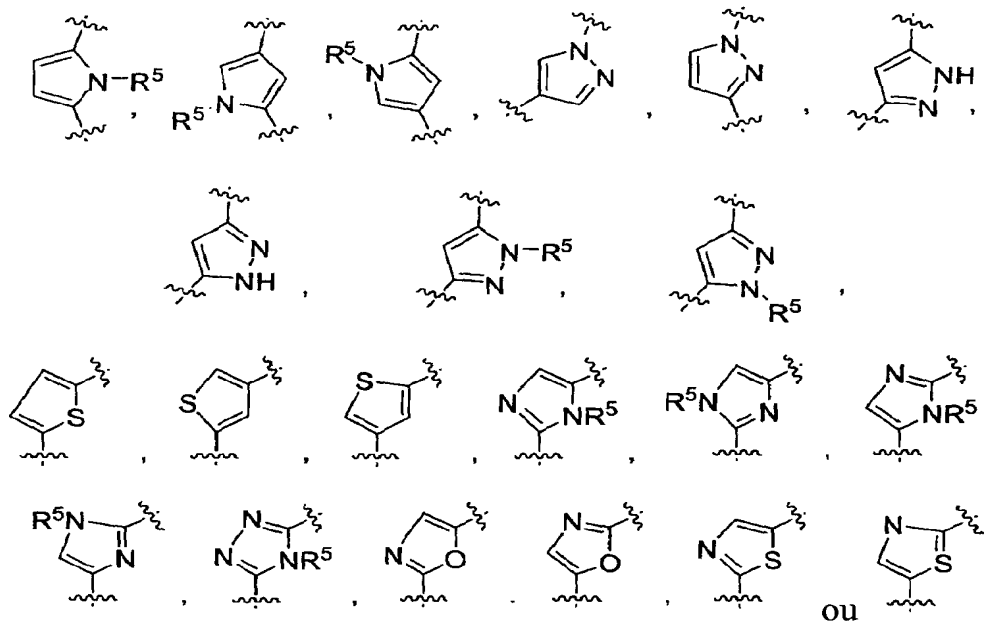
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que A^2 é fenila substituído ou não-substituído, piridinila substituído ou não-substituído, N-óxido de piridinila substituído ou não-substituído, ou pirimidinila substituído ou não-substituído.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A^2 tem a fórmula:



sendo que qualquer um dos grupos acima são, cada um, independentemente, opcionalmente substituídos por de 1 a 4 grupos R^5 .

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A^2 tem a fórmula:



sendo que qualquer um dos grupos acima são, cada um, independentemente, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos R^5 .

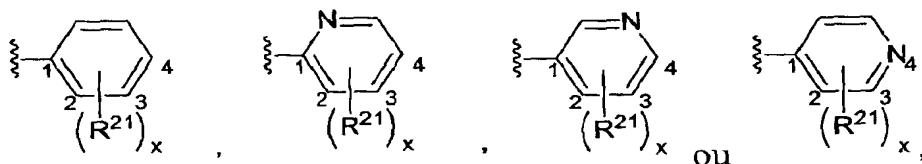
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A^1 é arila com 6 membros substituído ou não-substituído, heteroarila com 5 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila com 6 membros substituído ou não-substituído.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que A^1 é substituído por um ou mais dentre halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, $-NR^{11}R^{12}$, $-N(R^{11})COR^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(=Z)R^W$, $-S(O)_nR^{15}$, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, ou combinação dos mesmos.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que A^1 é fenila substituído ou não-substituído, piridinila substituído ou não-substituído, N-óxido de piridinila substituído ou não-substituído, pirimidinila substituído ou não-substituído, benzodioxolila substituído ou

não-substituído, benzimidazolila substituído ou não-substituído, ou indolila substituído ou não-substituído.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A^1 é:



5

sendo que

x é um número inteiro de 1 a 5; e

R^{21} é independentemente halogênio, ciano, nitro, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-C(=Z)R^{14}$, $-S(O)_nR^{15}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou dois grupos R^{21} adjacentes em conjunto com os átomos de carbono a que estão ligados são combinados para formar um anel substituído ou não-substituído.

15

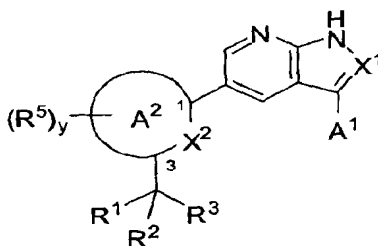
10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio ou metila.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidróxi ou metóxi.

20

12. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R^3 é $-CH_2CONR^9R^{10}$ ou $-CONR^9R^{10}$.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a fórmula:



sendo que

X^2 é $-C(R^5)=$, $-CH=$, $-N=$, $-NR^5-$, $-NH-$, $-O-$, ou $-S-$.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado
pelo fato de que

5 A^1 é 2-metoxifenila;

X^1 é CR^4 ; e

A^2 é fenila.

15. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado
pelo fato de que

10 A^1 é 2-metoxifenila;

X^1 é CR^4 ; e

A é piridinila.

16. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado
pelo fato de que

15 A^1 é 2-metoxifenila;

X^1 é N; e

A^2 é fenila.

17. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado
pelo fato de que

20 A^1 é 2-metoxifenila;

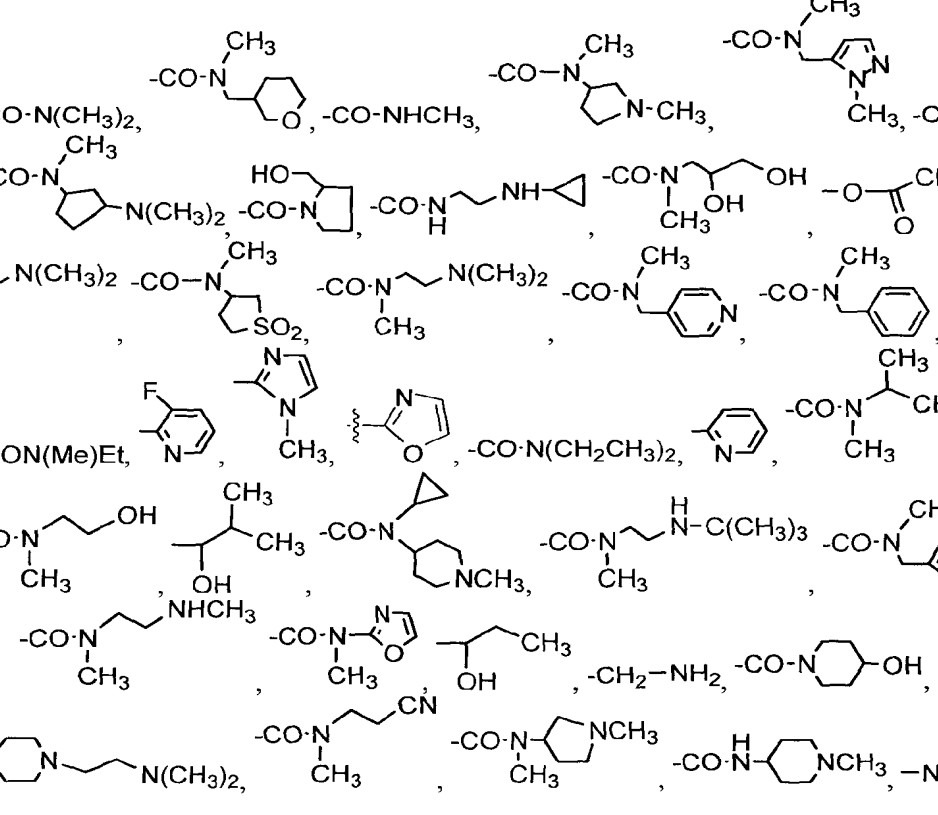
X^1 é N; e

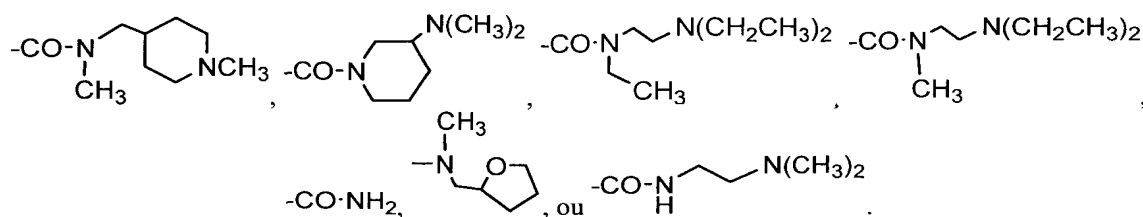
A^2 é piridinila.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo fato de que apresenta a fórmula:

20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

R¹ é hidrogênio;

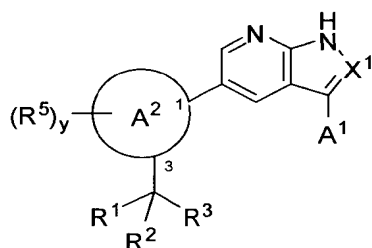
R^3 is 



21. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que R¹ é hidrogênio;

R² é hidróxi; e R³ é -CONR⁹R¹⁰.

22. Composto, caracterizado pelo fato de que é de Fórmula (B), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Fórmula (B),

sendo que

A¹ é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído; A² é um grupo arila ou heteroarila;

X¹ é CR⁴ ou N; sendo que

R⁴ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

R¹ é hidrogênio, alquila inferior ou heteroalquila inferior;

R² é alquila inferior, halogênio, hidróxi, -OR⁸, ciano, nitro, haloalquila, -NR⁶R⁷;

R³ é alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído,

(heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heteroarilalquila substituído ou não-substituído, $-\text{COOH}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ou $-\text{OR}^8$; ou

5 R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou um cicloalquila substituído ou não-substituído; ou cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{Z})\text{R}^{14}$, ou
10 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{15}$, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou $\text{N}(\text{R}^{16})$;

R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou
15 não-substituído, alquila- $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ substituído ou não-substituído, alquila- $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou
20 não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído, ou

um ou mais de R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar
25 heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^8 e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-

substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo;

5 R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

10 R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

15 R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

20 R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, 25 (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} ou R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, conjugados com

o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila

substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e sendo que qualquer um dos grupos listados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é
 5 selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado
 10 pelo fato de que

A^1 é 2-metoxifenila;

X^1 é CR^4 ; e

A^2 é fenila.

24. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado
 15 pelo fato de que

A^1 é 2-metoxifenila;

X^1 é CR^4 ; e

A^2 é piridinila.

25. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado
 20 pelo fato de que

A^1 é 2-metoxifenila;

X^1 é N; e

A^2 é fenila.

26. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado
 25 pelo fato de que

A^1 é 2-metoxifenila;

X^1 é N; e

A^2 é piridinila.

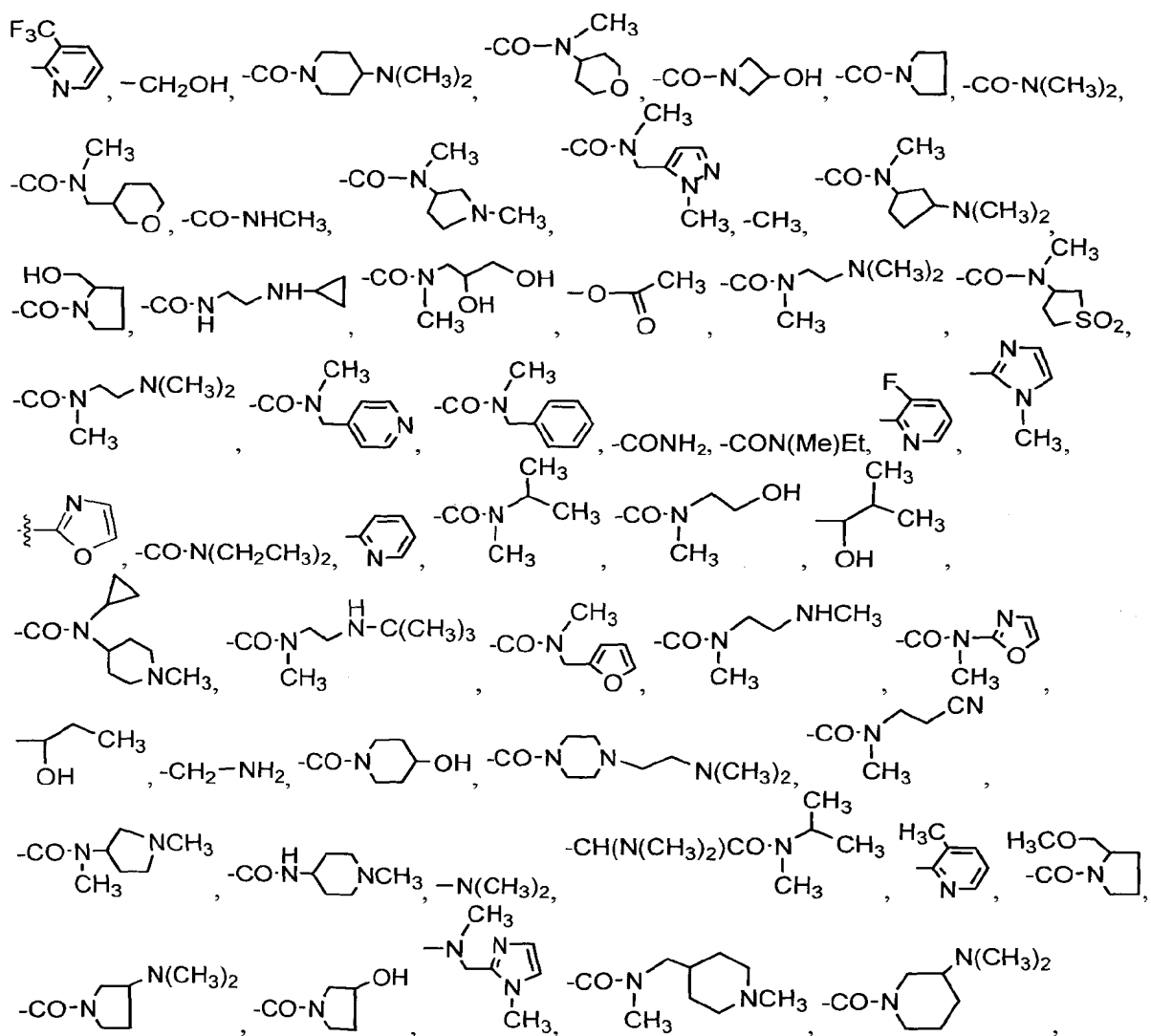
27. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado

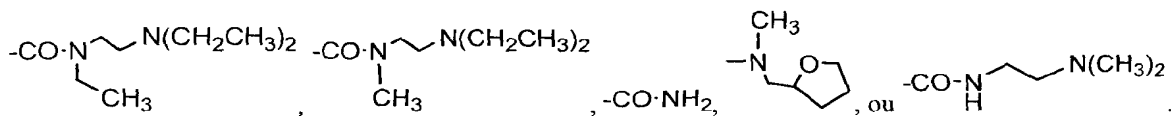
pelo fato de que R^1 é hidrogênio;

R^2 é -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₃, -F, -CN, -CF₃, -OCH₃, tiomorfolinila sulfona, ou piperazinila; e R^3 é alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, -COOH, -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CH₂CONR⁹R¹⁰ ou -OR⁸.

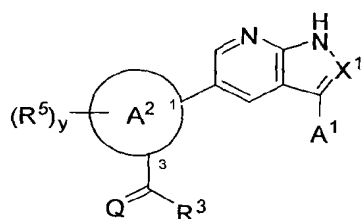
28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

10 22, caracterizado pelo fato de que R^3 é





29. Composto, caracterizado pelo fato de que é de Fórmula (C), ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Fórmula (C),

sendo que

5 A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

X^1 é CR^4 ou N; sendo que

10 R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

Q é O;

R^3 é heteroarila ligado a C substituído ou não-substituído, heterocicloalquila ligado a C substituído ou não-substituído, arila substituído
15 ou não-substituído, heteroarila ligado a C substituído ou não-substituído, $-COOR^8$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CH_2CONR^9R^{10}$;

cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-C(=Z)R^{14}$, ou $-S(O)_nR^{15}$, sendo
20 que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou $N(R^{16})$;

R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente

hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila-NR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, alquila-CONR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um ou mais de R⁹ e R¹⁰, e R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R⁸ e R¹³ são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um par de R¹³, tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo;

R¹⁴ é independentemente -OR¹³, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R¹⁵ é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R¹⁵ é opcionalmente -NR¹⁹R²⁰ ou -OR¹³;

R¹⁶ é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou

não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

5 R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} ou R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, conjugados com o nitrogênio a que estão ligados, para
10 formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e

sendo que qualquer um dos grupos listados para R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é
15 selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila.

20 30. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que

A^1 é 2-metoxifenila;

X^1 é CR^4 ; e

A^2 é fenila.

25 31. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que

A^1 é 2-metoxifenila;

X^1 é CR^4 ; e

A^2 é piridinila.

32. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado

pelo fato de que A^1 é 2-metoxifenila;

$$X^1 \in \mathbb{N}; e$$

A^2 é fenila.

33. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado

5 pelo fato de que

A¹ é 2-metoxifenila;

$$X^1 \in \mathbb{N}; e$$

A² é piridinila.

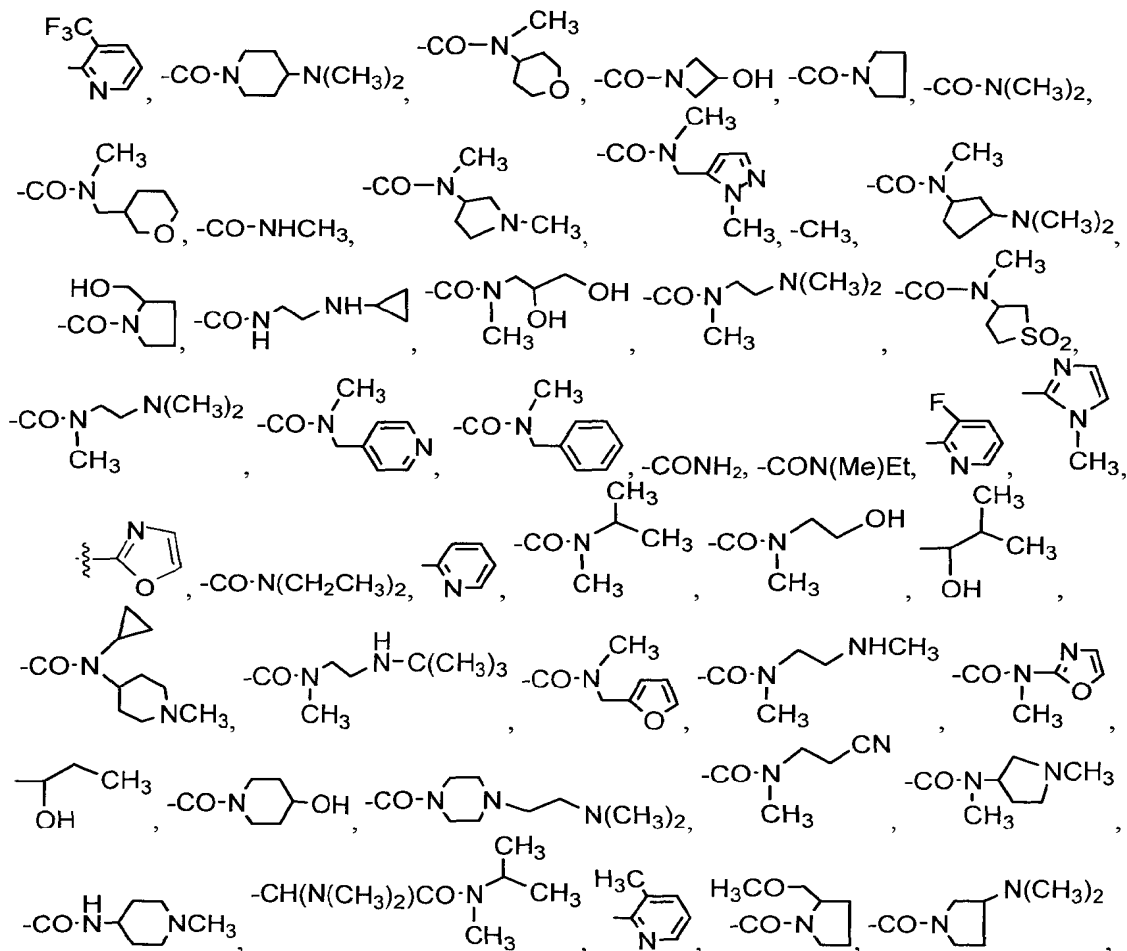
34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

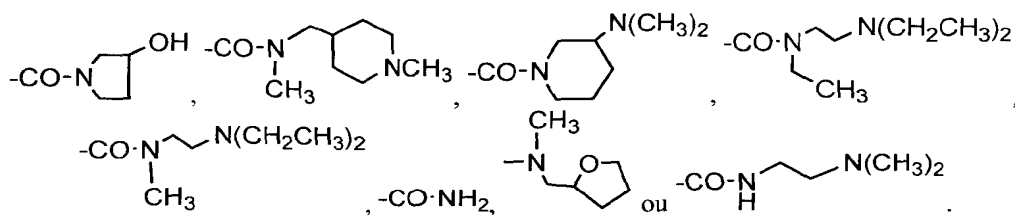
10 29, caracterizado pelo fato de que

$$R^3 \text{ é } -CH_2NR^9R^{10}, -CONR^9R^{10}, -CH_2CONR^9R^{10}.$$

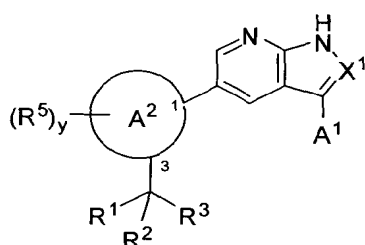
35. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

29 caracterizado pelo fato de que $\mathbb{R}^3$ é





36. Método para modular a atividade de uma proteína quinase, caracterizado pelo fato de que compreende contactar a proteína quinase com um composto de Fórmula (A) ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Fórmula (A), em que

A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

X^1 é CR^4 ou N; sendo que

R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

R^1 é hidrogênio, alquila inferior ou heteroalquila inferior;

R^2 é hidrogênio, alquila inferior, halogênio, hidróxi, $-OR^8$, ciano, nitro, haloalquila, $-NR^6R^7$;

R^3 é hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído,

heteroarilalquila substituído ou não-substituído, $-\text{COOH}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ou $-\text{OR}^8$; ou

R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou um
 5 cicloalquila substituído ou não-substituído; cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{Z})\text{R}^{14}$, ou $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{15}$, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

10 Z é independentemente O, S ou $\text{N}(\text{R}^{16})$;

R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila- $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ substituído ou não-substituído, aquila- $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-
 15 substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou
 20 não-substituído, ou um ou mais de R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^8 e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila
 25 substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam

um heterociclo;

R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

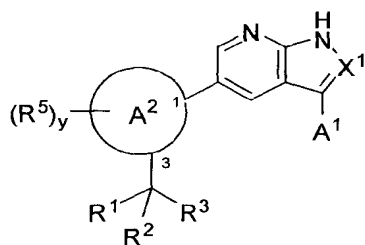
R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e

sendo que qualquer um dos grupos listados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} ,

R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila

com a condição de que quando R^1 e R^2 são ambos hidrogênio, R^3 não seja hidrogênio, NR^9R^{10} , $CONR^9R^{10}$, ou $CHNH_2CONR^9R^{10}$; e

com a condição de que quando R^1 e R^3 são ambos hidrogênio, R^2 não seja NR^6R^7 , ou com um composto de Fórmula (B) ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo:



Fórmula (B),

sendo que

A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

X^1 é CR^4 ou N; sendo que

R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

R^1 é hidrogênio, alquila inferior ou heteroalquila inferior;

R^2 é alquila inferior, halogênio, hidróxi, $-OR^8$, ciano, nitro, haloalquila, $-NR^6R^7$;

R^3 é alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-

substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heteroarilalquila substituído ou não-substituído, -COOH, -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CH₂CONR⁹R¹⁰ ou -OR⁸; ou

R² e R³ em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou um cicloalquila substituído ou não-substituído; ou cada R⁵ é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -OR¹³, -C(=Z)R¹⁴, ou -S(O)_nR¹⁵, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou N(R¹⁶);

R⁶ e R⁷, R⁹ e R¹⁰, e R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila-NR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, alquila-CONR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído, ou

um ou mais de R⁶ e R⁷, R⁹ e R¹⁰, e R¹¹ e R¹² são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R⁸ e R¹³ são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído,

heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que
5 estão ligados, formam um heterociclo;

R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;
10

R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;
15

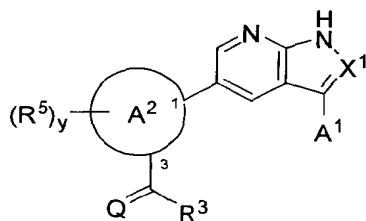
R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente
20 hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} ou R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar
25

heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e

sendo que qualquer um dos grupos listados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, cada grupo selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila.

ou com um composto de Fórmula (C) ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Fórmula (C),

sendo que

A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

X^1 é CR^4 ou N; sendo que

R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

Q é O;

R^3 é heteroarila ligado a C substituído ou não-substituído, heterocicloalquila ligado a C substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila ligado a C substituído ou não-substituído, -COOR⁸, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CH₂CONR⁹R¹⁰;

cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-C(=Z)R^{14}$, ou $-S(O)_nR^{15}$, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

5 y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou $N(R^{16})$;

R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila- $NR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, aquila-
10 $CONR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão
15 ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^8 e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-
20 substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo;

R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-
25 substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-

substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} ou R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e

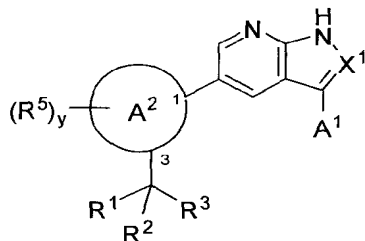
sendo que qualquer um dos grupos listados para R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila.

37. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a proteína quinase é Abelson tirosina quinase, receptor RON tirosina quinase, receptor Met tirosina quinase, tirosina quinase-3 similar a Fms, Aurora quinases, quinase-4 ativada com p21 ou quinase-1 dependente de 3-fosfoinositida.

38. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a proteína quinase é uma Bcr-Abl quinase apresentando uma ou mais mutações selecionadas do grupo que consiste de M244V, L248V, G250E, G250A, Q252H, Q252R, Y253F, Y253H, E255K, E255V, D276G, F311L, T315I, T315N, T315A, F317V, F317L, M343T, M351T, E355G, F359A, F359V, V379I, F382L, L387M, H396P, H396R, S417Y, E459K e F486S.

39. Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a proteína quinase apresenta uma mutação T315I.

40. Método para tratar uma doença sendo câncer, alergia, asma, inflamação, doenças obstrutivas das vias aéreas, doenças autoimunes, doença metabólica, infecção, doença do SNC, tumor cerebral, obesidade, asma, distúrbio hematológica, doença neural degenerativa, doença cardiovascular, ou doença associada com angiogênese, neovascularização, ou vasculogênese em um indivíduo que necessita de referido tratamento, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (A) ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Fórmula (A), em que

A¹ é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

A² é um arila, ou grupo heteroarila;

X¹ é CR⁴ ou N; sendo que

R⁴ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila

substituído ou não-substituído;

R^1 é hidrogênio, alquila inferior ou heteroalquila inferior;

R^2 é hidrogênio, alquila inferior, halogênio, hidróxi, $-OR^8$, ciano, nitro, haloalquila, $-NR^6R^7$;

5 R^3 é hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, heteroarilalquila substituído ou não-substituído, $-COOH$, $-NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CH_2CONR^9R^{10}$ ou $-OR^8$; ou

10 R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou um cicloalquila substituído ou não-substituído;

cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-C(=Z)R^{14}$, ou $-S(O)_nR^{15}$, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2; y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

20 Z é independentemente O, S ou $N(R^{16})$;

R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila- $-NR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, aquila- $-CONR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou

não-substituído, ou

um ou mais de R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^8 e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo;

R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila

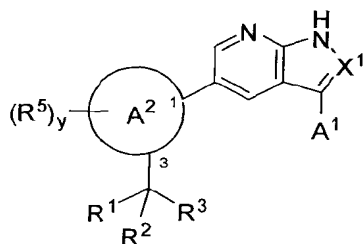
substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e

sendo que qualquer um dos grupos listados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila

com a condição de que quando R^1 e R^2 são ambos hidrogênio, R^3 não seja hidrogênio, NR^9R^{10} , $CONR^9R^{10}$, ou $CHNH_2CONR^9R^{10}$; e

com a condição de que quando R^1 e R^3 são ambos hidrogênio, R^2 não seja NR^6R^7 ,

ou com um composto de Fórmula (B) ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo:



Fórmula (B),

A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou

heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

X^1 é CR^4 ou N; sendo que

R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila

5 substituído ou não-substituído;

R^1 é hidrogênio, alquila inferior ou heteroalquila inferior;

R^2 é alquila inferior, halogênio, hidróxi, $-OR^8$, ciano, nitro, haloalquila, $-NR^6R^7$;

R^3 é alquila substituído ou não-substituído, heteroarila
 10 substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído,
 15 heteroarilalquila substituído ou não-substituído, $-COOH$, $-NR^9R^{10}$, $-CH_2NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CH_2CONR^9R^{10}$ ou $-OR^8$; ou

R^2 e R^3 em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou um cicloalquila substituído ou não-substituído; ou

20 cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-substituído, $-NR^{11}R^{12}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-OR^{13}$, $-C(=Z)R^{14}$, ou $-S(O)_nR^{15}$, sendo que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

25 Z é independentemente O, S ou $N(R^{16})$;

R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila- $-NR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, aquila- $-CONR^{17}R^{18}$ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-

substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído, ou um ou mais de R^6 e R^7 , R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

10 R^8 e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

15 um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo;

R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

20 R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

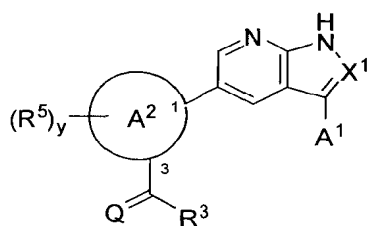
R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila

substituído ou não-substituído;

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, (cicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, (heterocicloalquil)alquila substituído ou não-substituído, arilalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarilalquila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} ou R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e

sendo que qualquer um dos grupos listados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomono alquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila,

ou com um composto de Fórmula (C) ou um enantiômero, diastereômero, racemato, tautômero ou sal, solvato, hidrato, polimorfo ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Fórmula (C),

sendo que

A^1 é arila substituído ou não-substituído, heteroarila

substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, ou heterocicloalquila substituído ou não-substituído;

A^2 é um grupo arila ou heteroarila;

X^1 é CR^4 ou N; sendo que

5 R^4 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, haloalquila, ou alquila substituído ou não-substituído;

Q é O;

R^3 é heteroarila ligado a C substituído ou não-substituído, heterocicloalquila ligado a C substituído ou não-substituído, arila substituído
10 ou não-substituído, heteroarila ligado a C substituído ou não-substituído, -
COOR⁸, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CH₂CONR⁹R¹⁰;

cada R^5 é independentemente halogênio, ciano, nitro, haloalquila substituído ou não-substituído, alquila substituído ou não-
substituído, -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -OR¹³, -C(=Z)R¹⁴, ou -S(O)_nR¹⁵, sendo
15 que n é independentemente um número inteiro de 0 a 2;

y é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z é independentemente O, S ou N(R¹⁶);

R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou
20 não-substituído, alquila-NR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, alquila-
CONR¹⁷R¹⁸ substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-
substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila
substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou
heteroarila substituído ou não-substituído; ou

25 um ou mais de R^9 e R^{10} , e R^{11} e R^{12} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila com de 3 a 7 membros substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

R^8 e R^{13} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila

substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou

5 um par de R^{13} , tomados em conjunto com os oxigênios a que estão ligados, formam um heterociclo;

R^{14} é independentemente $-OR^{13}$, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

10

R^{15} é independentemente alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído, sendo que se n é 2, então R^{15} é opcionalmente $-NR^{19}R^{20}$ ou $-OR^{13}$;

15

R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído;

20

R^{17} e R^{18} , e R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila substituído ou não-substituído, haloalquila substituído ou não-substituído, heteroarila substituído ou não-substituído, cicloalquila substituído ou não-substituído, heterocicloalquila substituído ou não-substituído, arila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; ou um ou mais de R^{17} e R^{18} ou R^{19} e R^{20} são, cada um, independentemente, ligados com o nitrogênio a que estão ligados, para formar heterocicloalquila substituído ou não-substituído, ou heteroarila substituído ou não-substituído; e sendo que qualquer um dos grupos listados para R^3 , R^4 , R^5 ,

25

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , e R^{20} são, cada um, opcionalmente substituídos por de 1 a 3 grupos, sendo que cada grupo é selecionado independentemente dentre halogênio, hidroxila, amino, aminomonoalquila, aminomono-haloalquila, aminodi-haloalquila, aminodialquila, ciano, nitro, haloalquila, alquila, -O-alquila, O-haloalquila, S-haloalquila e -S-alquila.

41. Método de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que o câncer é leucemia ou distúrbio mieloproliferativo.

Figura 1

MLEICLKLVGCKSKKGLSSSSSSCYLEEALQRPVASDFEPQGLSEAARWNS
 1 50
 KENLLAGPSENDPNLFVALYDFVASGDNTLSITKGEKLRVLGYNHNGEWC
 51 100
 EAQTKNGQGWPVPSNYITPVNSLEKHSWYHGPFVSRNAAEYLLSSGINGSFL
 101 150
 VRESESSPGQRSISLRYEGRVYHYRINTASDGKLYVSSSRFNTLAELVH
 151 200
 HHSTVADGLITTLHYPAKRNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGG
 201 250
 GQYGEVYEGVWKKYSLTVAVKTLKEDTMEVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQ
 251 300
 LLGVCTREPPFYIITEFMTYGNLLDYLRECNRQEVNAVVLVLYMATQISSA
 301 350
 MEYLEKKNFIHRDLAARNCLVGENHLVKVADFGLSRLMTGDTYTAHAGAK
 351 400
 FPIKWTAPESLAYNKFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYE
 401 450
 LLEKDYRMERPEGCPEKVYELMRACWQWNPSDRPSFAEIHQAFETMFQES
 451 500
 SISDEVEKELGKQGVRGAVSTLLQAPELPTKTRTSRRAAEHRDTTDVP
 501 550
 PHSKGQGESDPLDHEPAVSPLLPRKERGPPEGGLNEDERLLPKDKKTNLF
 551 600
 SALIKKKKKTAPTPPKRSSSFREMDGQPERRGAGEEEGRDISNGALAF
 601 650
 LDTADPAKSPKPSNGAGVPNGALRESGGSGFRSPHLWKKSSTLTSSRLAT
 651 700
 GEEEGGGSSSKRFLRSCSASCVPHGAKDTEWRSVTLPRLDQSTGRQFDSS
 701 750

TFGGHKSEKPALPRKRAGENRSDQVTRGTVTPPPRLVKKNEEADEVFKD
751 800
IMESSPGSSPPNLTPKPLRRQVTVAPASGLPHKEEAKEGSALGTPAAAEP
801 850
VTPTSKAGSGAPGGTSKGPAEESRVR RHKHSSSESPGRDKGKLSRLKPAPP
851 900
PPPAASAGKAGGKPSQSPSQEAAGEAVLGAKTKATSLVDAVNSDAAKPSQ
901 950
PGEGLKKPVLPATPKPQSAKPSGTPISPAPVPSTLPSASSALAGDQPSST
951 1000
AFIPLISTRVSLRKTRQPPERIASGAITKGVVLDSTEALCLAISRNSEQM
1001 1050
ASHSAVLEAGKNLYTFCVSYVDSIQQMRNKFAFREAINKLENNLRELQIC
1051 1100
PATAGSGPAATQDFSKLLSSVKEISDIVQR
1101 1130

RESUMO

“COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA MODULAR A ATIVIDADE DE
UMA PROTEÍNA QUINASE E PARA TRATAR UMA DOENÇA”

5 A presente invenção proporciona heterociclos de anel fundido
como moduladores de quinase, composições farmacêuticas contendo estes
moduladores, e métodos de uso destes moduladores para tratar doenças
mediadas pela atividade de quinase.