



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

(11) PI 0616630-0 B1



(22) Data do Depósito: 29/09/2006

(45) Data de Concessão: 18/08/2020

(54) Título: COMPOSTOS DE PIRAZOL SUBSTITUÍDOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/444; A61K 31/4439; C07D 401/00.

(30) Prioridade Unionista: 04/11/2005 US 60/733,868; 30/09/2005 US 60/722,217; 31/10/2005 US 60/732,340.

(73) Titular(es): MIIKANA THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): XIAO-YI XIAO; DINISH V. PATEL; MARK R. BRAY; GREGORY E. AGOSTON; ANTHONY M. TRESTON; JOHN S. WARD.

(86) Pedido PCT: PCT US2006038174 de 29/09/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/041358 de 12/04/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/03/2008

(57) Resumo: COMPOSTOS DE PIRAZOL SUBSTITUÍDOS. São revelados inibidores de proteína quinase, composições compreendendo tais inibidores e métodos de uso dos mesmos. Mais particularmente, são revelados inibidores de proteína quinase Aurora A (Aurora-2). Também são revelados métodos de tratamento de doenças associadas à proteínas quinases, especialmente doenças associadas à Aurora-2, tal como câncer.

115
8

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:
"COMPOSTOS DE PIRAZOL SUBSTITUÍDO"

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS RELACIONADOS

O presente pedido reivindica o benefício do Pedido
5 Provisório U.S. No. 60/722.217, depositado em 30 de
Setembro de 2005 e Pedido Provisório U.S. No. 60/732.340,
depositado em 31 de Outubro de 2005 e Pedido Provisório
U.S. No. 60/733.868, depositado em 4 de Novembro de 2005,
todos os quais são incorporados aqui por referência em sua
10 totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida aos inibidores de
proteína quinase, composições compreendendo tais inibidores
e métodos de uso dos mesmos. Mais particularmente, a
15 invenção se refere aos inibidores de proteína quinase
Aurora A (Aurora-2). A invenção também se refere às
composições farmacêuticas, bem como a métodos de tratamento
de doenças associadas à proteína quinase, especialmente
doenças associadas à Aurora A, tal como câncer.

20 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A descoberta de novos agentes terapêuticos foi
grandemente auxiliada em anos recentes através da melhor
compreensão da estrutura de enzimas e outras biomoléculas
associadas às doenças alvos. Uma classe importante de

enzimas que foi o assunto de estudo extensivo é as proteínas quinase.

As proteínas quinases mediam a transdução de sinal intracelular realizando uma transferência de fosforila de um trifosfato de nucleosídeo para um aceitador de proteína que está envolvido em uma via de sinalização. Há uma série de quinases e vias através das quais o estímulo extracelular e outros fazem com que uma variedade de respostas celulares ocorra dentro da célula. Exemplos de tal estímulo incluem sinais de estresse ambiental e químico (por exemplo, choque osmótico, choque térmico, radiação ultravioleta, endotoxina bacteriana, H_2O_2), citocinas (por exemplo, interleucina-1 (IL-1) e fator alfa de necrose tumoral (TNF-alfa)) e fatores de crescimento (por exemplo, fator de estimulação de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF) e fator de crescimento de fibroblasto (FGF)). Um estímulo extracelular pode afetar uma ou mais respostas celulares relacionadas ao crescimento celular, migração, diferenciação, secreção de hormônios, ativação de fatores de transcrição, contração muscular, metabolismo de glicose, controle de síntese de proteína e regulação do ciclo celular.

Muitas doenças estão associadas a respostas celulares anormais provocadas por eventos mediados por proteína

quinase. Essas doenças incluem doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças neurológicas e neurodegenerativas, câncer, doenças cardiovasculares, alergias e asma, mal de Alzheimer ou doenças relacionadas a hormônios.

5 Conseqüentemente, tem havido um esforço substancial em química medicinal para encontrar inibidores de proteína quinase que sejam eficazes como agentes terapêuticos.

Em seres humanos, existem três Aurora quinases altamente relacionadas que são todas proteína quinases de serina/treonina (veja Andrews, P. D. *et al.*, *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2003, 15, 672-683; Carmena, M., Earnshaw, W. C., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003, 4, 842-854; Brown, J. R. *et al.*, *BMC Evol. Biol.* 2004, 4, 39, Andrews, P. D., *Oncogene* 2005, 24, 5005-5015). Apesar da relação de seqüência de Aurora A, B e C, a localização e função dessas quinases são completamente distintas. Como um resultado, a superexpressão ou ativação de cada uma dessas quinases pode estar associada a estados de doenças diferentes, incluindo doenças proliferativas, tal como câncer.

20 Os elementos da família demonstram localização subcelular distinta durante mitose e são degradados através do proteossoma após sair de mitose (Graham *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.* 277: 42419-22). As quinases são freqüentemente encontradas em complexo com outras proteínas, incluindo

estruturas citoesqueléticas. As Aurora quinases compartilham um domínio catalítico C-terminal conservado, com maior variação sendo observada no N-terminal. A Aurora A (Aurora-2) é única quanto à presença de dois resíduos de lisina no domínio de ligação de nucleotídeo da quinase (Warner et al. (2003) *Molecular Cancer Therapeutics* 2:589-95).

Níveis máximos do polipeptídeo de Aurora A e atividade máxima de Aurora A são observados na transição G₂/M que leva à pró-fase mitótica, com o polipeptídeo se localizando no fuso do pólo mitótico (Graham et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:42419-22; Sakai et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:48714-23). A Aurora A parece regular a duplicação de cromossomo, com expressão anormal estando associada à aneuploidia e um fenótipo clínico agressivo, particularmente em tumores sólidos. Tais observações e dados experimentais adicionais sugerem que a Aurora A rompe a cascata de sinalização que regula a segregação de cromossomo (Sen et al. (2002) *J. Nat. Cancer. Inst.* 94:1320-29).

A Aurora A também parece funcionar em meiose, provavelmente na separação de cromossomos homólogos e na rotação do eixo. A injeção de anticorpos contra Aurora A em oócitos de *Xenopus* previne primeiro a extrusão polar do

corpo e causa interrupção de meiose I (Castro et al. (2003) *J. Biol. Chem.* 2236-41). A proteína de *Xenopus* semelhante à cinesina, Eg5, é conhecida por ser um substrato para Aurora-2 (Castro et al. (2003) *J. Biol. Chem.* 2236-41).

5 Além disso, estudos *in vitro* mostram que a Aurora A é incorporada em cromatina e fosforila histona H3 e possivelmente histona H2B (Scrittore et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 30002-10). Fosforilação de H3, por exemplo, em serina-10, durante montagem de cromossomo, parece ser um
10 evento conservado na divisão celular eucariótica. A inibição de fosforilação de H3 leva à condensação de cromossomo, segregação anormal e a perda de cromossomos durante mitose e meiose (Scrittore et al. (2001) *J Biol. Chem.* 276:30002-10).

15 Conseqüentemente, o modelo que emerge para fosforilação de histona é análogo àquele da acetilação de histona, em que atividades enzimáticas parcialmente redundantes estão associadas a modificações de histona, mas diferentes enzimas podem funcionar em diferentes contextos
20 celulares. Por exemplo, algumas enzimas podem modificar as histonas em geral, enquanto que outras enzimas modificam as histonas em um modo objetivado, isto é, de uma maneira seqüência- ou domínio-específica no contexto de cromatina montada (veja, por exemplo, Scrittore et al. (2001) *J.*

Biol. Chem. 276: 30002-10). De acordo com esse modelo, a Aurora A parece ser uma quinase responsável pela modificação objetivada de histona no contexto de cromatina montada ou montagem de cromatina.

5 Outros elementos da família de Aurora quinases também estão associados à mitose e meiose. A Aurora B, como a Aurora A, está envolvida em eventos de fosforilação de proteína distintos que regulam o ciclo celular. Diferente da Aurora A, a Aurora B está localizada na cromatina
10 interna-centromérica da pró-fase até a transição metafase-anafase, se re-localiza para os microtúbulos na zona mediana do fuso durante a telofase e é subseqüentemente encontrada no corpo mediano durante toda a citocinese (veja Andrews, P. D., *Oncogene* 2005, 24, 5005-5015, loc. cit). A
15 função da Aurora B é assegurar a segregação exata de cromossomo e citocinese apropriada. A Aurora B parece se associar a uma survivina, um polipeptídeo que se associa com o centrômero interno e sofre um grau significativo de estiramento durante mitose. A survivina parece estar
20 envolvida na inibição de apoptose, bem como controle do ciclo celular. De modo interessante, a Aurora B e survivina são deslocalizadas durante a endomitose de megacariócitos, um processo através do qual anafase e citocinese tardias são omitidas, levando à poliplodia de megacariócito (Zhang

et al. (2004) *Blood* 103:37-26). Inibidores dessa função em uma doença proliferativa, tal como câncer, levariam à estase e morte celular, tornando tais inibidores úteis na quimioterapia de câncer.

5 A Aurora C (Aurora-3) é o elemento conhecido menos estudado da família. A Aurora C se localiza nos centrossomas da anafase até a telofase (ou mesmo citocinese) e é altamente expressa nos testículos (Brown *et al.* (2004) *BMC Evolutionary Biology* 4:39).

10 Conforme notado acima, Aurora quinases são superexpressas em determinados tipos de cânceres, incluindo cânceres de cólon, mama e outros tumores sólidos. Os genes que codificam as quinases Aurora B e A tendem a ser amplificados em determinados tipos de cânceres, enquanto

15 que o gene que codifica a Aurora quinase C reside em uma região do cromossomo que está sujeita à reestruturação e deleção. A Aurora A foi associada a uma variedade de malignidades, incluindo câncer primário de cólon, cólon-retal, mama, estômago, ovário, próstata e cervical,

20 neuroblastoma e outros cânceres de tumor sólido (Warner *et al.* (2003) *Molecular Cancer Therapeutics* 2: 589-95).

Inibidores de Aurora A têm sido descritos. Por exemplo, Harrington *et al.* ((2004) *Nat. Med.* 10: 262-67) descreveram VX-680, um inibidor de uma pequena-molécula que

bloqueia a progressão de ciclo celular e induz à apoptose em determinados tipos de tumores em modelos de xenoenxerto *in vivo*. Um inibidor de Aurora quinase A de pirazola é também descrito na Patente U.S. No. 6.653.301 (Bebbington
5 *et al.*, emitida em 25 de Novembro de 2003).

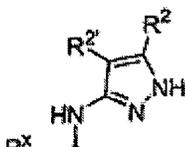
Hauf *et al.* ((2003) *J. Cell. Biol.* 161: 281-294) identificaram a indolinona (Hesperadina) como um inibidor de Aurora B, o qual faz com que as células entrem em anafase com cromossomos mono-orientados, tendo cinetócoros
10 irmãos presos a um único pólo do fuso (uma condição conhecida como fixação sintética).

Ditchfield *et al.* ((2003) *J. Cell. Biol.* 161: 267-280) descreveram ZM447439 ((4-(4-(N-benzoilamino)anilino)-6-metóxi-7-(3-(1-morfolino)propóxi)quinazolina), um inibidor
15 de Aurora quinase o qual interfere com o alinhamento, segregação e citocinese de cromossomo.

Conseqüentemente, inibidores de quinase, particularmente inibidores de Aurora quinases, são de interesse particular no tratamento de determinados
20 distúrbios, incluindo câncer. Compostos exibindo tal inibição são de valor particular.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece compostos ou derivados



farmaceuticamente aceitáveis ou pró-fármacos dos mesmos, composições e métodos para o tratamento de doenças mediadas por quinases. Tais doenças incluem cânceres primários, secundários e metastáticos, tais como melanoma, linfoma, leucemia, cólon, cólon-retal, mama, pulmão, rim, pancreático, renal, estômago CNS, ovário, próstata, cervical e neuroblastoma.

Esses compostos têm a fórmula geral I:

Fórmula I

10 ou um derivado farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo, em que:

R^x e R^y são independentemente selecionados do grupo consistindo de $-T-R^3$ e $-L-Z-R^3$;

Q' é selecionado do grupo consistindo de $-CR^6 = CR^6 -$ e

15 ~~_____~~, em que o referido $-CR^6 = CR^6 -$ pode ser uma ligação dupla *cis* ou *trans* ou uma mistura dos mesmos;

R^1 é $-T-(Anel D)$;

o Anel D é um anel monocíclico de 5-7 elementos ou anel bicíclico de 8-10 elementos selecionado do grupo consistindo de arila, heteroarila, heterociclila e carbociclila, o referido anel de heteroarila ou heterociclila tendo 1-4 heteroátomos no anel selecionados do grupo consistindo de nitrogênio, oxigênio e enxofre, em

que cada carbono substituível no anel do Anel D é independentemente substituído por oxo, $-T-R^5$ ou $-V-Z-R^5$ e cada nitrogênio substituível no anel do Anel D é independentemente substituído por $-R^4$;

5 T é uma ligação de valência ou $-(C(R^6)_2)-A-$;

A é uma ligação de valência ou uma cadeia C_{1-3} alquilideno em que uma unidade de metileno da referida cadeia C_{1-3} alquilideno é opcionalmente substituída por $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$ ou $-NHCO_2-$;

Z é uma cadeia C_{1-4} alquilideno;

L é selecionado do grupo consistindo de $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ e $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

20 R^2 e $R^{2'}$ são independentemente selecionados do grupo consistindo de $-R$ e $-T-W-R^6$ ou R^2 e $R^{2'}$, tomados juntos com seus átomos intervenientes, formam um anel fundido, insaturado ou parcialmente insaturado de 5-8 elementos, tendo 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo

consistindo de nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que cada carbono substituível no anel do referido anel fundido formado por R^2 e $R^{2'}$ é independentemente substituído por halo, oxo, $-CN$, $-NO_2$, R^7 ou $-V-R^6$ e cada nitrogênio

5 substituível no anel do referido anel formado por R^2 e $R^{2'}$ é independentemente substituído por $-R^4$;

R^3 é selecionado do grupo consistindo de $-R$, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ alifático})$, $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ e $-OC(=O)N(R)_2$;

10

cada R é independentemente hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado do grupo consistindo

15 de C_{1-6} alifático, C_{6-10} arila, um anel heteroarila tendo 5-10 átomos no anel e um anel heterociclila tendo 5-10 átomos no anel;

cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2(C_{1-6} \text{ alifático opcionalmente}$

20 substituído), $-CON(R^7)_2$ e $-SO_2R^7$;

cada R^5 é independentemente selecionado do grupo consistindo de $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R_5$, $-N(R^4)COR_5$, $-N(R^4)CO_2(C_{1-6} \text{ alifático})$

opcionalmente substituído), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-$
 OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ e
 $OC(=O)N(R^4)_2$;

V é selecionado do grupo consistindo de $-O-$, $-S-$, $-SO-$
 5 , $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,
 $N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$,
 $N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$,
 $C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$,
 $C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$,
 10 $C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$,
 $C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ e $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W é selecionado do grupo consistindo de $-C(R^6)_2O-$,
 $C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$,
 $C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$,
 15 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$,
 $C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,
 $C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ e $-CON(R^6)-$;

cada R^6 é independentemente selecionado do grupo
 consistindo de hidrogênio e um grupo C_{1-4} alifático
 20 opcionalmente substituído ou dois grupos R^6 no mesmo átomo
 de nitrogênio podem ser tomados junto com o átomo de
 nitrogênio para formar um anel de heterociclila ou
 heteroarila de 3-6 elementos;

cada $R^{6'}$ é independentemente selecionado do grupo

consistindo de hidrogênio e um grupo C₁₋₄ alifático ou dois R^{6'} no mesmo átomo de carbono são tomados juntos para formar um anel carbocíclico de 3-8 elementos;

5 cada R^{6"} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, um grupo C₁₋₄ alifático, halogênio, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída ou dois R^{6"} nos átomos de carbono adjacentes são tomados juntos para formar um anel carbocíclico de 5-7 elementos;

10 e cada R⁷ é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e um grupo C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído ou dois R⁷ no mesmo nitrogênio são tomados juntos com o nitrogênio para formar um anel de heterociclila ou heteroarila de 5-8 elementos.

15 DESCRIÇÃO DETALHADA

Conforme usado aqui, as definições a seguir serão aplicadas, a menos que de outro modo indicado. A frase "opcionalmente substituído" é usada permutavelmente com a frase "substituído ou não substituído" ou com o termo
20 "(não) substituído". A menos que de outro modo indicado, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo e cada substituição é independente da outra.

O termo "acetamida" se refere ao grupo -NHC(=O)CH₃.

O termo "alifático", conforme usado aqui, significa C_1 - C_{12} hidrocarbonetos de cadeia reta, ramificada ou cíclica os quais são completamente saturados ou os quais contêm uma ou mais unidades de insaturação, mas os quais não são aromáticos. Por exemplo, grupos alifáticos adequados incluem grupos alquila, alquenila, alquinila substituídos ou não substituídos de cadeia reta, ramificada ou cíclica e híbridos dos mesmos, tais como (cicloalquil)alquila, (cicloalquenil)alquila ou (cicloalquil)alquenila. Os termos "alquila", "alcóxi", "hidróxialquila", "alcóxialquila" e "alcóxicarbonila", usados sozinhos ou como partes de uma porção maior, incluem as cadeias retas e ramificadas contendo um a vinte átomos de carbono. Os termos "alquenila" e "alquinila", usados sozinhos ou como partes de uma porção maior, devem incluir as cadeias retas e ramificadas contendo dois a vinte átomos de carbono. O termo "cicloalquila", usado sozinho ou como parte de uma porção maior, deve incluir C_3 - C_{12} hidrocarbonetos cíclicos os quais são completamente saturados ou os quais contêm uma ou mais unidades de insaturação, mas os quais não são aromáticos.

O termo "amino" se refere a um grupo NH_2 .

O termo "alquilamino" se refere a um grupo amino em que um dos átomos de hidrogênio é substituído por um grupo

alquila.

O termo "dialquilamino" se refere a um grupo amino em que os átomos de hidrogênio são substituídos por grupos alquila, em que o grupo alquila pode ser o mesmo ou
5 diferente.

Os termos "haloalquila", "haloalquenila" e "haloalcóxi" significam alquila, alquenila ou alcóxi, conforme possa ser o caso, substituídos por um ou mais átomos de halogênio.

10 O termo "halogênio" significa F, Cl, Br ou I.

O termo "heteroátomo" significa nitrogênio, oxigênio ou enxofre e inclui qualquer forma oxidada de nitrogênio e enxofre e a forma quaternária de qualquer nitrogênio básico. Também, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio
15 substituível de um anel heterocíclico. Como um exemplo, em um anel saturado ou parcialmente insaturado tendo 0-3 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (como em 3,4-dihidro-2H-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou NR⁺ (como em
20 N- pirrolidinila substituída).

Os termos "carbociclo", "carbociclila", "carbociclo" ou "carbocíclico", conforme usado aqui, significam um sistema de anel alifático tendo três a quarenta elementos. Os termos "carbociclo", "carbociclila", "carbociclo" ou

"carbocíclico" se saturado ou parcialmente insaturado também se referem a anéis que são opcionalmente substituídos. Os termos "carbociclo", "carbociclila", "carbociclo" ou "carbocíclico" também incluem anéis 5 alifáticos que são fundidos a um ou mais anéis aromáticos ou não aromáticos, tal como em uma decahidronaftila ou tetrahidronaftila, onde o radical ou ponto de fixação está no anel alifático.

O termo "arila" usado sozinho ou como parte de uma 10 porção maior, como em "aralquila", "aralcóxi" ou "arilóxialquila", se refere a grupos de anel aromático tendo seis a quarenta elementos, tais como fenila, benzila, fenetila, 1-naftila, 2-naftila, 1-antracila e 2-antracila.

O termo "arila" também se refere a anéis que são 15 opcionalmente substituídos. O termo "arila" pode ser usado permutavelmente com o termo "anel arila". "Arila" também inclui sistemas de anéis aromáticos fundidos policíclicos nos quais um anel aromático é fundido a um ou mais anéis. Exemplos incluem 1-naftila, 2-naftila, 1-antracila e 2- 20 antracila. Também incluído no escopo do termo "arila", conforme é usado aqui, está um grupo no qual um anel aromático é fundido a um ou mais anéis não-aromáticos, tais como em uma indanila, fenantridinila ou tetrahidronaftila, onde o radical ou ponto de fixação é no anel aromático.

O termo "heterociclo", "heterociclila" ou "heterocíclico", conforme usado aqui, inclui sistemas de anéis não-aromáticos tendo quatro a quarenta elementos, de preferência cinco a dez, nos quais um ou mais carbonos no 5 anel, de preferência um a quatro, são cada um substituídos por um heteroátomo. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem 3-1H-benzimidazol-2-ona, (1-substituída)-2-oxo-benzimidazol-3-ila, 2-tetrahydro-furanila, 3-tetrahydrofuranila, 2-tetrahidropiranila, 3-tetrahidropiranila, 4-tetra-hidropiranila, [1,3]-dioxalanila, [1,3]-ditiolanila, [1,3]-dioxanila, 2-tetrahydro-tiofenila, 3-tetrahidrotiofenila, 2-morfolinila, 3-morfolinila, 4-morfolinila, 2-tiomorfolinila, 3-tiomorfolinila, 4-tiomorfolinila, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila, 3-pirrolidinila, 1-piperazinila, 2-piperazinila, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-piperidinila, 4-tiazolidinila, diazolonila, N-diazolonila substituída, 1-ftalimidinila, benzoxanila, benzopirrolidinila, benzopiperidinila, benzoxolanila, 20 benzotiolanila e benzotianila. Também incluído no escopo do termo "heterociclilo" ou "heterocíclico", conforme usado aqui, é um grupo no qual um anel contendo heteroátomo não-aromático é fundido a um ou mais anéis aromáticos ou não-aromáticos, tais como em uma indolinila, cromanila,

fenantridinila ou tetrahydroquinolinila, onde o radical ou ponto de fixação é no anel contendo heteroátomo não-aromático. O termo "heterociclo", "heterociclila" ou "heterocíclico" saturado ou parcialmente insaturado também se refere a anéis que são opcionalmente substituídos.

O termo "heteroarila", usado sozinho ou como parte de uma porção maior, como em "heteroaralquila" ou "heteroarilalcóxi", se refere a grupos de anel heteroaromático tendo cinco a quarenta elementos. Exemplos de anéis heteroarila incluem 2-furanila, 3-furanila, 3-furazanila, N-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 5-imidazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-oxadiazolila, 5-oxadiazolila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 1-pirazolila, 2-pirazolila, 3-pirazolila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidila, 4-pirimidila, 5-pirimidila, 3-piridazinila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 5-tetrazolila, 2-triazolila, 5-triazolila, 2-tienila, 3-tienila, carbazolila, benzimidazolila, benzotienila, benzofuranila, indolila, quinolinila, benzotriazolila, benzotiazolila, benzooxazolila, benzimidazolila, isoquinolinila, indazolila, isoindolila, acridinila e benzoisoxazolila. Também incluído no escopo do termo "heteroarila", conforme usado aqui, é um grupo no

qual um anel heteroatômico é fundido a um ou mais anéis aromáticos ou não aromáticos onde o radical ou ponto de fixação é no anel heteroaromático. Exemplos incluem tetrahydroquinolinila, tetrahydroisoquinolinila e pirido [3,4-d]pirimidinila. O termo "heteroarila" também se refere a anéis que são opcionalmente substituídos. O termo "heteroarila" pode ser usado permutavelmente com o termo "anel heteroarila" ou o termo "heteroaromático".

Um grupo arila (incluindo aralquila, aralcóxi, arilóxialquila e semelhantes) ou heteroarila (incluindo heteroaralquila e heteroarilalcóxi e semelhantes) pode conter um ou mais substituintes. Exemplos de substituintes adequados em qualquer átomo de carbono insaturado de um grupo arila, heteroarila, aralquila ou heteroaralquila incluem um halogênio, $-R^0$, $-OR^0$, $-SR^0$, 1,2-metileno-dióxi, 1,2-etilenodióxi, OH protegido (tal como acilóxi), fenila (Ph), Ph substituída, $-O(Ph)$, $-O(Ph)$ substituída, $-CH_2(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ substituída, $-CH_2CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$ substituída, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^0)_2$, $-NR^0C(O)R^0$, $-NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0CO_2R^0$, $-NR^0NR^0C(O)R^0$, $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$, $-NR^0NR^0C_2R^0$, $-C(O)C(O)R^0$, $-C(O)CH_2C(O)R^0$, $-CO_2R^0$, $-C(O)R^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-OC(O)N(R^0)_2$, $-S(O)_2R^0$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-S(O)R^0$, $-NR^0SO_2N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$, $-C(=S)N(R^0)_2$, $-C(=NH)-N(R^0)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^0$ e $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^0)(R^0)$; em que cada R^0 é independentemente

selecionado de hidrogênio, um grupo alifático substituído ou grupo não substituído, um anel heteroarila ou heterocíclico não substituído, fenila (Ph), Ph substituída, $-O(Ph)_5$, $-O(Ph)$ substituída, $-CH_2(Ph)$ ou $-CH_2(Ph)$ substituída; γ é 0-6; e V é um grupo de ligação. Exemplos de substituintes no grupo alifático ou no anel fenila de R^0 incluem amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonila, halogênio, alquila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquilaminocarbonilóxi, dialquilaminocarbonilóxi, alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, alcóxicarbonila, alquilcarbonila, hidróxi, haloalcóxi e haloalquila.

Um grupo alifático ou um anel heterocíclico não-aromático ou uma arila ou heteroarila fundida pode conter um ou mais substituintes. Exemplos de substituintes adequados em qualquer carbono saturado de um grupo alifático ou de um anel heterocíclico não-aromático ou um anel arila ou heteroarila fundido incluem aqueles listados acima para o carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila e os a seguir: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(\text{alquila})$, $=NNHSO_2(\text{alquila})$ ou $=NR^*$, onde cada R^* é independentemente selecionado de hidrogênio, um grupo alifático não substituído ou um grupo alifático substituído. Exemplos de substituintes no grupo alifático

incluem amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonila, halogênio, alquila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquilaminocarbonilóxi, dialquilaminocarbonilóxi, alcóxi, nitro, ciano, carbóxi, 5 alcóxicarbonila, alquilcarbonila, hidróxi, haloalcóxi e haloalquila.

Substituintes adequados no nitrogênio de um anel heterocíclico não-aromático incluem $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ e $-NR^+SO_2R^+$; em que cada R^+ é independentemente selecionado de hidrogênio, um grupo alifático, um grupo alifático substituído, fenila (Ph), Ph substituída, $-O(Ph)$, $-O(Ph)$ substituída, $-CH_2(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ substituída ou um anel heteroarila ou heterocíclico não 15 substituído. Exemplos de substituintes no grupo alifático ou no anel fenila incluem amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonila, halogênio, alquila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquilaminocarbonilóxi, dialquilaminocarbonilóxi, alcóxi, 20 nitro, ciano, carbóxi, alcóxicarbonila, alquilcarbonila, hidróxi, haloalcóxi e haloalquila.

O termo "grupo de ligação" ou "ligação" significa uma porção orgânica que conecta duas partes de um composto. Ligantes são, tipicamente, compreendidos de um átomo tal

como oxigênio ou enxofre, uma unidade tal como -NH-, -CH₂-,
-C(O)-, -C(O)NH- ou uma cadeia de átomos, tal como uma
cadeia de alquilideno. A massa molecular de um ligante
está, tipicamente, na faixa de cerca de 14 a 200, de
5 preferência na faixa de 14 a 96, com um comprimento de até
cerca de seis átomos. Exemplos de ligantes incluem uma
cadeia C₁₋₆ alquilideno saturada ou insaturada a qual é
opcionalmente substituída e em que um ou dois carbonos
saturados da cadeia são opcionalmente substituídos por -
10 C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -
NHCO₂-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-
, -SO₂-, -NH, -SO₂NH- ou -NHSO₂-.

O termo "cadeia de alquilideno" se refere a uma cadeia
de carbono reta ou ramificada opcionalmente substituída,
15 que pode ser totalmente saturada ou ter uma ou mais
unidades de insaturação. Os substituintes opcionais são
conforme descrito acima para um grupo alifático.

Uma combinação de substituintes ou variáveis é
permissível somente se tal combinação resulta em um
20 composto estável ou quimicamente possível. Um composto
estável ou quimicamente possível é um no qual a estrutura
química não é substancialmente alterada quando mantida no
escuro em uma temperatura de 40°C ou menos, na ausência de
mistura ou outras condições quimicamente reativas, durante

pelo menos uma semana.

Deve ser entendido que, em todos os grupos substituídos definidos aqui, os polímeros abrangidos pela definição de substituintes por outros substituintes em si (por exemplo, fenila substituída tendo uma fenila substituída como um substituinte o qual é, em si, substituído por uma fenila substituída, etc.) não se destinam a uma inclusão aqui. Em tais casos, o número máximo de tais substituintes é três. Por exemplo, fenila substituída por uma fenila substituída está limitada a - fenila substituída - (fenila substituída) - (fenila substituída).

A menos que de outro modo estabelecido, as estruturas representadas aqui se destinam também a incluir todas as formas estereoquímicas da estrutura; isto é, as configurações R e S para cada centro assimétrico. Portanto, os isômeros estereoquímicos simples, bem como misturas enantioméricas e diastereoméricas dos presentes compostos, estão no escopo da invenção. A menos que de outro modo estabelecido, as estruturas representadas aqui se destinam também a incluir os compostos os quais diferem somente quanto à presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo as presentes estruturas, exceto quanto à substituição de um hidrogênio

por um deutério ou trítio ou a substituição de um carbono por um carbono ^{13}C - ou ^{14}C - enriquecido, estão no escopo da presente invenção.

Compostos da fórmula I ou sais dos mesmos podem ser formulados em composições. Em uma modalidade preferida, a composição é uma composição farmacêutica. Em uma modalidade, a composição compreende uma quantidade eficaz do inibidor de proteína quinase para inibir a proteína quinase em uma amostra biológica ou em um paciente.

Compostos da presente invenção e composições farmacêuticas dos mesmos, as quais compreendem uma quantidade eficaz do inibidor de proteína quinase para tratar ou prevenir uma condição mediada por quinase e um carreador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável, podem ser formulados para administração a um paciente.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por quinase. Em uma modalidade, a doença é uma doença mediada por Aurora A, método o qual compreende administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

O termo "doença mediada por Aurora A" ou "condição mediada por Aurora A", conforme usado aqui, significa

qualquer doença ou outra condição prejudicial na qual acredita-se que Aurora desempenhe um papel. Os termos "doença mediada por Aurora A" ou "condição mediada por Aurora A" também significam aquelas doenças ou condições que são aliviadas através de tratamento com um inibidor de Aurora A. Tais condições incluem câncer.

O termo "câncer" inclui, mas não está limitado a, tumores sólidos e tumores trazidos no sangue e incluem, mas não estão limitados a, os cânceres a seguir: mama, ovário, 10 cérvix, próstata, testículo, trato genito-urinário, esôfago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estômago, pele, queratoacantoma, pulmão, carcinoma epidermóide, carcinoma celular grande, carcinoma celular pequeno, adenocarcinoma pulmonar, osso, cólon, adenoma, pâncreas, 15 adenocarcinoma, tiróide, carcinoma folicular, carcinoma não diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma da bexiga, carcinoma do fígado e passagens biliares, carcinoma do rim, distúrbios mielóides, distúrbios linfóides de Hodgkin, células pilosas, cavidade 20 bucal e faringe (oral), lábio, língua, boca, faringe, intestino delgado, cólon-retos, intestino grosso, reto, cérebro e sistema nervoso central e leucemia. O termo "câncer" inclui câncer primário, cânceres secundários a tratamento e cânceres metastáticos.

Um aspecto da invenção se refere a compostos e composições que são úteis para tratamento de câncer.

Outro aspecto da invenção se refere ao tratamento dos cânceres a seguir: mama, ovário, cérvix, próstata, 5 testículo, trato genito-urinário, esôfago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estômago, pele, queratoacantoma, pulmão, carcinoma epidermóide, carcinoma celular grande, carcinoma celular pequeno, adenocarcinoma pulmonar, osso, cólon, adenoma, pâncreas, adenocarcinoma, 10 tiróide, carcinoma folicular, carcinoma não diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma da bexiga, carcinoma do fígado e passagens biliares, carcinoma do rim, distúrbios mielóides, distúrbios linfóides de Hodgkin's, células pilosas, cavidade bucal e 15 faringe (oral), lábio, língua, boca, faringe, intestino delgado, cólon-retos, intestino grosso, reto, cérebro e sistema nervoso central e leucemia.

Outro aspecto da invenção é um método para tratamento de câncer compreendendo administração de um ou mais dos 20 compostos descritos aqui a um paciente com câncer.

Angiogênese é caracterizada pela proliferação de células endoteliais para formar novos vasos sanguíneos (freqüentemente denominada neovascularização). Inibição de mitose de células endoteliais resulta em inibição de

angiogênese. Outro aspecto da presente invenção, portanto, se refere à inibição de mitose indesejável, incluindo angiogênese indesejável. Uma doença mamária caracterizada por mitose celular indesejável, conforme definido aqui, 5 inclui, mas não está limitado a, estímulo excessivo ou anormal de células endoteliais (por exemplo, aterosclerose), tumores sólidos e metástase tumorigênica, tumores benignos, por exemplo, hemangiomas, neuromas acústicos, neurofibromas, tracomas e granulomas piogênicos, 10 mal funcionamento vascular, cicatrização anormal de feridas, distúrbios inflamatórios e imunes, doença de Bechet, artrite gotosa ou gota, angiogênese anormal acompanhada de artrite reumatóide, doenças da pele, tal como psoríase, retinopatia diabética e outras doenças 15 oculares angiogênicas, tais como retinopatia de prematuridade (fibroplasia retrolental), degeneração macular, rejeição a enxerto de córnea, glaucoma neovascular e Síndrome de Osier Weber (Doença de Osier-Weber-Rendu).

Outra angiogênese indesejada envolve processos 20 normais, incluindo ovulação e implante de uma blástula. As composições descritas acima podem ser usadas como um agente para controle de natalidade através de redução ou prevenção de vascularização uterina requerida para implante de embrião. Conseqüentemente, as composições descritas acima

podem ser usadas para bloquear a ovulação e implante de uma blástula ou para bloquear a menstruação (induz à amenorréia).

Doenças associadas à mitose indesejável, incluindo

5 neovascularização, podem ser tratadas de acordo com a presente invenção. Tais doenças incluem, mas não estão limitadas a, doença ocular neovascular, retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade, rejeição a enxerto de córnea, glaucoma neovascular e fibroplasias

10 retrolentais, queratoconjuntivite epidêmica, deficiência de Vitamina A, uso excessivo de lente de contato, queratite atópica, queratite superior límbica, queratite pterygium sicca, síndrome de Sjogren, acne rosácea, filectenulose, sífilis, infecções por *Mycobacteria*, degeneração lipídica,

15 queimaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecções por *Herpes simplex*, infecções por *Herpes zoster*, infecções por protozoário, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneração marginal de Terrien, queratólise marginal, trauma, artrite reumatóide, lúpus

20 sistêmico, poliarterite, sarcoidose de Wegener, esclerite, doença de Steven-Johnson, penfigóide, queratotomia radial e rejeição a enxerto de córnea.

Outras doenças associadas à mitose indesejável, incluindo neovascularização, podem ser tratadas de acordo

com a presente invenção. Tais doenças incluem, mas não estão limitadas a, anemia de células falsiformes, sarcóide, pseudoxantoma elástico, doença de Paget, oclusão de veias, oclusão de artérias, doença obstrutiva da carótida, 5 uveíte/vitrite crônica, doença de Lyme, lupus eritematoso sistêmico, doença de Eales, doença de Bechet, infecções que causam uma retinite ou coroidite, histoplasmose ocular presumida, doença de Best, miopia, manchas ópticas, doença de Stargart, pars planitis, descolamento crônico da retina, 10 síndromes de hiperviscosidade, toxoplasmose e complicações pós-laser. Outras doenças incluem, mas não estão limitadas a, doenças associadas à rubeose (neovascularização da íris e do ângulo) e doenças causadas por proliferação anormal de tecido fibrovascular ou fibroso, incluindo todas as formas 15 de vítreo-retinopatia proliferativa, quer associadas ou não ao diabetes.

Outro aspecto da invenção se refere ao tratamento de doenças inflamatórias incluindo, mas não limitado a, estímulo excessivo ou anormal de células endoteliais (por 20 exemplo, aterosclerose), tumores sólidos e metástase tumorigena, tumores benignos, por exemplo, hemangiomas, neuromas acústicos, neurofibromas, tracomas e granulomas piogênicos, mau funcionamento vascular, cicatrização anormal de feridas, distúrbios inflamatórios e imunes,

doença de Bechet, artrite gotosa ou gota, angiogênese anormal acompanhando artrite reumatóide, doenças da pele, tal como psoríase, retinopatia diabética e outras doenças angiogênicas oculares, tais como retinopatia de 5 prematuridade (fibroplasia retrolental), degeneração macular, rejeição a enxerto de córnea, glaucoma neovascular e síndrome de Osier Weber (doença de Osler-Weber-Rendu). Outras angiogêneses indesejadas envolvem processos normais, incluindo ovulação e implante de uma blástula. 10 Conseqüentemente, as composições descritas acima podem ser usadas para bloquear a ovulação e implante de uma blástula ou para bloquear a menstruação (induz à amenorréia).

Outro aspecto da invenção se refere à inibição da atividade da Aurora A em uma amostra biológica, em que o 15 método compreende o contato da amostra biológica com o inibidor de Aurora A da fórmula I ou uma composição do mesmo.

Outro aspecto da invenção se refere a um método de inibição de atividade de Aurora A em um paciente, em que o 20 método compreende a administração, ao paciente, de um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

Em outro aspecto da presente invenção, os compostos da fórmula I são inibidores mais potentes de Aurora A

comparado com Aurora B.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por GSK-3 com um inibidor de GSK-3, em que o método compreende a administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Os termos "doença mediada por GSK-3" ou "condição mediada por GSK-3", conforme usado aqui, significam qualquer doença ou outra condição ou estado prejudicial no qual GSK-3 é conhecida por desempenhar um papel. Tais doenças ou condições incluem, sem limitação, diabetes, mal de Alzheimer, doença de Huntington, mal de Parkinson, demência associada à AIDS, esclerose lateral amiotrófica (ALS), esclerose múltipla (MS), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiócito, reperfusão/isquemia e calvície.

Um aspecto da presente invenção se refere a um método de enriquecimento de síntese de glicogênio e/ou redução dos níveis de glicose no sangue em um paciente que precisa do mesmo, em que o método compreende a administração, ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo. Esse método é especialmente útil para pacientes

diabéticos. Outro método se refere à inibição da produção de proteína Tau hiperfosforilada, o qual é útil na interrupção ou retardo da progressão de mal de Alzheimer. Outro método se refere à inibição da fosforilação de .beta.-catenina, o qual é útil para tratamento de

5 esquizofrenia.

Outro aspecto da invenção se refere à inibição de atividade GSK-3 em amostra biológica, em que o método compreende o contato da amostra biológica com um inibidor

10 de GSK-3 da fórmula I.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de inibição de atividade GSK-3 em um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o

15 referido composto.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por CDK-2 com um inibidor de CDK-2, em que o método compreende a administração, a um paciente que precisa de tal

20 tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Os termos "doença mediada por CDK-2" ou "condição mediada por CDK-2", conforme usado aqui, significam

qualquer doença ou outra condição prejudicial na qual CDK-2 é conhecida por desempenhar um papel. O termo "doença mediada por CDK-2" ou "condição mediada por CDK-2" também significa aquelas doenças ou condições que são aliviadas 5 através de tratamento com um inibidor de CDK-2. Tais condições incluem, sem limitação, câncer, mal de Alzheimer, restenose, angiogênese, glomerulonefrite, citomegalovírus, HIV, herpes, psoríase, aterosclerose, alopecia e doenças autoimunes, tal como artrite reumatóide, tal como é 10 descrito, por exemplo, em Fischer, P. M. e Lane, D. P., Current Medicinal Chemistry, 7, 1213- 1245 (2000); Mani, S., Wang, C, Wu, K., Francis, R. e Pestell, R., Exp. Opin. Invest. Drugs, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. e Garrett, M. D., Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic 15 Investigational Drugs, 2, 40-59 (2000).

Outro aspecto da invenção se refere à inibição de atividade de CDK-2 em uma amostra biológica ou um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o 20 referido composto.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de doenças mediadas por ERK-2 com um inibidor de ERK-2, em que o método compreende a administração, a um paciente que precisa de tal

tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Os termos "doença mediada por ERK" ou "condição
5 mediada por ERK", conforme usado aqui, significam qualquer
doença ou outra condição prejudicial na qual ERK pode
desempenhar um papel. Os termos "doença mediada por ERK-2"
ou "condição mediada por ERK-2" também significam aquelas
doenças ou condições que são aliviadas através de
10 tratamento com um inibidor de ERK-2. Tais condições
incluem, sem limitação, câncer, derrame, diabetes,
hepatomegalia, doença cardiovascular, incluindo
cardiomegalia, mal de Alzheimer, fibrose cística, doença
viral, doenças autoimunes, aterosclerose, restenose,
15 psoríase, distúrbios alérgicos incluindo asma, inflamação,
distúrbios neurológicos e doenças relacionadas a hormônios.
A proteína quinase ERK-2 e sua implicação em várias doenças
foram descritas, por exemplo, em Bokemeyer et al. 1996,
Kidney Int. 49, 1187; Anderson et al., 1990, Nature 343,
20 651; Crews et al., 1992, Science 258, 478; Bjorbaek et al.,
1995, J. Biol. Chem. 270, 18848; Rouse et al., 1994, Cell
78, 1027; Raingeaud et al., 1996, Mol. Cell Biol. 16, 1247;
Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 Proc. Natl. Acad.
Sci. USA 90, 10952; Oliver et al., 1995, Proc. Soc. Exp.

Biol. Med. 210, 162; Moodie et al., 1993, Science 260, 1658; Frey e Mulder, 1997, Cancer Res. 57, 628; Sivaraman et al., 1997, J Clin. Invest. 99, 1478; Whelchel et al., 1997, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16, 589.

5 Outro aspecto da invenção se refere à inibição da atividade de ERK-2 em uma amostra biológica ou um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

10 Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de doenças mediadas por AKT com um inibidor de AKT, em que o método compreende a administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da
15 fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Os termos "doença mediada por AKT" ou "condição mediada por AKT", conforme usado aqui, significam qualquer doença ou outra condição prejudicial na qual AKT é conhecida por desempenhar um papel. Os termos "doença
20 mediada por AKT" ou "condição mediada por AKT" também significam aquelas doenças ou condições que são aliviadas através de tratamento com um inibidor de AKT. Doenças ou condições mediadas por AKT incluem, mas não estão limitadas a, distúrbios proliferativos, câncer e distúrbios

neurodegenerativos. A associação de AKT, também conhecida como proteína quinase B, à várias doenças foi descrita, por exemplo, em Khwaja, A., *Nature*, páginas 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al., *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., et al., *The Journal of Neuroscience*, 20, 2000.

Outro aspecto da invenção se refere à inibição de atividade de AKT em uma amostra biológica ou um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por Src com um inibidor de Src, em que o método compreende a administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Os termos "doença mediada por Src" ou "condição mediada por Src", conforme usado aqui, significam qualquer doença ou outra condição prejudicial na qual se sabe que desempenha um papel. Os termos "doença mediada por Src" ou "condição mediada por Src" também significam aquelas doenças ou condições que são aliviadas através de tratamento com um inibidor de Src. Tais condições incluem, sem limitação, hipercalcemia, osteoporose, osteoartrite,

câncer, tratamento sintomático de metástase óssea e doença de Paget. A proteína quinase Src e sua implicação em várias doenças foram descritas, por exemplo, em Soriano, *Cell*, 69, 551 (1992); Soriano et al., *Cell*, 64, 693 (1991); 5 Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future 2000*, 25(7), 717, (2000); Talamonti, *J. Clin. Invest.*, 91, 53 (1993); Lutz, *Biochem. Biophys. Res.* 243, 503 (1998); Rosen, *J. Biol. Chem.*, 261, 13754 (1986); Bolen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 2251 (1987); Masaki, 10 *Hepatology*, 27, 1257 (1998); Biscardi, *Adv. Câncer Res.*, 76, 61 (1999); Lynch, *Leucemia*, 7, 1416 (1993); Wiener, *Clin. Cancer Res.*, 5, 2164 (1999); Staley, *Cell Growth Diff.*, 8, 269 (1997).

Outro aspecto da invenção se refere à inibição de 15 atividade de Src em uma amostra biológica ou um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um 20 método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por Lck com um inibidor de Lck, em que o método compreende a administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Os termos "doença mediada por Lck" ou "condição mediada por Lck", conforme usado aqui, significam qualquer estado doentio ou outra condição prejudicial na qual se sabe que Lck desempenha um papel. Os termos "doença mediada por Lck" ou "condição mediada por Lck" também significam aquelas doenças ou condições que são aliviadas através de tratamento com um inibidor de Lck. Doenças ou condições mediadas por Lck incluem, mas não estão limitadas a, doenças autoimunes, tais como rejeição a transplante, alergias, artrite reumatóide e leucemia. A associação de Lck a várias doenças foi descrita, por exemplo, em Molina et al., Nature, 357, 161 (1992).

Outro aspecto da invenção se refere à inibição de atividade Lck em uma amostra biológica ou um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por Abl com um inibidor de Abl, em que o método compreende a administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Os termos "doença mediada por Abl" ou "condição

mediada por Abl", conforme usado aqui, significam qualquer estado doentio ou outra condição prejudicial na qual se sabe que Abl desempenha um papel. Os termos "doença mediada por Abl" ou "condição mediada por Abl" também significam 5 aquelas doenças ou condições que são aliviadas através de tratamento com um inibidor de Abl. Doenças ou condições mediadas por Abl incluem, mas não estão limitadas a, leucemias, particularmente leucemia mielóide crônica. A associação de Abl a várias doenças foi descrita, por 10 exemplo, em Druker et al., *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 1038-1042.

Outro aspecto da invenção se refere à inibição de atividade Abl em uma amostra biológica ou um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um 15 composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por cKit com um inibidor de cKit, em que o método compreende a 20 administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Os termos "doença mediada por cKit" ou "condição mediada por cKit", conforme usado aqui, significam qualquer

estado doentio ou outra condição prejudicial na qual se sabe que cKit desempenha um papel. Os termos "doença mediada por cKit" ou "condição mediada por cKit" também significam aquelas doenças ou condições que são aliviadas através de tratamento com um inibidor de cKit. Doenças ou condições mediadas por cKit incluem, mas não estão limitadas a, mastocitose/leucemia de mastócitos, tumor gastrintestinal estromal, linfoma de células T/assassinhas naturais sino-nasal, seminoma/disgerminoma, carcinoma da tireóide, carcinoma pulmonar de células pequenas, melanoma maligno, carcinoma cístico da adenóide, carcinoma do ovário, leucemia mielogênea aguda, linfoma anaplásico de células grandes, angiosarcoma, carcinoma endometrial, ALL/linfoma pediátrico de células T, carcinoma da mama e carcinoma da próstata. A associação de cKit à várias doenças foi descrita, por exemplo, em Heinrich, et al., *J. Clinical Oncology* 2002, 20, 1692-1703.

Outro aspecto da invenção se refere à inibição de atividade de cKit em uma amostra biológica ou um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por

Flt3 com um inibidor de Flt3, em que o método compreende a administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

5 Os termos "doença mediada por Flt3" ou "condição mediada por Flt3", conforme usado aqui, significam qualquer estado doentio ou outra condição prejudicial na qual se sabe que Flt3 desempenha um papel. Os termos "doença mediada por Flt3" ou "condição mediada por Flt3" também
10 significam aquelas doenças ou condições que são aliviadas através de tratamento com um inibidor de Flt3. Doenças ou condições mediadas por Flt3 incluem, mas não estão limitadas a, leucemia mielogênica aguda, leucemia de linhagem mista e leucemia linfocítica aguda. A associação
15 de Flt3 a várias doenças foi descrita, por exemplo, em Sternberg e Licht, *Curr. Opin Hematol.* 2004, 12, 7-13.

Outro aspecto da invenção se refere à inibição de atividade de Flt3 em uma amostra biológica ou um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de
20 um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por KDR com um inibidor de KDR, em que o método compreende a

administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Os termos "doença mediada por KDR" ou "condição
5 mediada por KDR", conforme usado aqui, significam qualquer estado doentio ou outra condição prejudicial na qual se sabe que KDR desempenha um papel. Os termos "doença mediada por KDR" ou "condição mediada por KDR" também significam aquelas doenças ou condições que são aliviadas através de
10 tratamento com um inibidor de KDR. Doenças ou condições mediadas por KDR incluem, mas não estão limitadas a, carcinoma do pulmão, mama, trato gastrintestinal, rim, bexiga, ovário e endométrio, tumores intracraniais, incluindo glioblastoma multiforme, hemangioblastoma
15 esporádico capilar, malignidades hematológicas, incluindo linfoma de células T, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt e leucemia pró-mielocítica, degeneração macular relacionada à idade, doença ocular herpética, artrite reumatóide, isquemia cerebral e endometriose. A associação
20 de KDR a várias doenças foi descrita, por exemplo, em Ferrara, *Endocrine Reviews* 2004, 25, 581-611.

Outro aspecto da invenção se refere à inibição de atividade KDR em uma amostra biológica ou um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um

composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

O termo "paciente" inclui seres humanos e indivíduos veterinários.

5 O termo "amostra biológica", conforme usado aqui, inclui, sem limitação, culturas celulares ou extratos das mesmas; preparados de uma enzima adequada para ensaio *in vitro*; material de biópsia obtido de um mamífero ou extratos do mesmo; e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen,
10 lágrimas ou outros fluidos sangüíneos ou extratos dos mesmos.

Uma quantidade eficaz para inibir proteína quinase, por exemplo, Aurora A, é uma quantidade que causa inibição mensurável da atividade de quinase quando comparado com a
15 atividade da enzima na ausência de um inibidor. Qualquer método pode ser usado para determinar a inibição tal como, por exemplo, os Exemplos de Testagem Biológica descritos abaixo.

O termo "carreador, adjuvante ou veículo
20 farmacologicamente aceitável" se refere a um carreador, adjuvante ou veículo não-tóxico que pode ser administrado a um paciente, junto com um composto da presente invenção, e o qual não destrói a atividade farmacológica do mesmo.

Veículos farmacologicamente aceitáveis que podem ser

usados nessas composições farmacêuticas são geralmente conhecidos na técnica. Eles incluem, mas não estão limitados a, permutadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas de soro, tal como albumina de soro humano, substâncias tampões, tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas parciais de glicerídeo de ácidos graxos vegetais saturados, água, solventes, sais ou eletrólites, tais como sulfato de protamina, hidrogeno fosfato de di-sódio, hidrogeno fosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, silicatos, sílica coloidal, tri-silicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias baseadas em celulose, polietileno glicol, carbóxi metilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, óleos, polímeros em blocos de polietileno- polióxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã.

Veículos farmacêuticamente aceitáveis podem conter misturas de mais de um excipiente nas quais os componentes e as proporções podem ser selecionados para otimizar as características desejadas da formulação incluindo, mas não limitado a, vida útil, estabilidade, carga do fármaco, local de distribuição, taxa de dissolução, auto-emulsificação, controle da taxa de liberação e local de liberação e metabolismo.

As composições da presente invenção podem ser

administradas oralmente, parenteralmente, através de inalação, tópica, retal, nasal, bucal, vaginal, transdermicamente ou via um reservatório implantado. O termo "parenteral", conforme usado aqui, inclui injeções 5 subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intra-articulares, intra-sinoviais, intra-esternais, intratecais, intra-hepáticas, intralesionais e intracranias ou técnicas de infusão. De preferência, as composições são administradas oralmente, subcutaneamente, 10 intraperitonealmente ou intravenosamente.

As formulações podem ser preparadas através de uma variedade de métodos conhecidos na técnica. Exemplos das técnicas de formulação podem ser encontrados em publicações da literatura e em textos tal como "Water-insoluble drug 15 formulation", editado por Rong Liu, 2000, Interpharm Press.

Formas estéreis injetáveis das composições da presente invenção podem ser suspensões aquosas ou oleaginosas. Essas suspensões podem ser formuladas de acordo com métodos conhecidos na técnica usando agentes de dispersão ou 20 umedecimento e agentes de suspensão adequados. Os preparados injetáveis estéreis podem também ser uma solução ou suspensão estéril injetável em um diluente ou solvente não-tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes

aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos estéreis fixos são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para essa finalidade, 5 qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono-ou di-glicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tais como ácido oléico e derivados de glicerídeo, são úteis no preparo de injetáveis, assim como os óleos naturais farmacologicamente aceitáveis, tais como óleo de oliva ou 10 óleo de mamona, especialmente em suas versões polioxietiladas. Essas soluções ou suspensões oleosas podem também conter um diluente ou dispersante alcoólico de cadeia longa, tal como carbóximetil celulose ou agentes de dispersão similares os quais são comumente usados na 15 formulação de formas de dosagem farmacologicamente aceitáveis, incluindo emulsões e suspensões. Outros tensoativos comumente usados, tais como Tweens, Spans e outros agentes de emulsificação tensoativos ou intensificadores de biodisponibilidade, os quais são 20 comumente usados na fabricação de sólidos, líquidos ou outras formas de dosagem farmacologicamente aceitáveis podem também ser usados para fins de formulação.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas através de métodos conhecidos na

técnica e podem ser oralmente administradas em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, mas não limitado a, cápsulas, tabletes, suspensões ou soluções aquosas. No caso de tabletes para uso oral, os veículos
5 comumente usados incluem, mas não estão limitados a, celulosos, lactose ou amido de milho. Agentes de lubrificação, tal como estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, diluentes ou veículos úteis incluem
10 lactose e amidos de milho seco. Quando suspensões ou soluções aquosas são requeridas para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes de emulsificação e suspensão. Se desejado, determinados agentes adoçantes, flavorizantes ou de coloração podem também ser adicionados.

15 Alternativamente, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Esses podem ser preparados usando métodos conhecidos na técnica incluindo, por exemplo, através de mistura do agente com um excipiente
20 não-irritante adequado, o qual é sólido em temperatura ambiente, mas líquido em temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para liberação do fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicóis.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem também ser administradas topicamente, especialmente quando o alvo do tratamento inclui áreas ou órgãos prontamente acessíveis através de aplicação tópica, incluindo doenças dos olhos, da pele, das vias aéreas ou do trato intestinal inferior. Formulações tópicas adequadas são prontamente preparadas para cada uma dessas áreas ou órgãos usando métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, aplicação tópica ao trato intestinal inferior pode ser realizada em uma formulação de supositório retal (veja acima) ou em uma formulação de enema adequada. Emplastos topicamente transdérmicos podem também ser usados.

Para aplicações tópicas ou transdérmicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas através de métodos conhecidos na técnica em uma pomada ou base adequada contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais veículos. Veículos para administração tópica dos compostos da presente invenção são bem conhecidos na técnica e incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera de emulsificação e água. Alternativamente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma loção ou creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou

dissolvidos em um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Veículos adequados incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, álcool cetearílico, 5 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

Para uso oftálmico, as composições farmacêuticas podem ser formuladas através de métodos conhecidos na técnica como suspensões micronizadas ou nanométricas em solução estéril isotônica com pH ajustado ou, de preferência, como 10 soluções salinas isotônicas estéreis com pH ajustado, com ou sem um conservante, tal como cloreto de benzalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma pomada, tal como petrolato.

15 As composições farmacêuticas da presente invenção podem também ser administradas através de aerossol nasal ou inalação. Tais composições são preparadas de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como suspensões ou 20 soluções salinas, opcionalmente empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para intensificar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos e/ou outros agentes de solubilização ou dispersão convencionais.

A presente invenção pode ser usada para tratar doenças inflamatórias ou imuno-mediadas em seres humanos ou animais, em que as doenças inflamatórias ou imuno-mediadas incluem, mas não estão limitadas a, artrite reumatóide, 5 osteoartrite, colite ulcerativa, doença de Crohn, úlcera de Mooren, artrite, sarcoidose, doença inflamatória ou imuno-mediada do intestino, lúpus sistêmico, síndrome de Wegener, doença de Stevens-Johnson, doença de Behcet, penfigóide, doença de Lyme, asma ou síndrome da imuno deficiência 10 adquirida.

A presente invenção pode ser usada para tratar doenças infecciosas em seres humanos ou animais, em que as doenças infecciosas incluem, mas não estão limitadas a, sífilis, infecção bacteriana, infecção Micobacteriana, úlcera 15 bacteriana, úlcera fúngica, infecção por *Herpes simplex*, infecção por *Herpes zoster*, infecção por protozoário, infecção por *Bartonellosis* ou toxoplasmose.

A presente invenção pode ser usada para tratar doenças sangüíneas ou do vaso sangüíneo em seres humanos ou 20 animais, em que as doenças sangüíneas ou do vaso sangüíneo incluem, mas não estão limitadas a, oclusão de veias, oclusão arterial, doença obstrutiva da carótida, poliarterite, aterosclerose, doença de Osler-Weber-Rendu, anemia de células falsiformes, leucemia, doença neoplásica

aguda ou crônica da medula óssea, hemangiomas, telangiectasia hereditária hemorrágica, doença da medula óssea, anemia, coagulação sangüínea deficiente ou alargamento dos nódulos linfáticos, fígado ou baço. A
5 presente invenção pode também ser usada para tratar doença neoplásica crônica da medula óssea, em que essa doença inclui, mas não está limitada a, mieloma múltiplo e síndrome mielodisplásica.

A presente invenção pode ser usada para tratar
10 condições da pele em seres humanos ou em animais, em que as condições da pele incluem, mas não estão limitadas a, cicatrização anormal de feridas, acne rosácea, queimaduras químicas da pele, dermatite ou psoríase.

Além disso, a invenção pode ser usada para tratar uma
15 variedade de sintomas pós-menopausa, osteoporose, doença cardiovascular, angiogênese do miocárdio, neovascularização de placas, articulações hemofílicas, angiofibroma, granulação de feridas, adesões intestinais, escleroderma, cicatrizes hipertróficas; isto é, quelóides. Ela é também
20 útil no tratamento de doenças que têm a angiogênese como uma consequência patológica, tal como doença por arranhadura de gato e úlceras por *Helicobacter pylori*. A invenção pode também ser usada para tratar mal de Alzheimer, para reduzir a incidência de derrame e como uma

alternativa às terapias anteriores de reposição de estrogênio. Os compostos da presente invenção podem trabalhar através de vias bioquímicas estrogênicas e não-estrogênicas.

5 Conseqüentemente, os compostos da presente invenção podem ser usados para tratar endometriose. Endometriose é o crescimento anormal de células endometriais; as mesmas células que revestem o útero, as quais são trocadas mensalmente no processo menstrual. Células endometriais

10 instáveis podem se posicionar na parte inferior do abdome em áreas tais como cul-de-sac, o septo reto-vaginal, o estômago, os tubos falopianos, os ovários e a bexiga. Durante a menstruação, o revestimento normal do útero é trocado e expelido através da vagina, mas tecido

15 transplantado endometrial não tem nenhum meio de sair do corpo; antes, o tecido endometrial e as células aderem e crescem onde posicionados. Os resultados são sangramento interno, inflamação e formação de cicatrizes. Uma das

20 conseqüências graves de cicatrização endometrial é a infertilidade. Os crescimentos endometriais são geralmente não malignos ou cancerígenos. Dentre outras complicações, os crescimentos podem romper e podem disseminar a endometriose para novas áreas da parte inferior do abdome. Endometriose é uma doença progressiva. Os crescimentos ou

lesões são primeiro observados como vesículas claras, então, tornam-se vermelhos e finalmente progridem para lesões pretas durante um período de sete a dez anos.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser formulados para aumentar a biodisponibilidade do composto através de métodos bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Os métodos de formulação dos compostos da presente invenção e exemplos das formulações são descritos em "Water-Insoluble Drug Formulation" Rong Liu editor, CRC Press LLC, 2000, o qual é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Formulações consideradas como parte da presente invenção incluem formulações de nanopartículas feitas através de métodos de precipitação controlada e através de métodos divulgados no Pedido de Patente U.S. No. 10/392.403 (Publicação No. 2004/0033267), o qual é aqui incorporado por referência em sua totalidade. Excipientes comuns para nanopartículas conhecidos na técnica incluem água, agentes de tensoativos, tais como polímeros de açúcar (celulose modificada) e detergentes e também, opcionalmente, conservantes tais como sais de benzalcônio, ácido benzóico ou sais do mesmo ou parabenos. Através de formação de nanopartículas, as composições divulgadas aqui têm biodisponibilidade aumentada. De preferência, as partículas

dos compostos da presente invenção têm um tamanho médio de partícula eficaz de menos do que cerca de 2 microns, menos do que cerca de 1900 nm, menos do que cerca de 1800 nm, menos do que cerca de 1700 nm, menos do que cerca de 1600 nm, menos do que cerca de 1500 nm, menos do que cerca de 1400 nm, menos do que cerca de 1300 nm, menos do que cerca de 1200 nm, menos do que cerca de 1100 nm, menos do que cerca de 1000 nm, menos do que cerca de 900 nm, menos do que cerca de 800 nm, menos do que cerca de 700 nm, menos do que cerca de 600 nm, menos do que cerca de 500 nm, menos do que cerca de 400 nm, menos do que cerca de 300 nm, menos do que cerca de 250 nm, menos do que cerca de 200 nm, menos do que cerca de 150 nm, menos do que cerca de 100 nm, menos do que cerca de 75 nm ou menos do que cerca de 50 nm, conforme medido através de métodos de dispersão luminosa, microscopia ou outros métodos apropriados bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Preparados em nanopartícula podem ser incorporados em muitas das abordagens de formulação descritas aqui incluindo, por exemplo, suspensões ou cremes ou pastas para administração tópica ou transdérmica ou suspensões ou pós ou tabletes ou cápsulas ou pelotas para supositórios ou para administração oral, suspensões para formulações injetáveis estéreis e formulações poliméricas.

Os compostos que compõem a presente invenção podem ser incorporados em polímeros biodegradáveis ou não-biodegradáveis que permitem a liberação controlada do composto. Os polímeros podem ser implantados de modo que o fármaco seja distribuído parenteralmente através do corpo ou os polímeros com os compostos que compõem a presente invenção podem ser implantados na proximidade do tumor. Uma revisão de polímeros para distribuição controlada do fármaco pode ser encontrada, por exemplo, em "Biodegradable Polimers as Drug Delivery Systems, Chasin M e Langer R (eds), New York, Marcel Dekker, 1990, o qual é incorporado aqui por referência em sua totalidade. Outra revisão pode ser encontrada em "Handbook of Biodegradable Polimers", D. Weseman, J. Kost e A. Domb, Taylor & Francis, 1998, o qual é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Um "derivado ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável" significa qualquer sal, éster, amido, sal de um éster ou amido ou outro derivado farmacologicamente aceitável de um composto da presente invenção o qual, quando administrado a um recipiente, é capaz de fornecer, direta ou indiretamente, um composto da presente invenção ou um metabólito inibitoriamente ativo ou um resíduo do mesmo. Derivados ou pró-fármacos particularmente favorecidos são aqueles que aumentam a biodisponibilidade

dos compostos da presente invenção quando tais compostos são administrados a um paciente (por exemplo, permitindo que um composto oralmente administrado seja mais prontamente absorvido no sangue) ou os quais intensificam a 5 distribuição do composto precursor a um compartimento biológico (por exemplo, o cérebro ou sistema linfático) com relação à espécie precursora.

Pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção incluem, sem limitação, os 10 derivados a seguir dos presentes compostos: ésteres, ésteres de aminoácido, amidas de aminoácido, ésteres de fosfato, sais de metal, ésteres de sulfonato, carbamatos e amidas.

Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da 15 presente invenção incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicas e orgânicas farmaceuticamente aceitáveis. Exemplos de sais de ácido adequados incluem acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzeno-sulfonato, bi-sulfato, butirato, citrato, canforato, cânfor-sulfonato, 20 ciclopentanopropionato, digluconato, dodecil-sulfato, etano-sulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, 2-hidróxietano-sulfonato, lactato, maleato, malonato, metano-

sulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, 5 tosilato e undecanoato. Outros ácidos, tal como oxálico, embora não sejam em si farmacologicamente aceitáveis, podem ser empregados no preparo de sais úteis como intermediários na obtenção dos compostos da invenção e seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis.

10 Sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metal alcalino (por exemplo, sódio e potássio), metal alcalino terroso (por exemplo, magnésio), amônio e $N^+(C_{1-4} \text{alquila})_4$. A presente invenção também considera a quaternização de quaisquer grupos básicos contendo 15 nitrogênio dos compostos divulgados aqui. Água ou produtos solúveis ou dispersíveis em óleo podem ser obtidos através de tal quaternização.

A quantidade do inibidor de proteína quinase que pode ser combinada com os materiais carreadores para produzir 20 uma forma de dosagem única variará dependendo do paciente tratado e do modo de administração em particular. De preferência, as composições serão formuladas de modo que uma dosagem de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/dia do inibidor possa ser administrada a um paciente que recebe

essas composições.

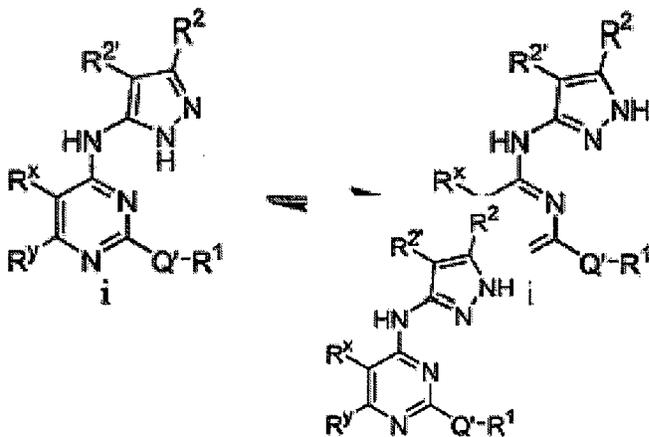
Deve ser entendido também que uma dosagem e regime de tratamento específico para qualquer paciente em particular dependerão de uma variedade de fatores, incluindo a
5 atividade do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, momento de administração, taxa de excreção, combinação do fármaco e o julgamento do médico que faz o tratamento e a gravidade da doença que está sendo tratada em particular. A quantidade
10 do inibidor também dependerá quando do composto em particular na composição. Dependendo da condição particular mediada pela proteína quinase a ser tratada ou prevenida, agentes terapêuticos adicionais, os quais são normalmente administrados para tratar ou prevenir tal condição, podem
15 ser administrados junto com os inibidores da presente invenção. Por exemplo, no tratamento de câncer, outros inibidores de quinase, agentes quimioterapêuticos, agentes anti-angiogênese, agentes anti-náusea, fatores de estimulação de colônia ou outros agentes antiproliferativos
20 podem ser combinados com os presentes compostos para tratar câncer, conforme é conhecido na técnica. Esses agentes incluem, sem limitação, bevacizumab, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracila, topotecan, taxanos, interferons e derivados de platina.

Outros exemplos de agentes com os quais os inibidores da presente invenção podem também ser combinados incluem, sem limitação, agentes para o tratamento de diabetes, tais como insulina ou análogos de insulina, na forma injetável ou para inalação, glitazonas, inibidores de alfa glicosidase, biguanidas, sensibilizadores de insulina e sulfonil uréias; agentes anti-inflamatórios, tais como corticosteróides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida e sulfasalazina; agentes imunomoduladores e imunossupressores, tais como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetila, interferons, corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina e sulfasalazina; fatores neurotróficos, tais como inibidores de acetilcolinesterase, inibidores da MAO, interferons, anti-convulsivantes, bloqueadores do canal de íons, riluzola e agentes anti-Parkinsonianos; agentes para tratamento de doença cardiovascular, tais como beta bloqueadores, inibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores do canal de cálcio e estatinas; agentes para tratamento de doença hepática, tais como corticosteróides, colestiramina, interferons e agentes anti-virais; agentes para o tratamento de distúrbios sangüíneos, tais como corticosteróides, agentes anti-leucêmicos e fatores de crescimento; anticorpos terapêuticos, tal como bevacizumab;

e agentes para o tratamento de distúrbios de imunodeficiência, tal como gama globulina.

Esses agentes adicionais podem ser administrados separadamente a partir de uma composição contendo inibidor de proteína quinase ou como parte de um regime de dosagem múltipla. Alternativamente, esses agentes podem ser parte de uma forma de dosagem única, misturados junto com o inibidor de proteína quinase da presente invenção em uma composição única.

Os compostos da presente invenção podem existir nas formas tautoméricas alternativas, por exemplo, como os tautômeros mostrados abaixo. A menos que de outro modo indicado, a representação de qualquer tautômero se destina a incluir quaisquer outros tautômeros.



Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula I ou um derivado ou pró-fármaco

farmaceuticamente aceitável do mesmo,

Fórmula I

em que:

R^x e R^y são independentemente selecionados do grupo
5 consistindo de $-T-R^3$ e $-L-Z-R^3$;

Q' é selecionado do grupo consistindo de $-CR^{6''} = CR^{6''} -$
e $-\text{---}$, em que o referido $-CR^{6''} = CR^{6''} -$ pode ser uma
ligação dupla *cis* ou *trans* ou uma mistura dos mesmos;

R^1 é $-T-(\text{Anel D})$;

10 o Anel D é um anel monocíclico de 5-7 membros ou anel
bicíclico de 8-10 membros selecionado do grupo consistindo
de arila, heteroarila, heterociclila e carbociclila, o
referido anel de heteroarila ou heterociclila tendo 1-4
heteroátomos no anel selecionados do grupo consistindo de
15 nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que cada carbono
substituível no anel do Anel D é independentemente
substituído por oxo, $-T-R^5$ ou $-V-Z-R^5$ e cada nitrogênio
substituível no anel do Anel D é independentemente
substituído por $-R^4$;

20 T é uma ligação de valência ou $-(C(R^{6'})_2)-A-$;

A é uma ligação de valência ou uma cadeia C_1-C_3
alquilideno em que uma unidade de metileno da referida
cadeia C_{1-3} alquilideno é opcionalmente substituída por $-O-$

, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂ -, -SO₂NH-, -NHSO₂ -, -CO₂ -, -OC(O)-, -OC(O)NH- ou -NHCO₂-;

Z é uma cadeia C₁₋₄ alquilideno;

L é selecionado do grupo consistindo de -O-, -S-, -SO-
5 , -SO₂-, -N(R⁶)SO₂ -, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂-,
-C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,
10 C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- e -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² e R^{2'} são independentemente selecionados do grupo consistindo de -R e -T-W-R⁶ ou R² e R^{2'}, tomados juntos com seus átomos intervenientes, formam um anel fundido,
15 insaturado ou parcialmente insaturado de 5-8 membros, tendo 0-3 heteroátomos no anel selecionados do grupo consistindo de nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que cada carbono substituível no anel do referido anel fundido formado por R² e R^{2'} é independentemente substituído por halo, oxo, -CN,
20 -NO₂, R⁷ ou -V-R⁶ e cada nitrogênio substituível no anel do referido anel formado por R² e R^{2'} é independentemente substituído por -R⁴;

R³ é selecionado do grupo consistindo de -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -

$S(O)_2 R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ alifático})$, $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ e $-OC(=O)N(R)_2$;

5 cada R é independentemente hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado do grupo consistindo de C_{1-6} alifático, C_{6-10} arila, um anel heteroarila tendo 5-10 átomos no anel e um anel heterociclila tendo 5-10 átomos no anel;

10 cada R^4 é independentemente selecionado do grupo consistindo de $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2(C_{1-6} \text{ alifático opcionalmente substituído})$, $-CON(R^7)_2$ e $-SO_2R^7$;

15 cada R^5 é independentemente selecionado do grupo consistindo de $-R$, halo, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R_5$, $-N(R^4)COR_5$, $-N(R^4)CO_2(C_{1-6} \text{ alifático opcionalmente substituído})$, $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ e $-OC(=O)N(R^4)_2$;

20 V é selecionado do grupo consistindo de $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$,

$C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, -
 $C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, - $C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, -
 $C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ e $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W é selecionado do grupo consistindo de $-C(R^6)_2O-$, -
 5 $C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, -
 $C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, - $C(R^6)=NN(R^6)-$, -
 $C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, -
 $C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ e $-CON(R^6)-$;

10 cada R^6 é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído ou dois grupos R^6 no mesmo átomo de nitrogênio podem ser tomados junto com o átomo de nitrogênio para formar um anel de heterociclila ou
 15 heteroarila de 3-6 elementos;

cada $R^{6'}$ é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e um grupo C_{1-4} alifático ou dois $R^{6'}$ no mesmo átomo de carbono são tomados juntos para formar um anel carbocíclico de 3-8 membros;

20 cada $R^{6''}$ é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, um grupo C_{1-4} alifático, halogênio, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída ou dois $R^{6''}$ nos átomos de carbono adjacentes são tomados juntos para formar um anel

carbocíclico de 5-7 membros;

e cada R^7 é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e um grupo C_{1-6} alifático opcionalmente substituído ou dois R^7 no mesmo nitrogênio são tomados juntos com o nitrogênio para formar um anel de heterociclila ou heteroarila de 5-8 membros.

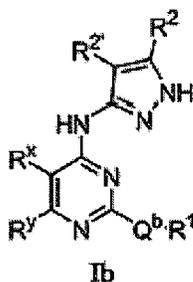
Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ia ou um derivado ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo,



10 em que R^2 , $R^{2'}$, R^x , R^y e R^1 são conforme definido na fórmula I; Q^a é *cis* ou *trans* $-CR^{6''}=CR^{6''}-$ ou uma mistura dos mesmos; e cada $R^{6''}$ é independentemente selecionado de hidrogênio, metila, halogênio, arila opcionalmente substituída e heteroarila opcionalmente substituída.

15 Em muitas modalidades, a invenção proporciona compostos da fórmula Ia em que Q^a é *trans* $-CR^{6''}=CR^{6''}-$.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um composto da fórmula Ib ou um derivado ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo,



em que R^2 , R^x , R^y e R^1 são conforme definido na fórmula

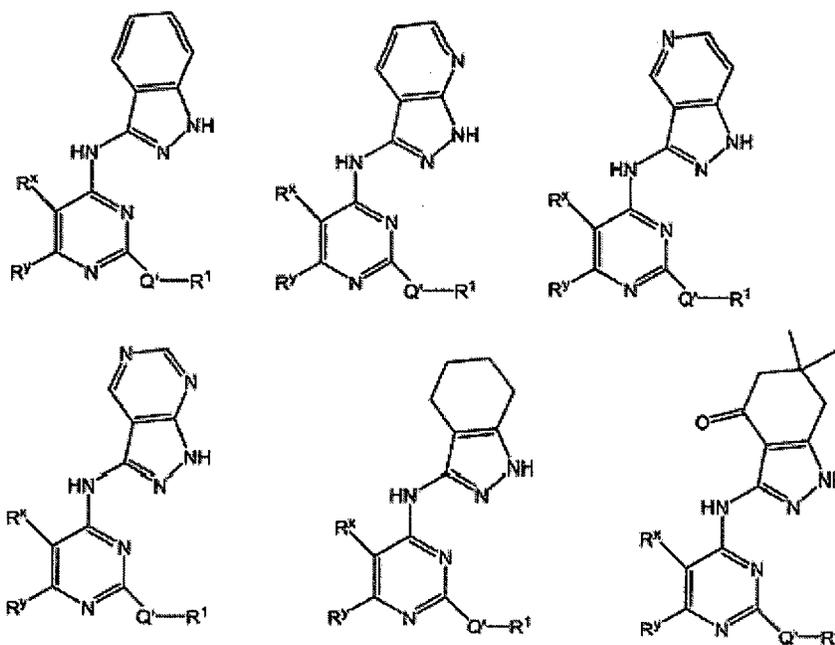
I e Q^b é \equiv .

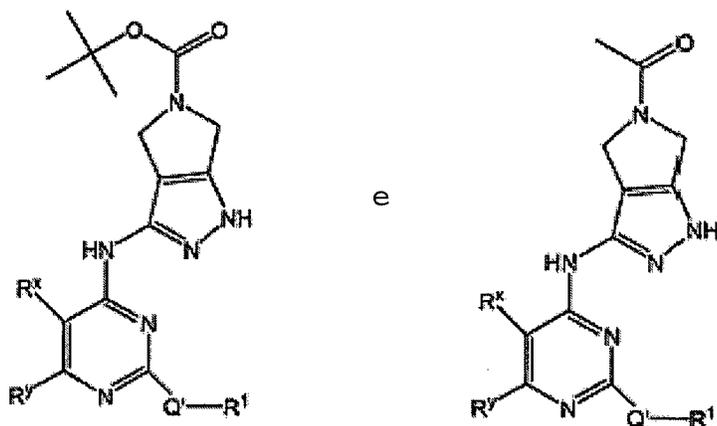
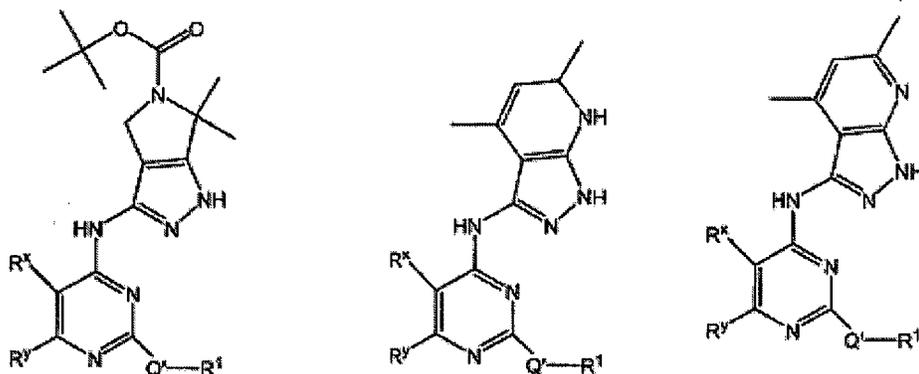
Grupos R^x preferidos nos compostos das fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa e IIb incluem hidrogênio, alquila, amino, nitro, alquil- ou dialquilamino, acetamido ou um grupo C_{1-4} alifático, tal como metila, etila, ciclopropila ou isopropila e, ainda mais preferivelmente, hidrogênio e amino.

Grupos R^y preferidos nos compostos das fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa e IIb incluem $-T-R^3$ ou $-L-Z-R^3$, em que T é uma ligação de valência ou uma alquila (1-6 carbonos de comprimento, ramificada ou não ramificada) ou alqueno (1-6 carbonos de comprimento, ramificada ou não ramificada), L é $-O-$, $-S-$, $-C(R)_2O-$, $-CO-$, $C(O)N(R^6)-$ ou $-N(R^4)-$ e R^3 é $-R$, $-N(R^4)_2$ ou OR. Grupos R^y preferidos incluem anéis de heteroarila ou heterocíclicos não-aromáticos de 5-6 membros, tais como 2-piridila, 3-pirididila, 4-piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, hidróxipiperidinila, N-(4-hidróxipiperidin)-ila, O-(4-piperidinila), piperazinila, alquilpiperazinila ou metilpiperazinila, N-acetilpiperizinila,

alquilcarboxamidopiperizinila, N-(metil-
sulfona)piperizinila, tiofeno, furano, tetrahydrofurano,
ciclo[2.2.1]heptenila; C₁₋₆ alifático, tal como metila,
etila, ciclopropila, isopropila ou t-butila;
5 alcóxilalquilamino, tal como metóxiethylamino; alcóxilalquila,
tal como metóximetila ou metóxiethyl; amino, alquil- ou
dialquilamino, tais como ethylamino ou dimethylamino; alquil-
ou dialquilaminoalcóxi, tal como dimethylaminopropilóxi;
acetamido; alcóxicarbonila; alquil- e
10 dialquilamidocarbonila; e fenila opcionalmente substituída,
tal como fenila ou halo-fenila substituída. Para
nitrogênios de amina, o N pode estar na forma de base
livre, um sal ou sal quaternário farmacologicamente
aceitável. A presente invenção considera que R³ pode estar
15 preso a L ou T junto com o heteroátomo ou qualquer átomo no
anel onde existe um hidrogênio disponível para a fixação do
anel.

R^2 e $R^{2'}$ podem ser tomados juntos para formar um anel fundido, assim, proporcionando um sistema de anel bicíclico contendo um anel de pirazola. Anéis fundidos preferidos incluem benzo, pirido, pirimido, um anel carbocíclico parcialmente insaturado de 6 elementos, em que o referido anel fundido é opcionalmente substituído. Anéis de 5 elementos fundidos são também considerados e incluem, mas não estão limitados a, pirrolo, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofurano, imidazolidina e pirazolidina. Esses são exemplificados nos compostos da fórmula I a seguir tendo um sistema de anel bicíclico contendo pirazola, mas também se aplicam a compostos das fórmulas Ia e Ib:





Substituintes preferidos nos anéis $R^2/R^{2'}$ fundidos incluem um ou mais dos seguintes: -halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-3}$ alquila, $-C_{1-3}$ haloalquila, $-NO_2$, $-O(C_{1-3}$ alquila), $-CO_2(C_{1-3}$ alquila), $-CN$, $-SO_2(C_{1-3}$ alquila), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-3}$ alquila), $-NHC(O)(C_{1-3}$ alquila), $-C(O)NH_2$ e $-CO(C_{1-3}$ alquila), em que $(C_{1-3}$ alquila) é, ainda mais preferivelmente, metila.

Quando o sistema de anel de pirazola é monocíclico, grupos R^2 preferidos incluem hidrogênio, C_{1-4} alifático, alcoxicarbonila, fenila (não) substituída, hidroxialquila,

alcoxialquila, aminocarbonila, mono- ou
dialquilaminocarbonila, aminoalquila, alquilaminoalquila,
dialquilaminoalquila, fenilaminocarbonila e (N-
heterociclil)carbonila. Exemplos de tais substituintes R²
5 preferidos incluem metila, ciclopropila, etila, isopropila,
propila, t-butila, ciclopentila, fenila, CO₂H, CO₂CH₃,
CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph,
CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂,
CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(ciclohexila),
10 CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃,
CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-metóximetilpirrolidin-1-
ila), CONH(3-tolila), CONH(4-tolila), CONHCH₃, CO(morfolin-
1-ila), CO(4-metilpiperazin-1-ila), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂ e
CO(piperidin-1-ila). Um grupo R^{2'} preferido é hidrogênio.

15 Quando o Anel D das fórmulas I, Ia ou Ib é
monocíclico, grupos Anel D preferidos incluem fenila,
piridila, piridazinila, pirimidinila e pirazinila
opcionalmente substituída.

Quando o Anel D das fórmulas I, Ia ou Ib é bicíclico,
20 grupos de Anel D bicíclico opcionalmente substituído
incluem naftila, tetrahidronaftila, indanila,
benzimidazolila, quinolinila, indolila, isoindolila,
indolinila, benzo[b]furila, benzo[b]tiofenila, indazolila,
benzothiazolila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila,

quinoxazolinila, 1,8-naftiridinila e isoquinolinila.

No Anel D das fórmulas I, Ia ou Ib, substituintes T-R⁵ ou V-Z -R⁵ preferidos incluem -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, um grupo C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂ e -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, em que R é selecionado de hidrogênio, C₁₋₆ alifático, fenila, um anel de heteroarila de 5-6 elementos ou um anel heterocíclico de 5-6 elementos.

Substituintes R⁵ mais preferidos incluem -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHet, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂(n-propila), -NHSO₂(isopropila), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCciclopropila), -NHCO(isobutila), -NHCOCH₂(morfolin-4-ila), -NHCOCH₂CH₂(morfolin-4-ila), -NHCO-CH₂CH₂CH₂(morfolin-4-ila), -NHCO₂(t-butila), -NH(C₁₋₄ alifático), tal como -NHMe, -N(C₁₋₄ alifático)₂, tal como -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ alifático), tal como -OMe, C₁₋₄ alifático, tais como metila, etila, ciclopropila, isopropila ou t-butila e -CO₂(C₁₋₄ alifático).

Compostos de fórmula I preferidos têm uma, duas, três, quatro, cinco ou todas as características selecionadas do grupo consistindo de:

(a) R^x é hidrogênio, nitro, amino, alquil- ou dialquilamino, acetamido ou um grupo C_{1-4} alifático;

(b) R^y é $-T-R^3$ ou $-L-Z-R^3$, em que T é uma ligação de valência ou $-(C(R^{6'})_2)-$ e R^3 é $-R$, $-N(R^4)_2$, $-OR$ ou $-CO_2R$;

5 (c) R^1 é $-T-(Anel D)$, em que T é uma ligação de valência ou $-(C(R^{6'})_2)-$;

(d) O Anel D é um anel de arila ou heteroarila monocíclico opcionalmente substituído de 5-7 membros ou um bicíclico 8-10 membros;

10 (e) R^2 é $-R$ ou $-T-W-R^6$ e $R^{2'}$ é hidrogênio ou R^2 e $R^{2'}$ são tomados juntos para formar um benzo anel opcionalmente substituído; e

(f) cada R^6 é independentemente hidrogênio, um grupo C_{1-4} alifático, halogênio, arila opcionalmente substituída
15 ou heteroarila opcionalmente substituída.

Compostos da fórmula I ainda mais preferidos têm uma, duas, três, quatro, cinco, seis ou todas as características selecionadas do grupo consistindo de:

(a) R^y é $-T-R^3$ ou $-L-Z-R^3$, em que T é uma ligação de
20 valência ou $-(C(R^{6'})_2)-$ e R^3 é $-R$, $-OR$, $-N(R^4)_2$ ou $-CO_2R$, em que R é hidrogênio, C_{1-6} alifático, heterociclila de 5-6 membros, arila de 6 elementos ou heteroarila de 5-6 membros;

(b) R^1 é $-T-(Anel D)$, em que T é uma ligação de

valência ou $-(C(R^{6'})_2)-$;

(c) Anel D é um anel arila ou heteroarila monocíclico de 5-6 membros ou bicíclico de 8-10 membros opcionalmente substituído;

5 (d) R^2 é -R e R^2 é hidrogênio, em que -R é, independentemente, hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado do grupo consistindo de C_{1-6} alifático, C_{6-10} arila, um anel heteroarila tendo 5-10 átomos no anel e um anel heterociclila tendo 5-10 átomos no
10 anel;

(e) L é -O-, -S-, -N(R^4)- ou -C(O)N(R^6)-;

(f) Q^1 é *trans* -CR⁶"=CR⁶"- ou $\text{---}=\text{---}$; e

(g) cada $R^{6"}$ é independentemente hidrogênio, metila, halogênio, arila opcionalmente substituída ou heteroarila
15 opcionalmente substituída.

Compostos ainda mais preferidos da fórmula I têm uma, duas, três, quatro, cinco ou todas as características selecionadas do grupo consistindo de:

(a) R^x é hidrogênio, metila, etila, propila, ciclopropila, isopropila, amino, dimetilamino, metilamino, nitro ou acetamido;
20

(b) R^y é selecionado de 2-piridila, 4-piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila,

hidróxipiperidinila, N-(4-hidróxipiperidin)-ila, O-(4-piperidinila), piperazinila, alquilpiperazinila, 4-alquilpiperazinila, metila, etila, ciclopropila, isopropila, t-butila, alcóxialquilamino, alcóxialquila, 5 alquil- ou dialquilamino, alquil- ou dialquilaminoalcóxi, acetamido, fenila opcionalmente substituída, metóximetila, -CO₂R e -C(O)N(R⁶)ZR;

(c) R¹ é -T-(Anel D), em que T é uma ligação de valência e o Anel D é um anel de arila ou heteroarila de 5-10 6 membros, em que o Anel D é opcionalmente substituído por um a dois grupos selecionados de -halo, CF₃, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁴)COCH₂N(R⁶)₂, -N(R⁴)COCH₂CH₂N(R⁶)₂ e -N(R⁴)COCH₂CH₂CH₂15 N(R⁶)₂;

(d) R² é hidrogênio ou um C₁₋₆ alifático substituído ou não substituído;

(e) Q¹ é *trans* -CR⁶"=CR⁶"- ou $\text{---}=\text{---}$; e

(f) cada R⁶ é independentemente hidrogênio, metila, 20 cloro ou flúor.

Compostos particularmente mais preferidos da fórmula I têm uma, duas, três, quatro, cinco ou todas as características selecionadas do grupo consistindo de:

(a) R^x é hidrogênio ou amino;

(b) R^y é selecionado de 2-piridila, 4-piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, hidróxipiperidinila, N-(4-hidróxipiperidin)-ila, O-(4-
5 piperidinila), piperazinila, alquilpiperazinila, 4-
alquilpiperazinila, alcóxialquilamino, alcóxialquila, alquil- ou dialquilamino, alquil- ou dialquilaminoalcóxi, fenila opcionalmente substituído, $-CO_2R$ e $-C(O)NHZR$;

(c) R^1 é T-(Anel D), em que T é uma ligação de
10 valência e o Anel D é um anel arila ou heteroarila de 5-6
elementos, em que o Anel D é opcionalmente substituído por
um a dois grupos selecionados de -halogênio, -CN, $-CF_3$, -
 NO_2 , $-N(R^4)_2$, grupo C_{1-6} alifático opcionalmente
substituído, -OR, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)JSO_2IFC$
15 $-N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$, $-N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$ e $-N(R^4)COCH_2CH_2CH_2$
 $N(R^6)_2$;

(d) R^2 é hidrogênio ou um C_{1-6} alifático substituído ou
não substituído e L é -O-, -S-, -NH- ou $-C(O)NH-$;

(e) Q^1 é *trans* $-CR^6=CR^6-$; e

20 (f) cada R^6 é independentemente hidrogênio ou flúor.

Compostos preferidos da fórmula Ia ou Ib têm uma, duas, três, quatro, cinco ou todas as características selecionadas do grupo consistindo de:

(a) R^x é hidrogênio, nitro, amino, alquil- ou

dialquilamino, acetamido ou um grupo C_{1-4} alifático;

(b) R^y é $-T-R^3$ ou $-L-Z-R^3$, em que T é uma ligação de valência ou $-(C(R^{6'})_2)-$ e R^3 é $-R$, $-N(R^4)_2$, $-OR$ ou $-CO_2R$;

(c) R^1 é $-T-(Anel D)$, em que T é uma ligação de 5 valência ou $-(C(R^6)_2)-$;

(d) Anel D é um anel de arila ou heteroarila monocíclico de 5-7 membros ou um bicíclico de 8-10 membros;

(e) R^2 é $-R$ ou $-T-W-R^6$ e $R^{2'}$ é hidrogênio ou R^2 e $R^{2'}$ são tomados juntos para formar um anel benzo opcionalmente 10 substituído; e

(f) cada R^6 é independentemente hidrogênio, um grupo C_{1-6} alifático, halogênio, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

Compostos mais preferidos da fórmula Ia ou Ib têm uma, 15 duas, três, quatro, cinco ou todas as características selecionadas do grupo consistindo de:

(a) R^y é $-T-R^3$ ou $-L-Z-R^3$ em que T é uma ligação de valência ou $-(C(R^{6'})_2)-$ e R^3 é $-R$, $-OR$, $-N(R^4)_2$ ou $-CO_2R$, em que R é hidrogênio, C_{1-6} alifático, heterociclila de 5-6 20 elementos, arila de 6-elementos ou heteroarila de 5-6 elementos;

(b) R^1 é $-T-(Anel D)$, em que T é uma ligação de valência ou $-(C(R^{6'})_2)-$;

(c) O Anel D é um anel de arila ou heteroarila

monocíclico de 5-6 membros ou um bicíclico de 8-10 membros;

(d) R^2 é -R e R^2 é hidrogênio, em que -R é independentemente hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado do grupo consistindo de C_{1-6} alifático, C_{6-10} arila, um anel de heteroarila tendo 5-10 átomos no anel e um anel de heterociclila tendo 5-10 átomos no anel;

(e) L é -O-, -S-, -N(R^4)- ou -C(O)N(R^6)-; e

(f) cada R^6 é independentemente hidrogênio, metila, halogênio, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

Compostos ainda mais preferidos da fórmula Ia ou Ib têm uma, duas, três, quatro ou todas as características selecionadas do grupo consistindo de:

(a) R^x é hidrogênio, metila, etila, propila, ciclopropila, isopropila, amino, dimetilamino, metilamino, nitro ou acetamido;

(b) R^y é selecionado de 2-piridila, 4-piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, hidróxipiperidinila, N-(4-hidróxipiperidin)-ila, O-(4-piperidinila), piperazinila, alquilpiperazinila, 4-alquilpiperazinila, metila, etila, ciclopropila, isopropila, t-butila, alcóxialquilamino, alcóxialquila, alquil- ou dialquilamino, alquil- ou dialquilaminoalcóxi,

acetamido, fenila opcionalmente substituída, metóximetila, $-CO_2R$ e $-C(O)N(R^6)ZR$;

(c) R^1 é $-T-(Anel D)$, em que T é uma ligação de valência e o Anel D é um anel de arila ou heteroarila de 5-6 membros, em que o Anel D é opcionalmente substituído por um a dois grupos selecionados de $-halo$, CF_3 , $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, grupo C_{1-6} alifático opcionalmente substituído, $-OR$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$, $-N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$ e $-N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^6)_2$;

(d) R^2 é hidrogênio ou um C_{1-6} alifático substituído ou não substituído; e

(e) cada R^6 é independentemente hidrogênio, metila, cloro ou flúor.

Compostos particularmente preferidos da fórmula Ia ou Ib têm uma, duas, três, quatro ou todas as características selecionadas do grupo consistindo de:

(a) R^x é hidrogênio ou amino;

(b) R^y é selecionado de 2-piridila, 4-piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, hidróxipiperidinila, N-(4-hidróxipiperidin)-ila, O-(4-piperidinila), piperazinila, alquilpiperazinila, 4-alquilpiperazinila, alcóxialquilamino, alcóxialquila, alquil- ou dialquilamino, alquil- ou dialquilaminoalcóxi, fenila opcionalmente substituída, $-CO_2R$ e $-C(O)NHZR$;

(c) R^1 é T-(Anel D), em que T é uma ligação de valência e o Anel D é um anel de arila ou heteroarila de 5-6 membros, em que o Anel D é opcionalmente substituído por um a dois grupos selecionados de -halogênio, -CN, -CF₃, -NO₂, -N(R⁴)₂, grupo C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁴)COCH₂N(R⁶)₂, -N(R⁴)COCH₂CH₂N(R⁶)₂ e -N(R⁴)COCH₂CH₂CH₂N(R⁶)₂;

(d) R^2 é hidrogênio ou um C₁₋₆ alifático substituído ou não substituído e L é -O-, -S-, -NH- ou -C(O)NH-; e

(e) cada $R^{6''}$ é independentemente hidrogênio ou flúor.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula II ou um derivado ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo:



15 em que:

R^x é hidrogênio, nitro, amino, alquil- ou dialquilamino, acetamido ou um grupo C₁₋₄ alifático;

R^y é 2-piridila, 4-piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, 4-

alquillpiperazinila, alcóxialquilamino, alcóxialquila, alquil- ou dialquilamino, alquil- ou dialquilaminoalcóxi, fenila opcionalmente substituída, $-\text{CO}_2\text{R}$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{NHZR}$, em que R é hidrogênio, C_{1-6} alifático, heterociclila de 5-6 elementos, fenila ou heteroarila de 5-6 membros e Z é um cadeia $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilideno;

Q' é $-\text{CR}^6=\text{CR}^6-$ ou \equiv em que, o $-\text{CR}^6=\text{CR}^6-$ pode ser uma ligação dupla *cis* ou *trans*; e cada R^6 é independentemente hidrogênio, metila, halogênio, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; e

R^1 é fenila opcionalmente substituída por um a dois grupos selecionados do grupo consistindo de -halogênio, -CN, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, um grupo C_{1-6} alifático opcionalmente substituído, $-\text{OR}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ e $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, em que R, R^4 e R^6 são conforme definido na fórmula I.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona compostos da fórmula I ou II em que Q' é *trans* $-\text{CH}=\text{CH}-$. Em outras modalidades, Q' é \equiv .

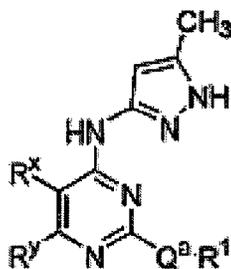
Em outras modalidades dos compostos da fórmula I ou II, R^x é hidrogênio.

Em ainda outras modalidades, R^y é selecionado de 2-piridila, 4-piridila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, hidróxipiperidinila, N-(4-hidróxipiperidin)-ila, O-(4-piperidinila), piperazinila, alquilpiperazinila, 5 4- alquilpiperazinila, alcóxialquilamino, alcóxialquila, alquil- ou dialquilamino, alquil- ou dialquilaminoalcóxi, fenila opcionalmente substituída, $-CO_2R$ e $-C(O)NHZR$.

Em algumas modalidades, R^y é 4-alquilpiperazinila. Em outras modalidades, R^y é 4-metilpiperazinila.

10 Em algumas modalidades R^y é hidróxipiperidinila. Em outras modalidades R^y é N-(4-hidróxipiperidin)-ila ou O-(4-piperidinila).

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula IIa ou um derivado ou pró-fármaco 15 farmacologicamente aceitável do mesmo:



IIa

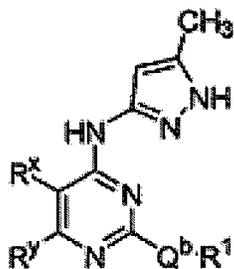
em que R^x , R^y e R^1 são conforme definido na fórmula II; Q^a é *cis* ou *trans* $-CR^{6''}=CR^{6''}-$ ou uma mistura dos mesmos; e cada $R^{6'}$ é independentemente selecionado de hidrogênio, metila, halogênio, arila opcionalmente substituída e heteroarila

opcionalmente substituída.

Em algumas modalidades do composto da fórmula II, Q^a é *cis* - $CR^{6''}=CR^{6''}$ -.

Em outras modalidades, Q^a é *trans* - $CR^{6''}=CR^{6''}$ -.

- 5 Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos da fórmula IIa ou um derivado ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo:

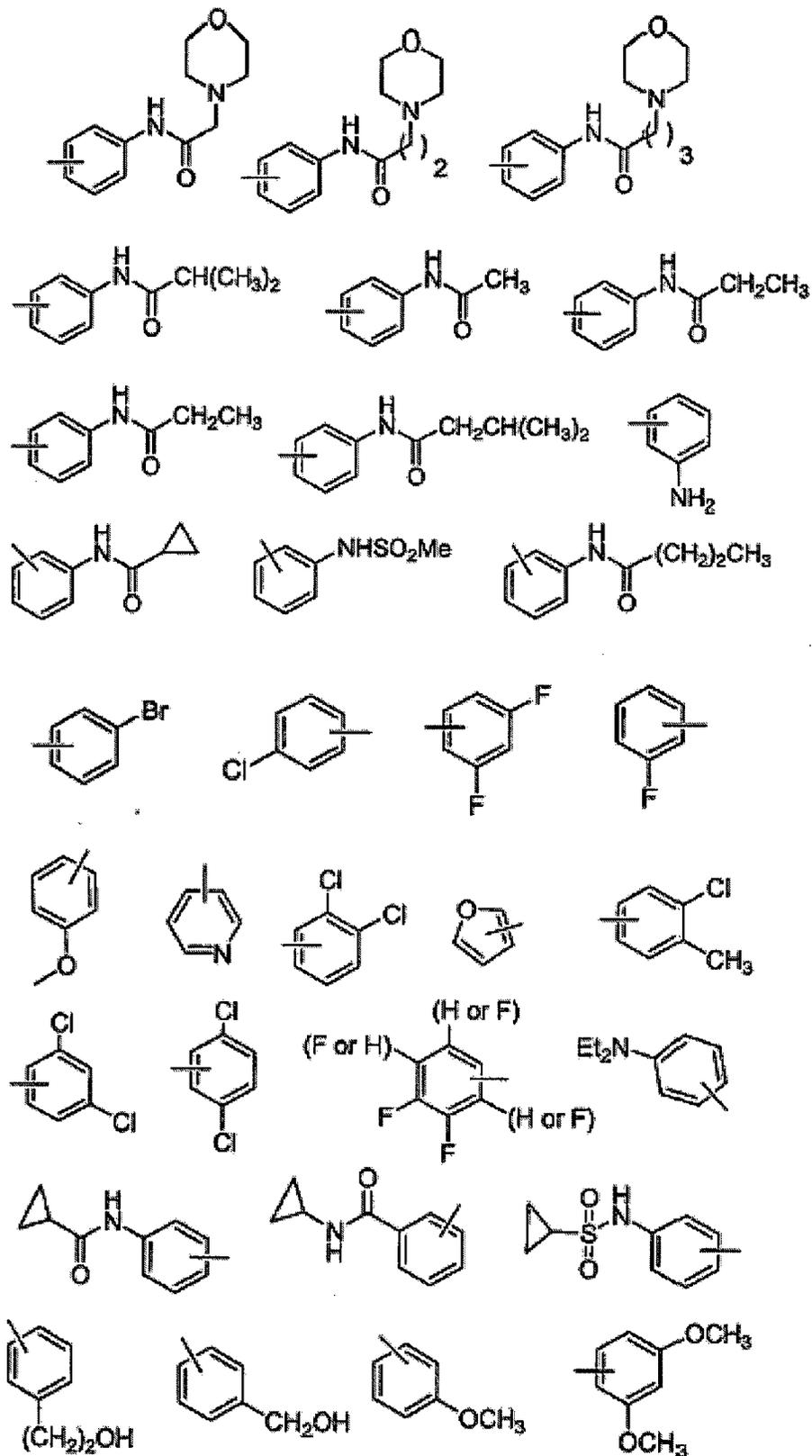


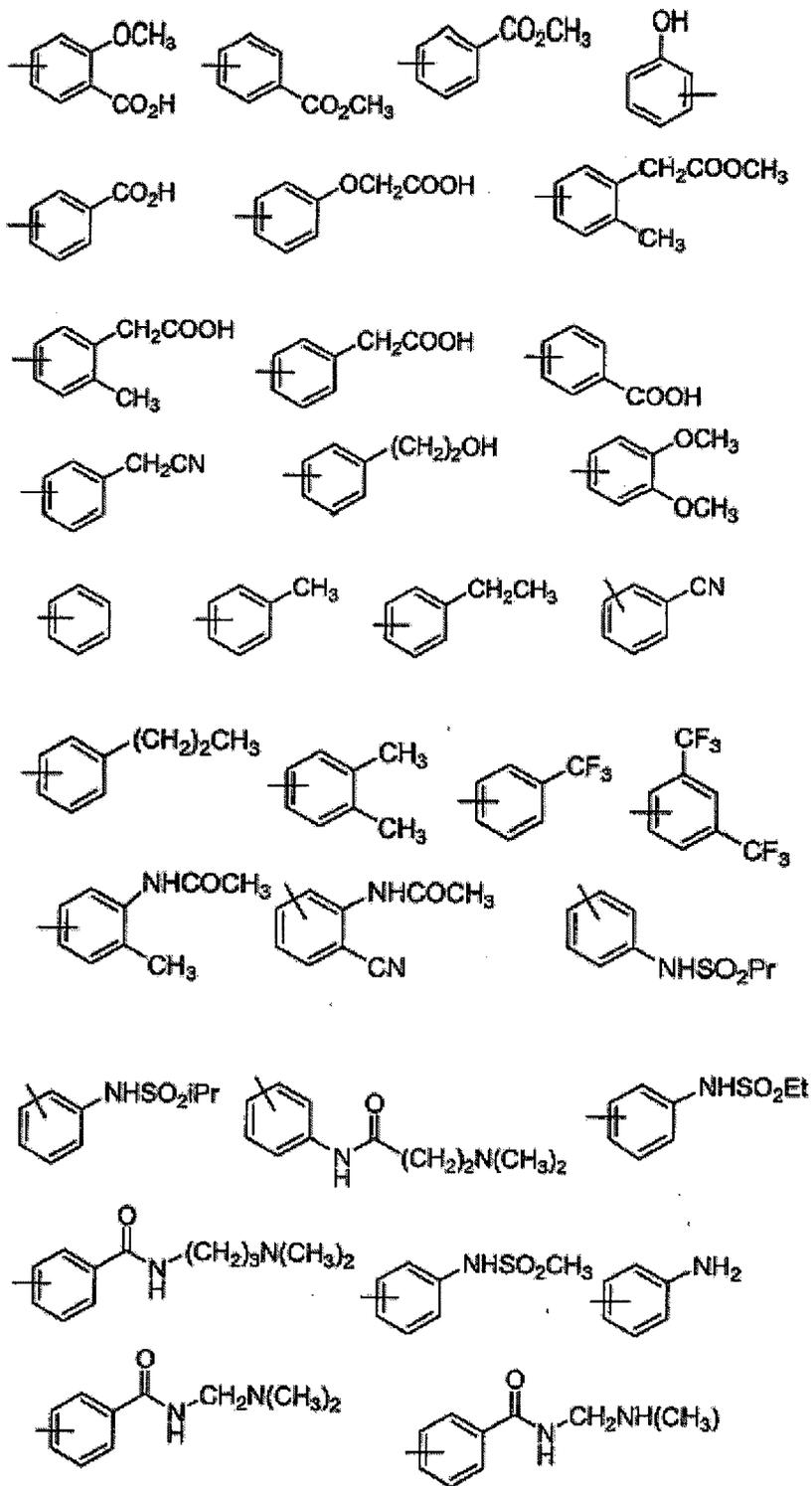
IIb

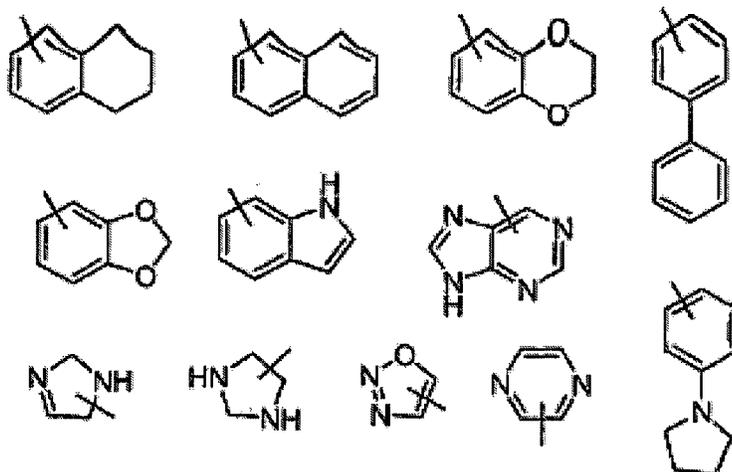
em que R^x , R^y e R^1 são conforme definido na fórmula II e Q^b

é \equiv .

- 10 Em algumas modalidades, a invenção proporciona compostos das fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa ou IIb em que R^1 é selecionado do grupo a seguir:







onde a linha pontilhada do lado do substituinte indica que o substituinte pode ser unido ao ligante em qualquer átomo no anel onde existe um hidrogênio disponível para substituição.

5 Em algumas modalidades dos compostos das fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa ou IIb, R^x é hidrogênio.

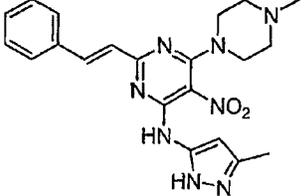
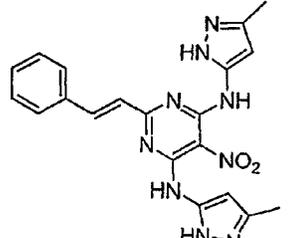
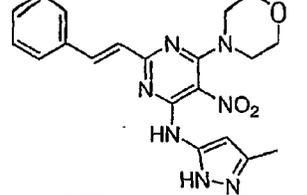
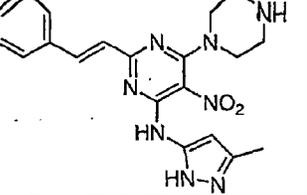
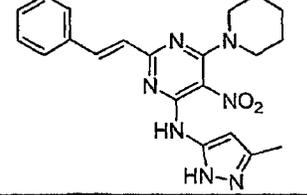
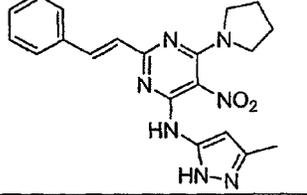
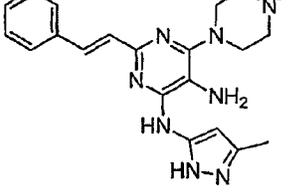
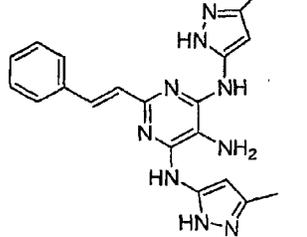
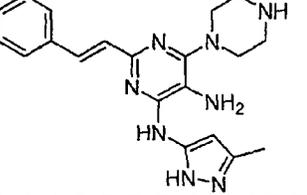
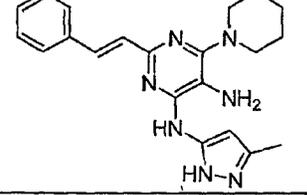
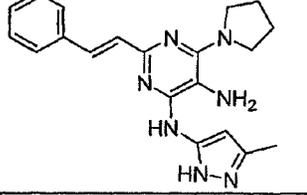
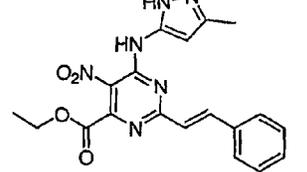
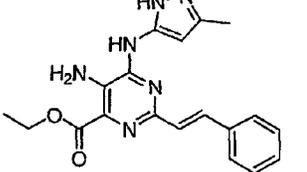
Em algumas modalidades dos compostos das fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa ou IIb, R^y é 4-metilpiperazinila.

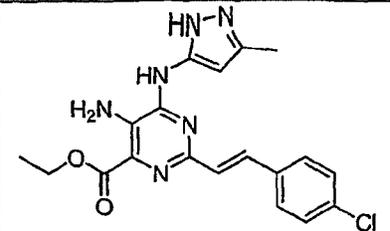
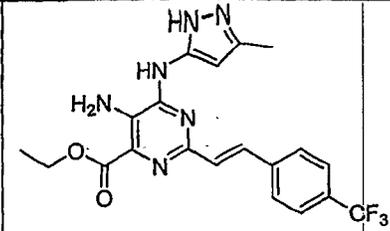
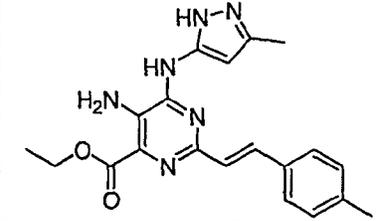
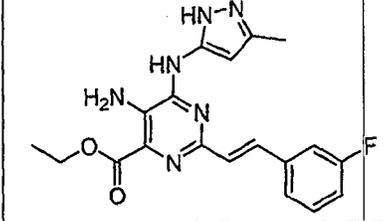
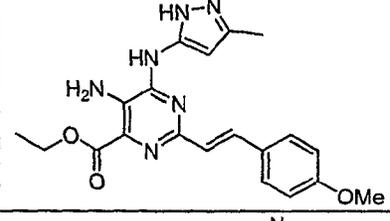
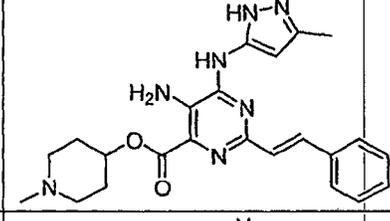
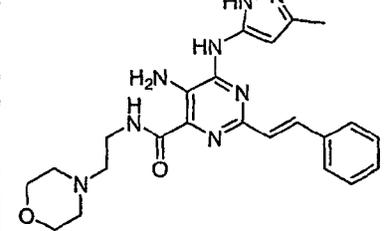
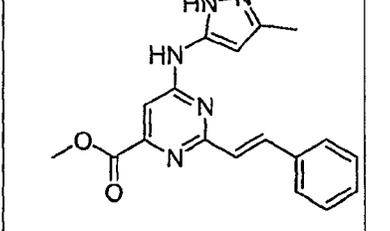
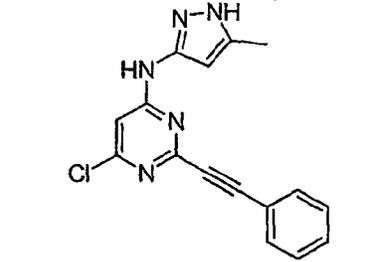
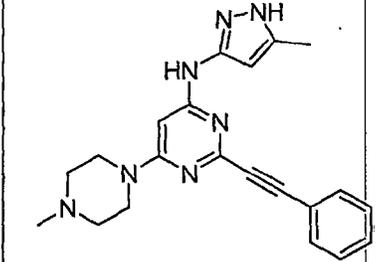
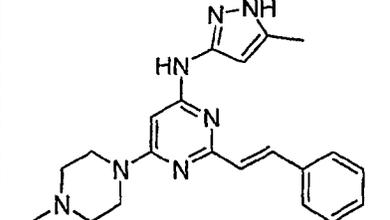
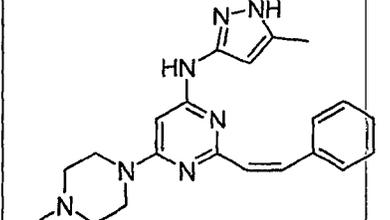
10 Em algumas modalidades dos compostos das fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa ou IIb, R^y é N-(4-hidróxipiperidin)-ila ou O-(4-piperidinila).

Em outras modalidades dos compostos das fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa ou IIb, R^1 é fenila.

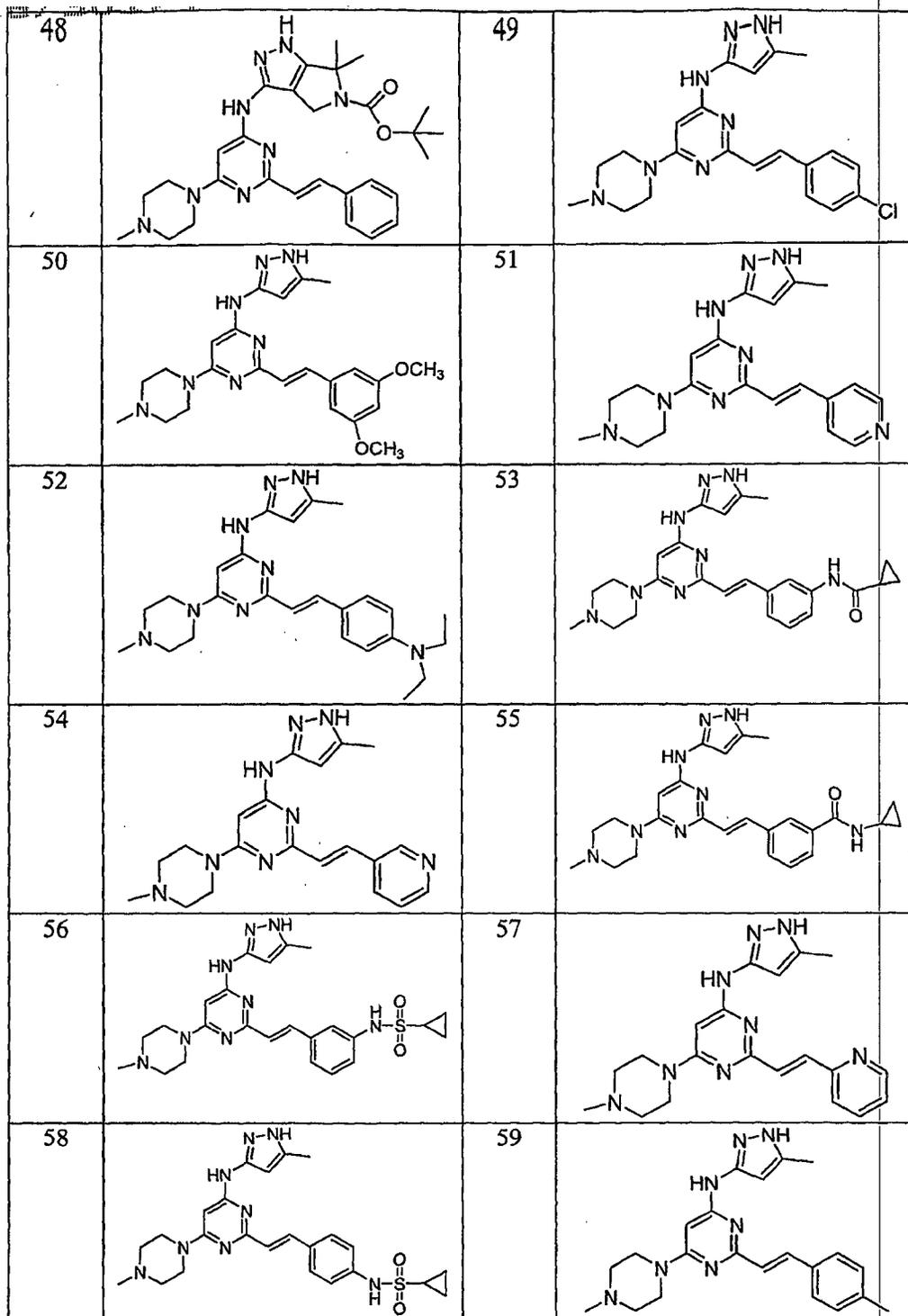
15 Em ainda outras modalidades, a invenção proporciona os compostos mostrados na Tabela 1 ou um sal, derivado ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável dos mesmos.

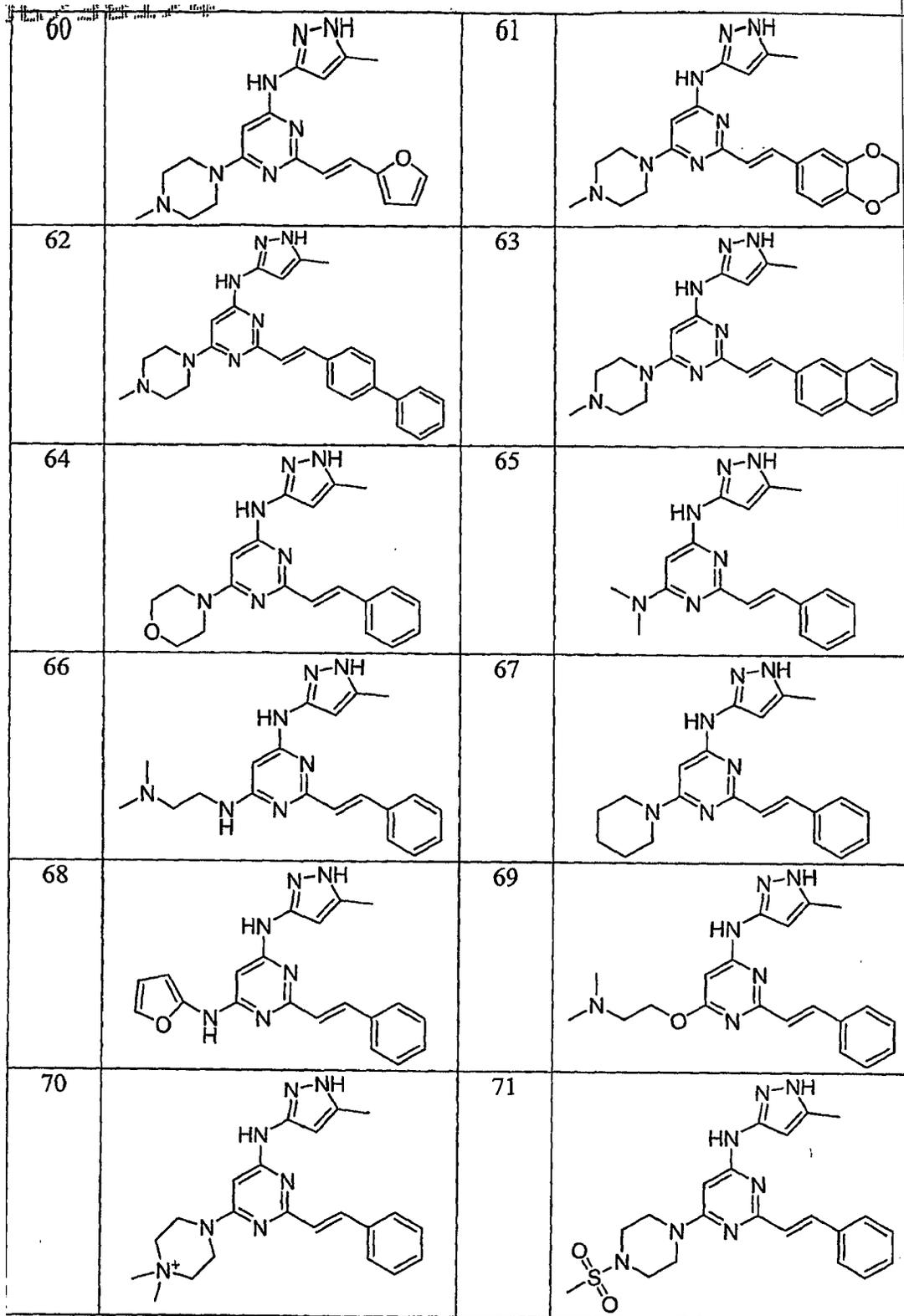
Tabela 1

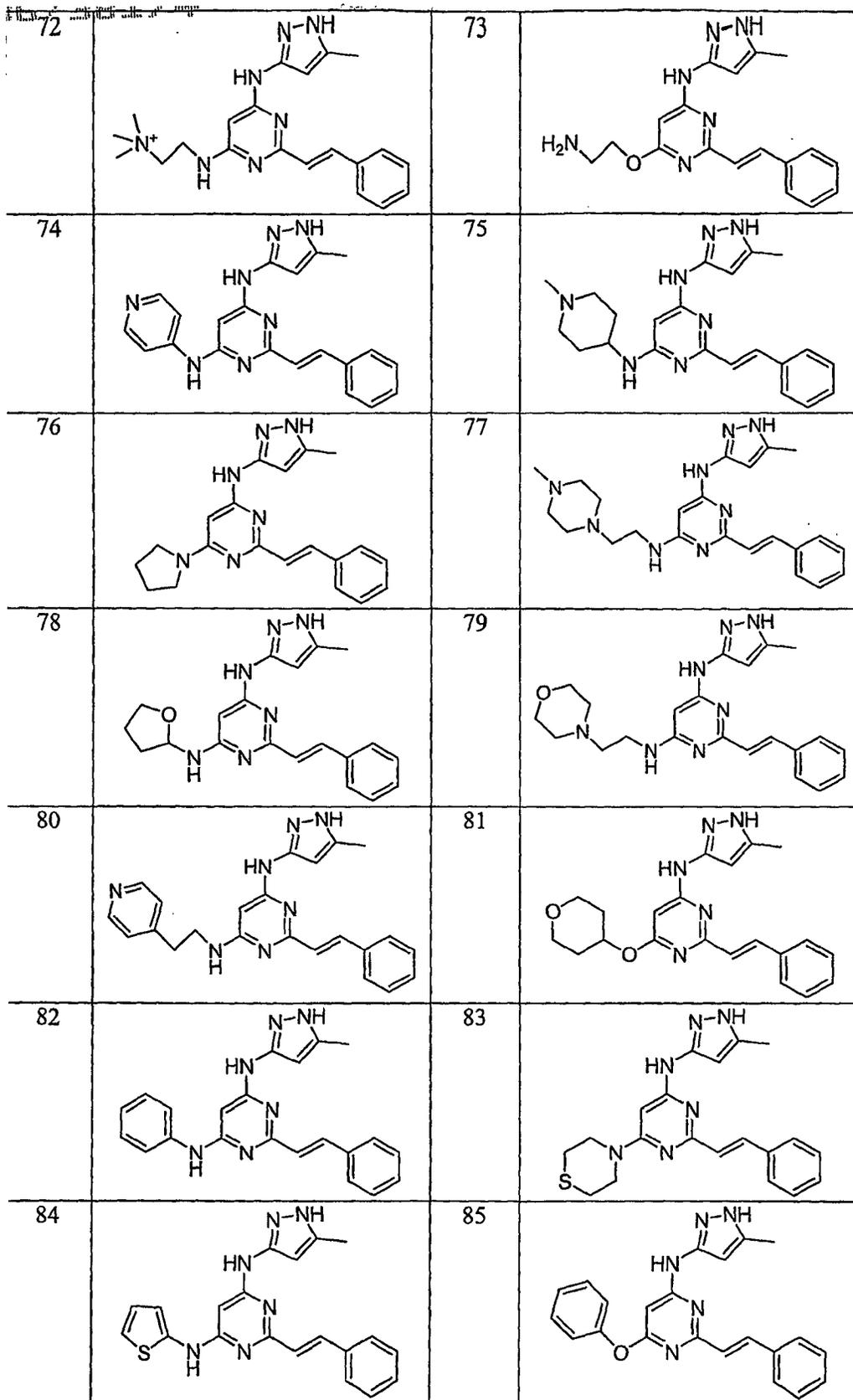
Ex. No.	Estrutura	Ex. No.	Estrutura
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	
14		15	
17		18	

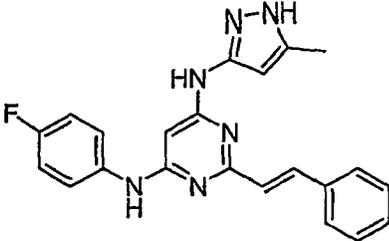
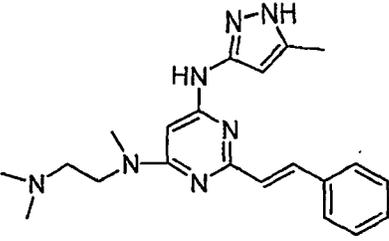
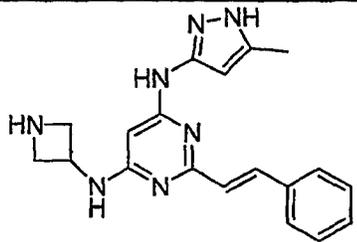
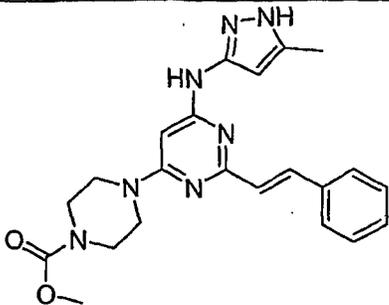
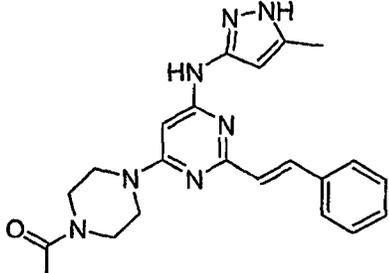
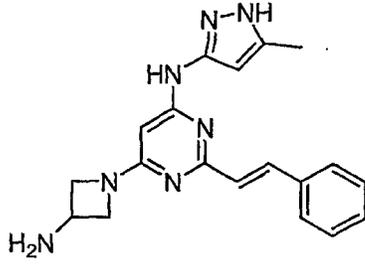
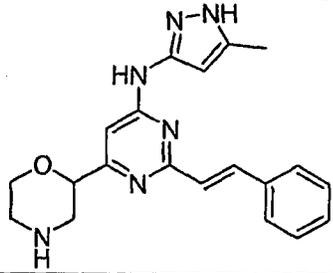
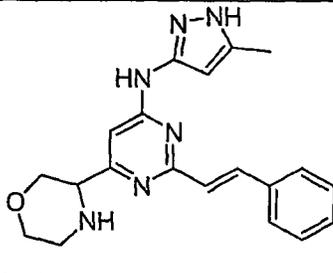
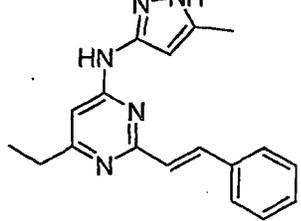
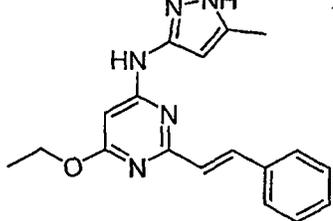
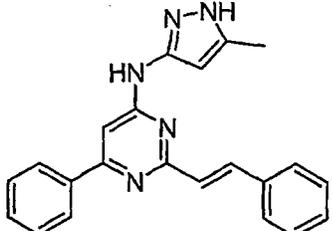
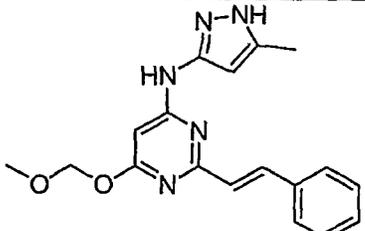
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
29		30	
31		32	

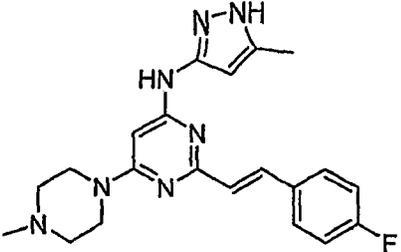
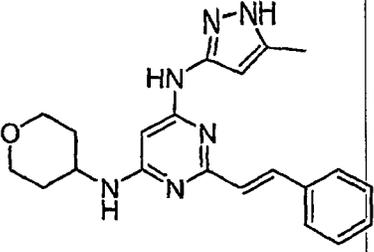
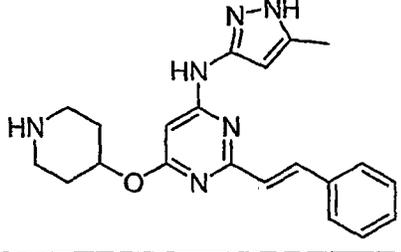
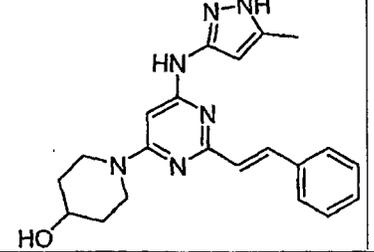
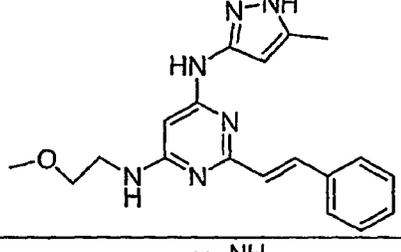
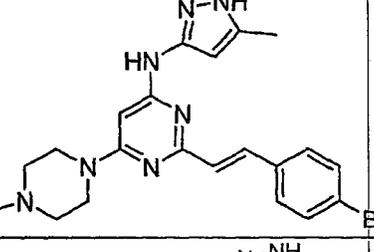
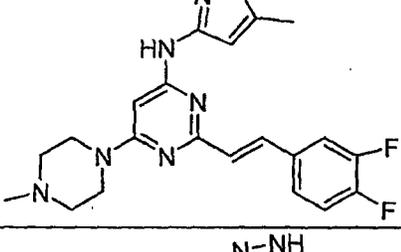
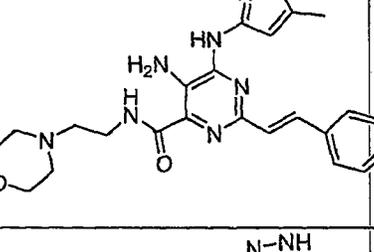
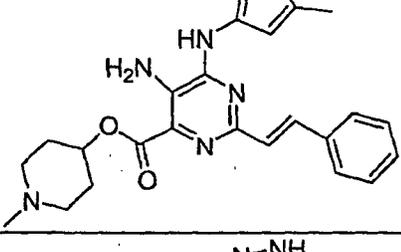
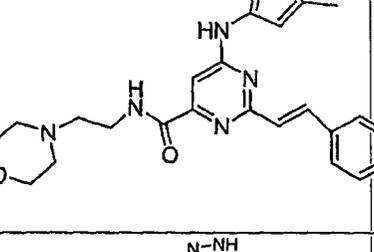
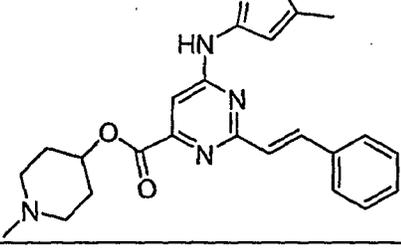
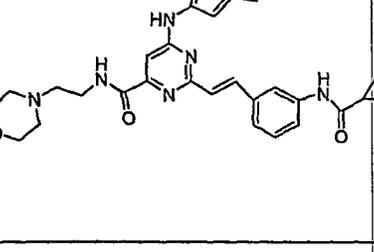
34	<p>X = Cl, Br, I</p>	37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	
46		47	



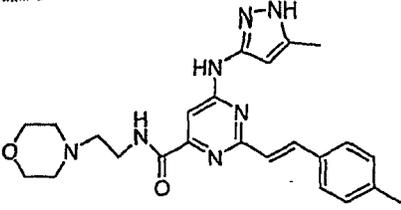
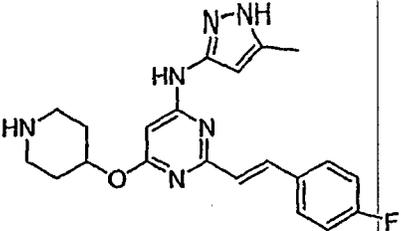
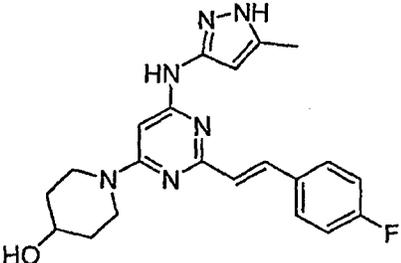
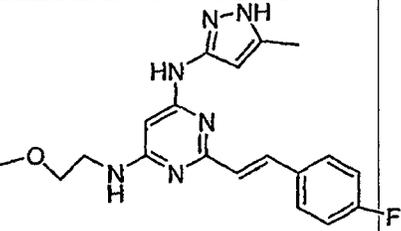
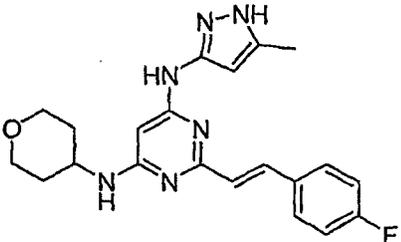
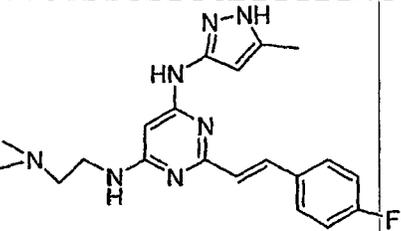
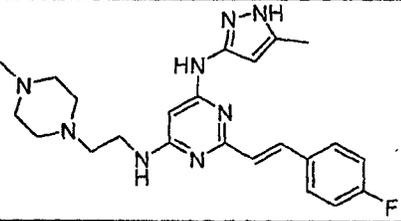
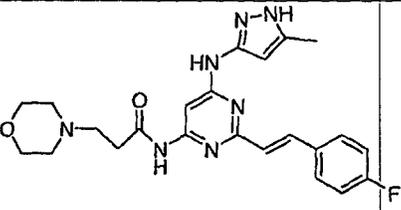
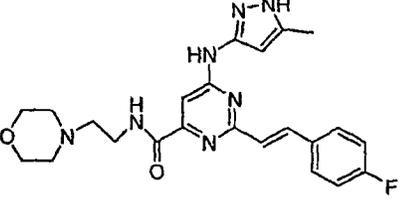
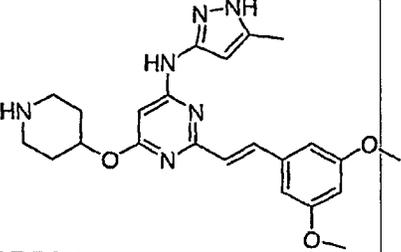
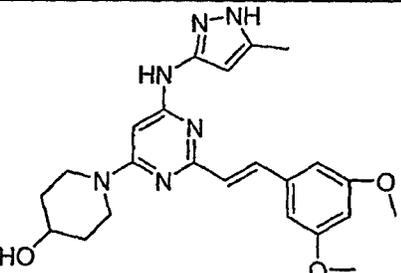
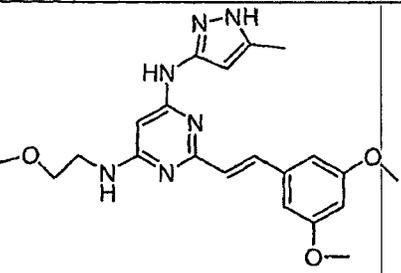




86		87	
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	

98		99	
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	

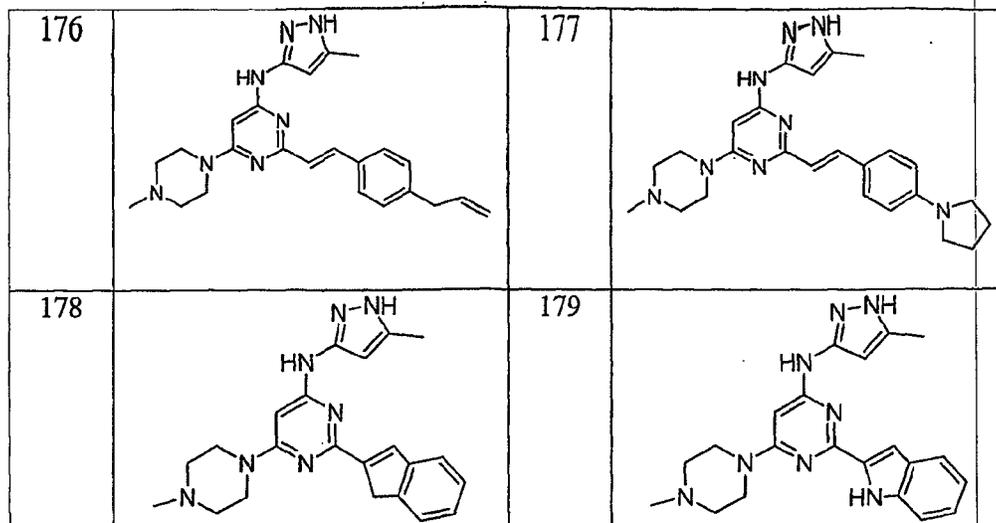
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	

124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	

136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	

150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	

162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	
174		175	



Em uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição compreendendo um composto da fórmula I e um veículo farmacologicamente aceitável. Em algumas de tais modalidades, a composição é para tratamento ou prevenção de um distúrbio mediado por quinase.

Em outra modalidade, a presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por quinase, método o qual compreende administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Em alguns aspectos dos métodos e composições antes mencionados, o distúrbio é mediado por Aurora A, Aurora B, CDK-2, ERK-2, AKT, Src, Lck, Abl, cKit, Flt3 ou KDR. Em outros aspectos, o distúrbio é mediado por Aurora A, Src,

Lck, Abl, cKit, Flt3 ou KDR.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de inibição de atividade de Aurora A em um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por GSK-3 com um inibidor de GSK-3, em que o método compreende a administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Um aspecto da presente invenção se refere a um método de enriquecimento de síntese de glicogênio e/ou redução dos níveis de glicose no sangue em um paciente que precisa do mesmo, em que o método compreende a administração, ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo. Esse método é especialmente útil para pacientes diabéticos. Outro método se refere à inibição da produção de proteína Tau hiperfosforilada, o qual é útil para interrupção ou retardo da progressão do mal de Alzheimer. Outro método se refere à inibição de fosforilação de beta-

catenina, o qual é útil para o tratamento de esquizofrenia.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de inibição de atividade de GSK-3 em um paciente, em que o método compreende a administração, ao paciente, de um
5 composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método de tratamento ou prevenção de uma doença mediada por Src com um inibidor de Src, em que o método compreende a
10 administração, a um paciente que precisa de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Outro aspecto da invenção se refere à inibição de atividade de Src em um paciente, em que o método compreende
15 a administração, ao paciente, de um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o referido composto.

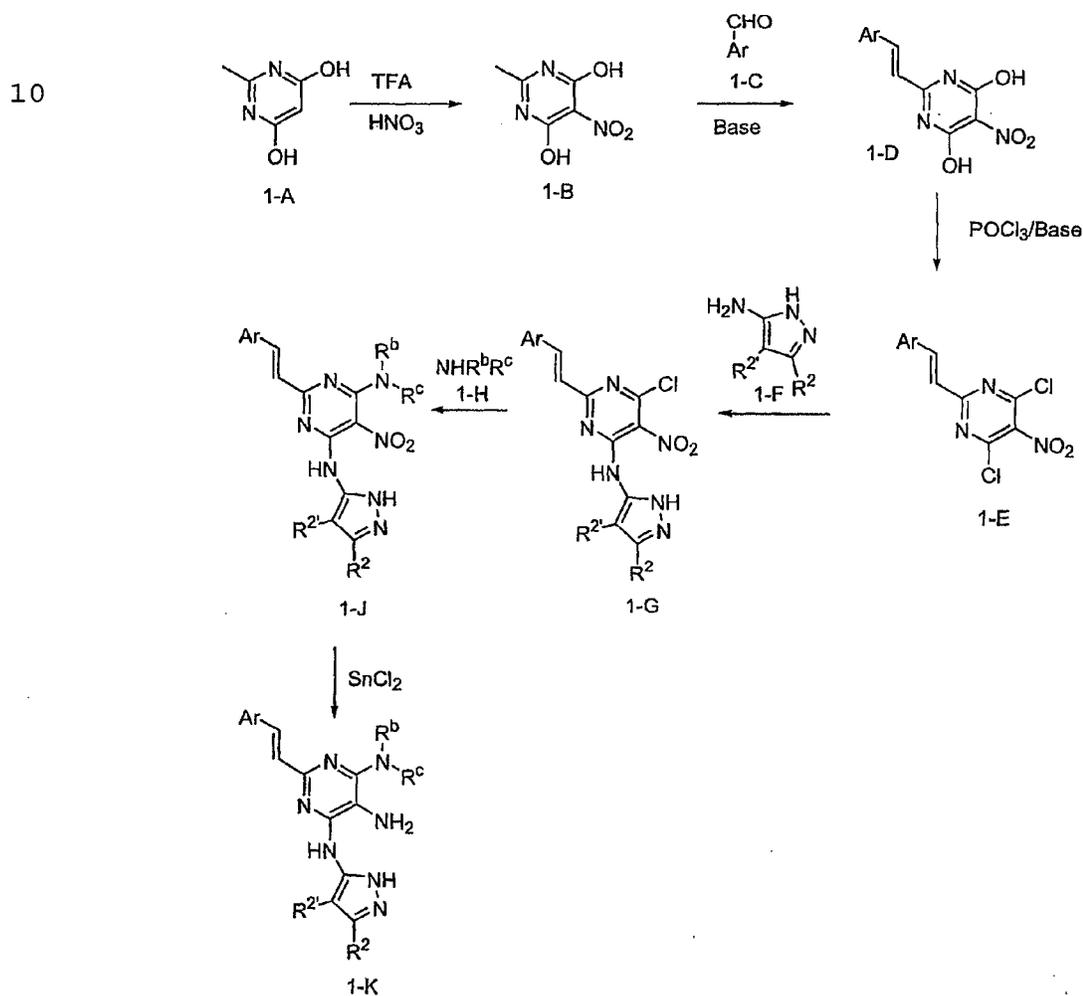
Outro método se refere à inibição de atividade de Aurora A, GSK-3 ou Src em uma amostra biológica, em que o método compreende o contato da amostra biológica com o
20 inibidor de Aurora A, GSK-3 ou Src da fórmula I ou uma composição farmacêutica do mesmo, em uma quantidade eficaz para inibir Aurora-2, GSK-3 ou Src.

Cada um dos métodos antes mencionados dirigidos à inibição de Aurora A, GSK-3 ou Src ou ao tratamento de uma

doença aliviada pelos mesmos é, de preferência, realizado com um composto preferido da fórmula I, conforme descrito acima.

A presente invenção também se refere a processos para o preparo dos compostos da invenção e aos intermediários sintéticos úteis em tal processo, conforme descrito abaixo e nos Exemplos.

Esquema 1



Em outro aspecto da presente invenção, modalidades

preferidas da fórmula 1-K podem ser sintetizadas conforme
mostrado no Esquema 1, em que os substituintes variáveis
são conforme descrito acima e exemplos dos quais são
indicados pela Tabela 1 e -Ar é um grupo arila ou
5 heteroarila opcionalmente substituída conforme definido e
exemplos dos quais são indicados pela Tabela 1. A
dihidróxipirimidina 1-A é dissolvida em cerca de um a 20
volumes de ácido trifluoroacético e tratada com cerca de um
a cinco equivalentes de ácido nítrico a cerca de -20 a 30°C
10 durante cerca de 30 minutos a 24 horas. A nitropirimidina
resultante 1-B é tratada com cerca de um a 20 equivalentes
de um aldeído aromático ou heteroaromático opcionalmente
substituído 1-C e cerca de um a 20 equivalentes de uma base
orgânica, de preferência piperidina, a cerca de 20 a 120°C
15 durante cerca de 30 minutos a 24 horas, para proporcionar
uma vinilpirimidina 1-D. A vinilpirimidina 1-D é tratada
com cerca de dois a 20 equivalentes de oxicloreto de
fósforo e cerca de dois a cinco equivalentes de uma base
orgânica terciária, de preferência dietilanilina, a cerca
20 de 0 a 200°C durante cerca de 30 minutos a 24 horas para
proporcionar uma dicloropirimidina 1-E. A dicloropirimidina
1-E, em um solvente adequado tal como, mas não limitado a,
tetrahidrofurano, é tratada com cerca de um a 10
equivalentes de uma base orgânica terciária tal como, mas

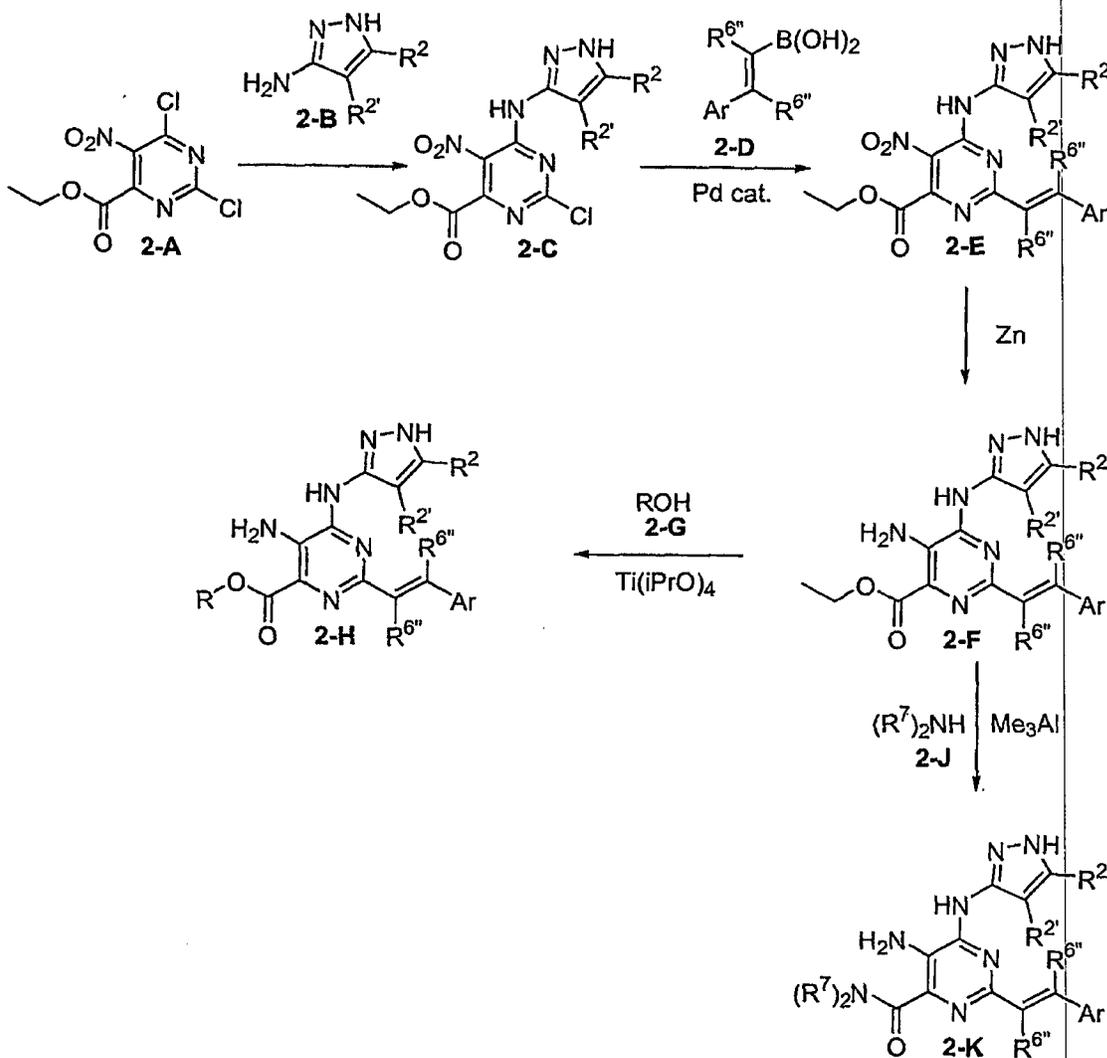
não limitado a, trietilamina e cerca de um equivalente de uma aminopirazola 1-F a cerca de 0 a 65°C durante cerca de 30 minutos a 24 horas para proporcionar a aminopirimidina 1-G. Subseqüentemente, 1-G, em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, tetrahidrofurano, é tratada com cerca de um a 10 equivalentes de uma base orgânica terciária tal como, mas não limitado a, trietilamina, e cerca de um a cinco equivalentes de uma amina primária ou secundária 1-H a cerca de 0 a 65°C durante cerca de 30 minutos a 24 horas, para proporcionar a diaminopirimidina 1-J. A diaminopirimidina 1-J é dissolvida em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, metanol, e adicionada a cerca de dois a 10 equivalentes de um agente de redução químico adequado tal como, mas não limitado a, cloreto de estanho (II) ou cloreto de titânio (III) em ácido clorídrico diluído a cerca de 0 a 65°C durante cerca de 30 minutos a 24 horas, para proporcionar uma triaminopirimidina 1-K.

Em outro aspecto da presente invenção, modalidades preferidas da fórmula 2-F são preparadas, conforme mostrado no Esquema 2, em que os substituintes variáveis são conforme descrito acima e exemplos dos quais são indicados pela Tabela 1. Uma solução de cerca de um a cinco equivalentes de uma aminopirazola 2-B em um solvente

adequado tal como, mas não limitado a, dioxano, é adicionada a uma solução de dicloropirimidina 2-A e cerca de um a 10 equivalentes de uma base orgânica adequada, de preferência 2,6-lutidina, em um solvente adequado tal como, 5 mas não limitado a, dioxano a cerca de 0 a 60°C durante cerca de 15 minutos a 24 horas, para proporcionar uma cloropirimidina 2-C. Uma mistura de uma cloropirimidina 2-C, cerca de um a cinco equivalentes de uma base inorgânica tal como, mas não limitado a, carbonato de sódio, potássio 10 ou césio, cerca de um a cinco equivalentes de um ácido *cis*- ou *trans*-aril- ou heteroaril-vinilborônico opcionalmente substituído 2-D, cerca de 0,01 a 1 equivalente de um catalisador de paládio tal como, mas não limitado a, tetrakis(trifenilfosfina)-paládio em um solvente adequado 15 tal como, mas não limitado a, tolueno ou tetrahidrofurano, a cerca de 20 a 150°C durante cerca de 30 minutos a 24 horas, proporciona a vinilpirimidina 2-E. Uma solução da vinilpirimidina 2-E em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, sulfóxido de dimetila, ácido acético ou 20 acetonitrilo, é tratada com cerca de dois a 20 equivalentes de um agente de redução químico tal como, mas não limitado a, pó de zinco e formato de amônio, cloreto de estanho (II) ou cloreto de titânio(III), para proporcionar uma aminopirimidina 2-F. A aminopirimidina 2-F será *cis* ou

trans, dependendo se o isômero *cis* ou *trans*, respectivamente, do ácido aril- ou heteroaril-vinilborônico é usado na seqüência de reação.

Esquema 2



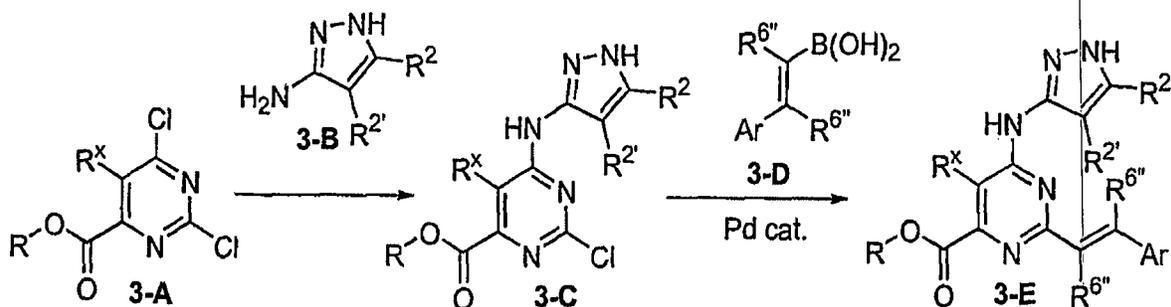
5

Em outro aspecto da presente invenção, modalidades preferidas **2-H** são preparadas conforme mostrado no Esquema 2, pelo que uma aminopirimidina **2-F** é tratada com cerca de um a 100 equivalentes de um álcool **2-G** sozinho ou em um

solvente adequado e cerca de 0,1 a 5 equivalentes de isopropóxido de titânio(IV) ou cianeto de potássio a cerca de 0 a 150°C durante cerca de um a 48 horas.

Em outro aspecto da presente invenção, modalidades preferidas 2-K são preparadas conforme mostrado no Esquema 2, pelo que uma aminopirimidina 2-F é tratada com cerca de um a 20 equivalentes de uma amina 2-J em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, diclorometano e cerca de um a 20 equivalentes de trimetilalumínio a 0 a 30°C durante cerca de uma a 48 horas.

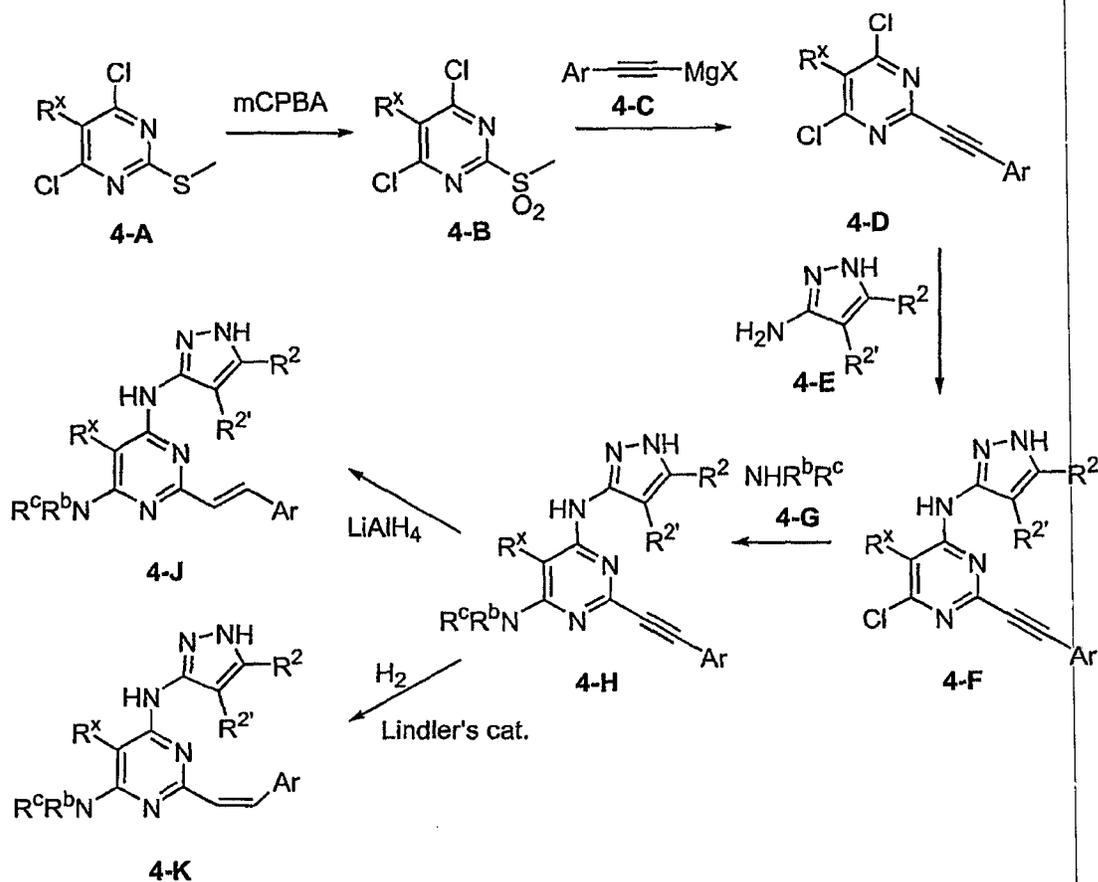
Esquema 3



Em outro aspecto da presente invenção, modalidades preferidas da fórmula 3-E são preparadas conforme mostrado no Esquema 3, em que os substituintes variáveis são conforme descrito acima. Uma solução de cerca de um a cinco equivalentes de uma aminopirazola 3-B em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, dioxano, é adicionada a uma solução de dicloropirimidina 3-A e cerca

de um a 10 equivalentes de uma base orgânica adequada, de preferência 2,6-lutidina, em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, dioxano, a de cerca de 0 a 60°C durante cerca de 15 minutos a 24 horas, para proporcionar a 5 cloropirimidina 3-C. Uma mistura da cloropirimidina 3-C, cerca de um a cinco equivalentes de uma base inorgânica tal como, mas não limitado a, carbonato de sódio, potássio ou césio, cerca de um a cinco equivalentes de um ácido *cis*- ou *trans*-aril- ou heteroaril-vinilborônico opcionalmente 10 substituído 3-D, cerca de 0,01 a 1 equivalentes de um catalisador de paládio tal como, mas não limitado a, tetrakis-(trifenil-fosfina)-paládio em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, tolueno ou tetrahidrofurano, a cerca de 20 a 150°C durante cerca de 30 minutos a 24 15 horas, proporcionou a vinilpirimidina 3-E. A vinilpirimidina 3-E será *cis* ou *trans*, dependendo se o isômero *cis* ou *trans*, respectivamente, do ácido aril- ou heteroaril-vinilborônico é usado na reação.

Esquema 4



Em outro aspecto da presente invenção, modalidades preferidas 4-H são preparadas conforme mostrado no Esquema 4, em que os substituintes variáveis são conforme descrito acima e exemplos são indicados pela Tabela 1. Uma tiometilpirimidina 4-A em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, diclorometano, é tratada com cerca de dois a 10 equivalentes de uma agente de oxidação tal como, mas não limitado a, peróxido de 3-clorobenzoíla (mCPBA) a cerca de 0 a 30°C durante cerca de 30 minutos a 24 horas, para proporcionar uma sulfonilpirimidina 4-B. A sulfonilpirimidina 4-B em um solvente adequado tal como,

mas não limitado a, tetrahydrofurano, é tratada com cerca de um a cinco equivalentes de um haleto de acetilênico aril ou heteroaril magnésio opcionalmente substituído 4-C a cerca de -50 a 30°C durante cerca de uma a 24 horas, para

5 proporcionar a propargilpirimidina 4-D. A propargilpirimidina 4-D em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, dimetilacetamida, é tratada com cerca de um a dois equivalentes de uma aminopirazola 4-E, um a cinco equivalentes de iodeto de sódio e cerca de um a cinco

10 equivalentes de uma base orgânica terciária tal como, mas não limitado a, di-isopropiletilamina, a cerca de 0 a 140°C durante cerca de uma a 24 horas, para proporcionar uma monocloropirimidina 4-F. A monocloropirimidina 4-F em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, dioxano, é

15 tratada com um a cinco equivalentes de uma amina primária ou secundária 4-G, cerca de 0,01 a um equivalentes de 4-dimetilaminopiridina e cerca de um a cinco equivalentes de uma base orgânica terciária tal como, mas não limitado a, di-isopropiletilamina, a cerca de 20 a 110°C durante cerca

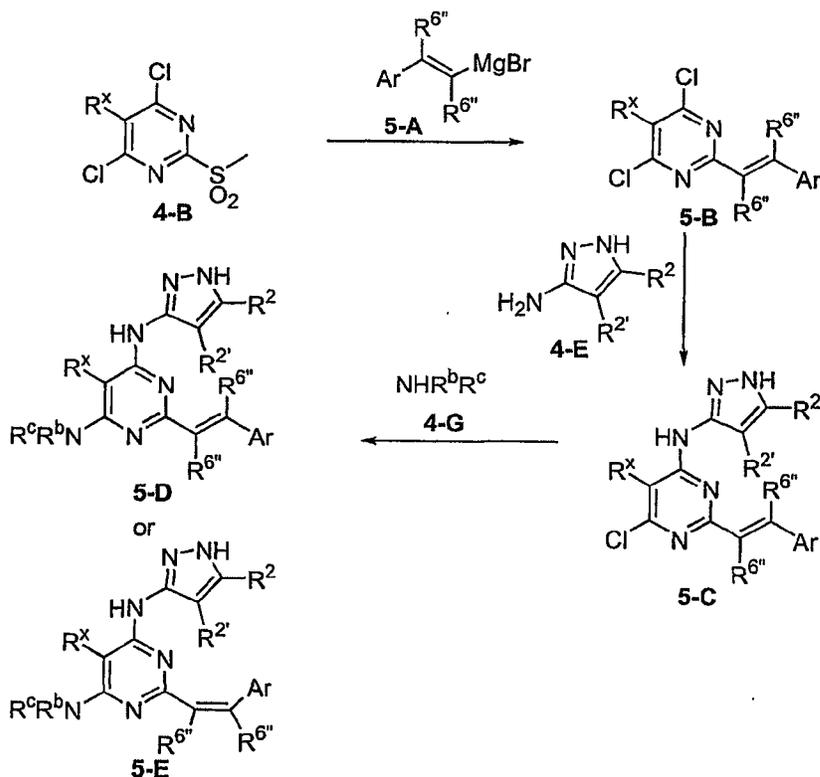
20 de uma a 24 horas, para proporcionar a aminopirimidina 4-H.

Em outro aspecto da presente invenção, modalidades preferidas 4-J são preparadas conforme mostrado no Esquema 4, em que uma aminopirimidina 4-H em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, tetrahydrofurano, é tratada

com cerca de 0,8 a 1,1 equivalentes de hidreto de lítio alumínio a cerca de -10 a 30°C durante cerca de uma a 24 horas, para proporcionar 4-J.

Em outro aspecto da presente invenção, modalidades 5 preferidas 4-K são preparadas conforme mostrado no Esquema 4, em que uma aminopirimidina 4-H em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, acetato de etila ou metanol, é tratada com cerca de 0,1 a 1 equivalentes em peso de catalisador de Lindlar, cerca de 0,1 a 2 equivalentes em 10 peso de quinolina e gás hidrogênio a cerca de uma atmosfera para proporcionar uma *cis*-estirilpirimidina 4-K.

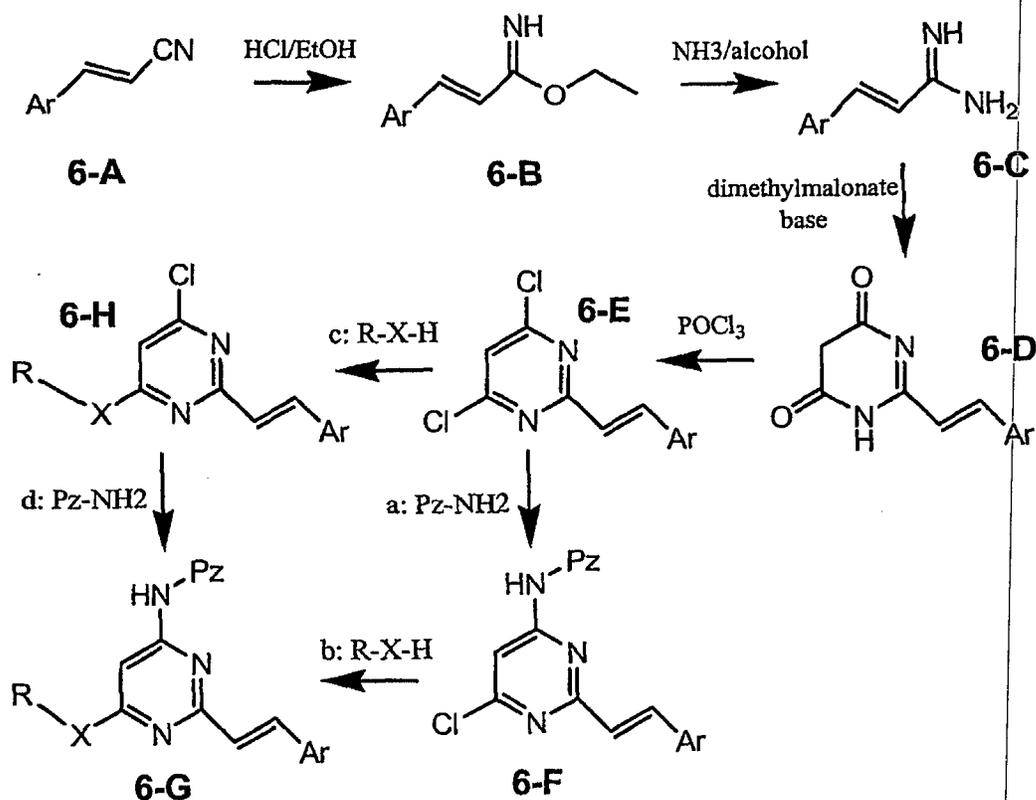
Esquema 5



Em outro aspecto da presente invenção, modalidades preferidas 5-D e 5-E são preparadas conforme mostrado no Esquema 5, em que os substituintes variáveis são conforme descrito acima e exemplos do quais são indicados pela Tabela 1. A sulfonilpirimidina 4-B em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, tetrahydrofurano, é tratada com cerca de um a dois equivalentes de um haleto de vinil *cis-* ou *trans-*2-aryl- ou heteroaryl magnésio opcionalmente substituído 5-A a cerca de -50 a 30°C durante cerca de 30 minutos a 24 horas, para proporcionar uma dicloropirimidina 5-B. A dicloropirimidina 5-B em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, dimetilacetamida, é tratada com cerca de um a dois equivalentes de uma aminopirazola 4-E, cerca de um a cinco equivalentes de iodeto de sódio e cerca de um a cinco equivalentes de uma base orgânica terciária tal como, mas não limitado a, di-isopropiletilamina, a cerca de 20 a 140°C durante cerca de uma a 24 horas, para proporcionar uma monocloropirimidina 5-C. A monocloropirimidina 5-C em um solvente adequado tal como, mas não limitado a, dioxano, é tratada com cerca de um a cinco equivalentes de uma amina primária ou secundária 4-G, 0,05 a 1 equivalentes de 4-dimetilaminopiridina e cerca de um a cinco equivalentes de uma base orgânica terciária tal como, mas não limitado a, di-isopropiletilamina, a cerca de

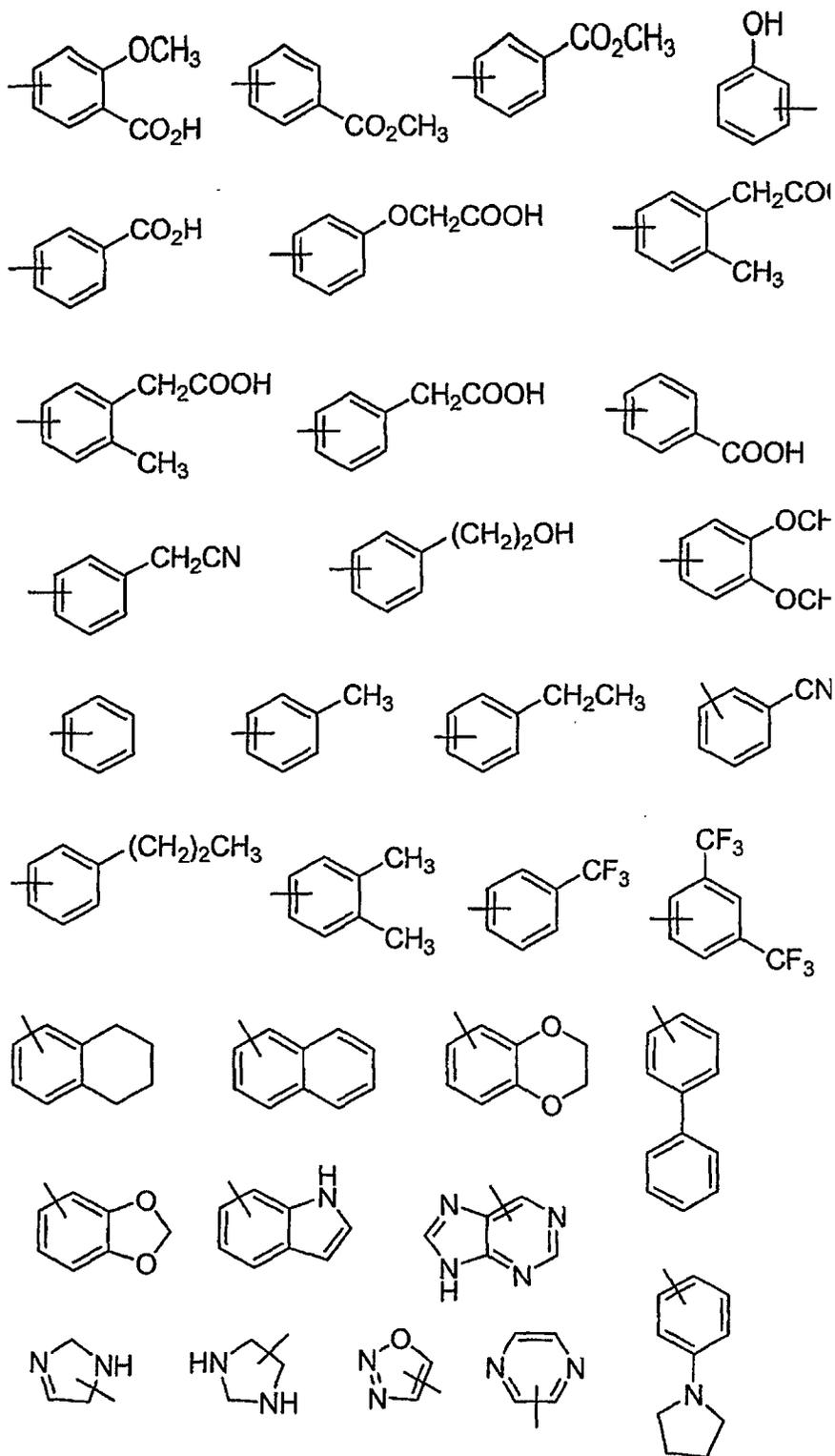
20 a 110°C durante cerca de uma a 72 horas, para proporcionar a estirilpirimidina 5-D ou 5-E, dependendo se o haleto de vinil magnésio 5-A usado na seqüência de reação é o isômero *trans*- ou *cis*-, respectivamente.

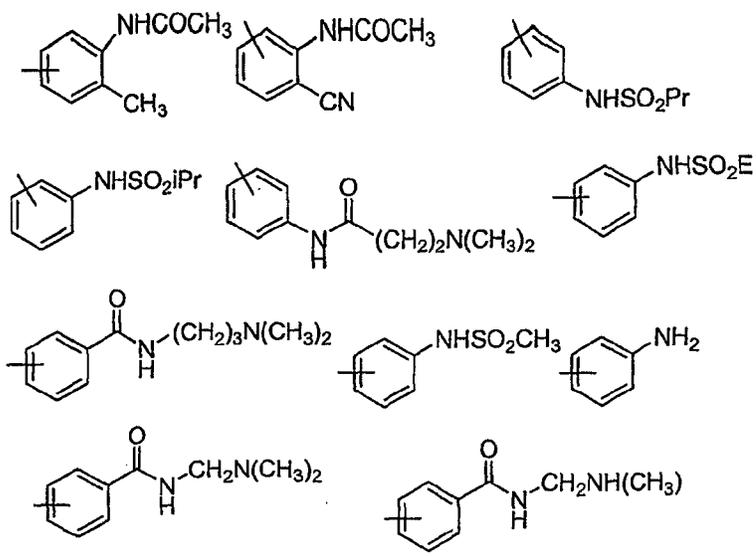
5 Esquema 6



Em outro aspecto da presente invenção, modalidades preferidas **6-G** são preparadas conforme mostrado no Esquema 6, em que os substituintes variáveis são conforme descrito acima e exemplos dos quais são indicados nas figuras em

10 anexo. Exemplos selecionados de **6-G** são indicados pela



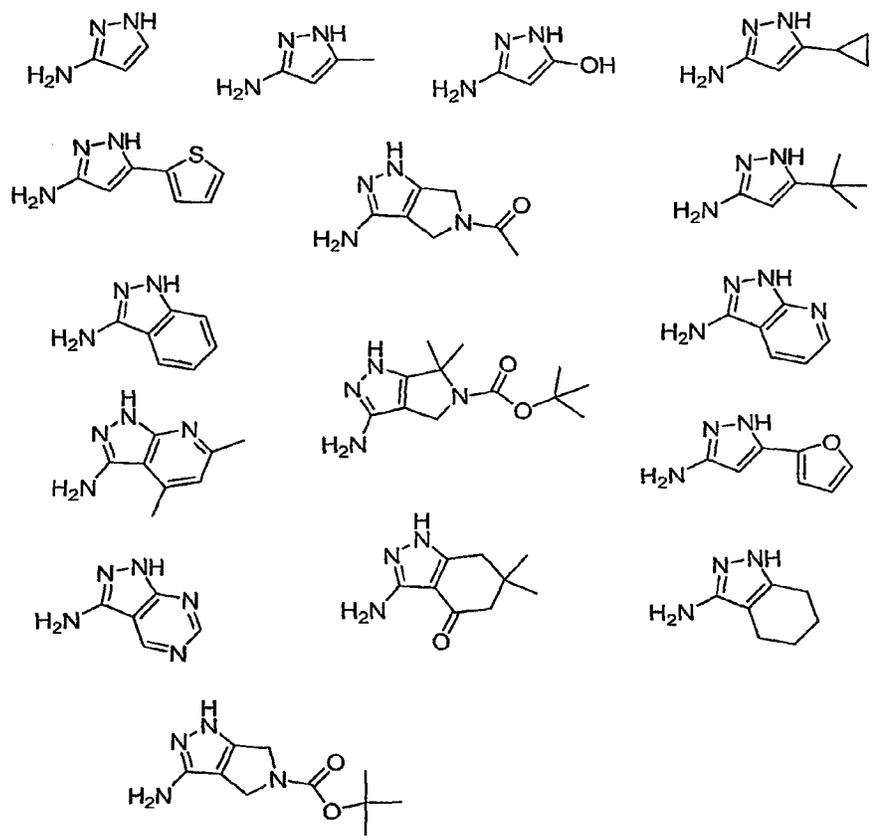


O anel de amino-pirazola opcionalmente substituído ou fundido "Pz-NH₂" no Esquema 6 pode, por exemplo, ser selecionado das estruturas a seguir:

5

10

15



O produto 6-G do Esquema 6 pode ser produzido através da seleção de uma nitrila com um substituinte Ar- descrito acima ou selecionado de exemplos mostrados na figura acima. Essas nitrilas estão comercialmente disponíveis ou podem ser produzidos através de reações conhecidas por aqueles habilitados na técnica incluindo, por exemplo, através de conversão do aldeído apropriado à acrilonitrila usando, por exemplo, mas não limitado a, uma reação de Wittig ou reações relacionadas, tal como a reação de olefinação de Peterson. Geralmente o produto desejado será também feito através de seleção de um Pz-NH₂ apropriado escolhido, por exemplo, baseado nas descrições acima ou selecionado da figura mostrando exemplos de Pz-NH₂ e seleção de um R-X-H escolhido, por exemplo, baseado nas descrições acima ou selecionado da figura acima mostrando exemplos de R-X-H. Exemplos de alguns produtos possíveis são indicados na Tabela 1. A presente invenção também inclui moléculas 6-G para as quais reagentes para ambas as reações de acoplamento mostradas no Esquema 6 são escolhidas a partir de Pz-NH₂.

Uma nitrila 6-A $\text{Ar-CR}^6=\text{CR}^6\text{-CN}$ ou Ar-CC-CN é dissolvida usualmente em entre 1 e 100 volumes de um solvente, por exemplo, uma mistura de tolueno anídrico e etanol absoluto. A solução é esfriada para usualmente entre

0°C e - 70°C e gás HCl seco é borbulhado durante entre 1 e 24 horas, após o que a reação é fechada e agitada durante entre 1 e 72 horas em uma temperatura usualmente entre -20°C e a temperatura ambiente. Processamento da mistura de reação proporciona o imidato de O-etila 6-B ou o análogo de alquinila, o qual pode ser isolado como o sal de HCl. 6-B ou o análogo de alquinila é dissolvido em um solvente, por exemplo, incluindo, mas não limitado a, etanol, e esfriado para usualmente entre a temperatura ambiente e -20°C e solução de amônia seca em um álcool, por exemplo, metanol ou etanol ou uma mistura, é adicionada. A solução de amônia seca pode ser adquirida comercialmente ou recentemente preparada borbulhando gás amônia através do solvente apropriado. A mistura é agitada em uma temperatura geralmente entre 0°C e 50°C durante usualmente entre 1 e 24 horas. A mistura é processada para proporcionar 6-C ou o análogo de alquinila.

6-C ou o análogo de alquinila é dissolvido em de 1 a 10 equivalentes em peso de um solvente incluindo, mas não limitado a, metanol. Um derivado de éster malônico incluindo, mas não limitado a, malonato de dimetila (geralmente de 0,75 a 5 equivalentes molares), é adicionado à solução usualmente em uma temperatura entre 0°C e 50°C. A mistura é esfriada para usualmente -20°C a temperatura

ambiente e uma base, por exemplo, incluindo, mas não limitado a, NaOCEb (usualmente de 2 a 10 equivalentes), é adicionada lentamente durante geralmente entre 1 e 120 minutos. A solução resultante é aquecida para uma temperatura apropriada ao solvente escolhido e aquecida ou submetida a refluxo durante geralmente entre 1 e 24 horas. Processamento proporciona 6-D ou o análogo de alquinila.

6-D ou o análogo de alquinila é lentamente adicionado aos poucos a um excesso de um reagente de cloração incluindo, mas não limitado a, POCl_3 . Aqueles habilitados na técnica podem, opcionalmente, usar o agente de cloração, por exemplo, POCl_3 , como o solvente, bem como o reagente ou podem usar o agente de cloração como reagente e opcionalmente um solvente pode ser selecionado, por exemplo, incluindo, mas não limitado a, acetonitrila. Aqueles habilitados na técnica podem usar uma base incluindo, por exemplo, mas não limitado a, uma base de Hunig (diisopropiletilamina) ou outras bases de amina para melhorar a eficácia da reação. A mistura é agitada geralmente de 1 - 24 horas em usualmente entre 75°C e 130°C . A mistura de reação é processada e purificada para proporcionar 6-E ou o análogo de alquinila.

6-E ou o análogo de alquinila é, então, acoplado aos substituintes desejados. Conforme ilustrado no Esquema, se

os substituintes escolhidos são, por exemplo, um Pz-NH₂ e um R-X-H escolhidos a partir das figuras em anexo, o Pz-NH₂ pode ser acoplado primeiro, seguido pelo R-X-H, prosseguindo para 6-F ou o R-X-H pode ser acoplado primeiro, seguido pelo Pz-NH₂, prosseguindo para 6-H. Se o produto desejado tem dois substituintes selecionados de Pz-NH₂, as condições de reação apropriadas conforme descrito abaixo são usadas.

Para acoplar Pz-NH₂ a uma solução de 6-E ou 6-H ou o análogo de alquinila em um solvente incluindo, por exemplo, mas não limitado a, DMA anídrico (usualmente de 1 a 100 equivalentes) é adicionado usualmente entre 0,5 e 5 equivalentes de uma amino-pirazola a qual pode ser escolhida a partir das descrições na presente invenção e opcionalmente um reagente incluindo, por exemplo, NaI ou um catalisador e também opcionalmente uma base incluindo, mas não limitado a, DIPEA. A mistura é agitada em uma temperatura geralmente de 50°C a 90°C durante usualmente entre 2 e 36 horas. Processamento e purificação proporcionam 6-F ou 6-G, respectivamente, ou o análogo de alquinila.

O par R-X-H, 6-E ou 6-F ou o análogo de alquinila é dissolvido no R-X-H desejado e aquecido entre geralmente 50°C a 110°C durante usualmente de 0,25 a 12 horas.

Opcionalmente, um solvente pode ser escolhido incluindo, mas não limitado a, DMA anídrico, e também opcionalmente uma base incluindo, mas não limitado a, DIPEA ou TEA, e também opcionalmente um reagente incluindo, mas não limitado a, NaI ou um catalisador pode ser usado para facilitar a reação. Processamento e purificação proporcionam o composto alvo 6-H ou 6-G, respectivamente, ou o análogo de alquinila.

Métodos de acoplamento alternativos àqueles mostrados no Esquema 6 podem ser usados para aumentar a eficácia ou seletividade da reação por determinados RXH, por exemplo, a adição de uma base incluindo, mas não limitado a, TEA ou DIPEA e também, por exemplo, substituição de um ou ambos os átomos de cloro por iodo ou bromo e também, por exemplo, o uso de catalisadores incluindo, mas não limitado a, catalisadores de metal pesado, tais como complexos de paládio ou Cu(I). Essas abordagens são bem conhecidas por aqueles habilitados na técnica e são descritas, por exemplo, em publicações tais como Gomtsyan *et al.* (*J. Med. Chem.* 2002 45, 3639) e US 5.453.414, as quais são incorporadas aqui por referência em sua totalidade. Modificações adicionais podem ser realizadas através de uso de reações de acoplamento incluindo, mas não limitado a, Suzuki, Stille, Grignard e Buchwald, conforme conhecido por

aqueles habilitados na técnica. Opcionalmente, grupos de proteção apropriados podem ser adicionados e removidos para facilitar a reação, conforme é conhecido por aqueles habilitados na técnica. Exemplos de outras reações de acoplamento podem ser encontrados na literatura, incluindo "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis" (L. Kurti e B. Czako, Elsevier Academic Press, Nova York, NY, 2005). Exemplos de grupos de proteção podem ser encontrados na literatura, incluindo "Protective Groups in Organic Synthesis - Terceira Edição" (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, Nova York, NY, 1999).

A presente invenção será entendida mais prontamente através de referência aos exemplos a seguir, os quais são fornecidos em termos de ilustração e não se destinam a serem limitativos da presente invenção.

EXEMPLOS

As abreviações a seguir são usadas nos exemplos:

ATP: trifosfato de adenosina

Brij-35: polioxietilenoglicol dodecil éter

20 °C: graus Celcius

DMEM: Meio de Eagle Modificado de Dulbecco

DMSO: dimetilsulfóxido

DTT: ditiotreitól

g: grama

HEPES: ácido 4-(2-hidróxi-etil)piperazina-1-etano-
sulfônico

hplc: cromatografia líquida de alta performance

valor de IC_{50} : concentração de um inibidor que causa

5 uma redução de 50% na atividade medida

mg: miligrama

mL: mililitro

mmol: milimol

MS: espectro de massa

10 m/z : proporção de massa para carga

Pz: sistema de anel de pirazola opcionalmente
modificado ou substituído ou fundido

Rf: proporção para frente (proporção da distância
percorrida pela substância/distância percorrida pelo

15 solvente)

SRB: sulforodamina-B

TCA: ácido tricloracético

THF: tetrahidrofurano

Tlc: cromatografia em camada fina

20 br: amplo

s: singlete

d: dublete

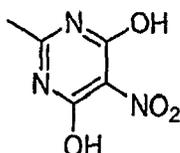
t: tripla

q: quarteto

dd: dublete de dubletes

J: constante de acoplamento

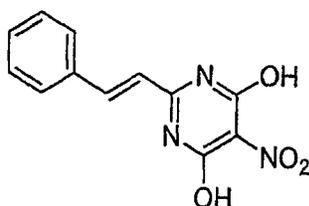
EXEMPLO 1



5 2-metil-5-nitropirimidina-4,6-diol

4,6-dihidróxi-2-metilpirimidina em pó (9 g, 71 mmoles) foi dissolvido em ácido trifluoracético (54 mL). A mistura de reação foi esfriada em água gelada à medida que ácido nítrico (4,3 mL) era adicionado gota a gota durante um período de 30 minutos. Durante a adição, a temperatura interna foi mantida abaixo de 15°C. Após a adição, o resfriamento foi removido e a reação agitada durante a noite. Água (50 mL) foi adicionada à mistura de reação e o sólido resultante foi filtrado e seco sob vácuo para obter 15 2-metil-5-nitropirimidina-4,6-diol (5,8 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-J₆): δ 12,97(br, 2H), 2,32 (s, 3H). MS (m/z) 172 (M + I).

EXEMPLO 2

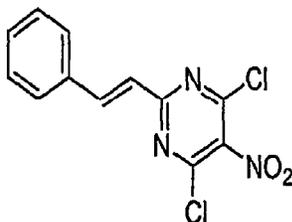


5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidina-4,6-diol

Uma mistura de 2-metil-5-nitropirimidina-4,6-diol (4,7 g, 27,5 mmoles) e benzaldeído (42 mL, 414 mmoles) foi tratada com piperidina (21,3 mL, 215,3 mmoles). A mistura de reação foi aquecida para 90°C durante 2 horas. A temperatura foi, então, aumentada para 120°C durante 30 min. Após resfriamento da mistura de reação para a temperatura ambiente, metanol (10 mL) e dietil éter (200 mL) foram adicionados sequencialmente.

O sólido resultante foi coletado através de filtração e lavado com ácido clorídrico aquoso a 5% para proporcionar 5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidina-4,6-diol (4,5 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,15 (d, 1H, J = 16,4Hz), 7,15 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 6,81 (d, 1H, J = 16,4Hz). MS (m/z) 260 (M + 1).

EXEMPLO 3

4,6-dicloro-5-nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidina

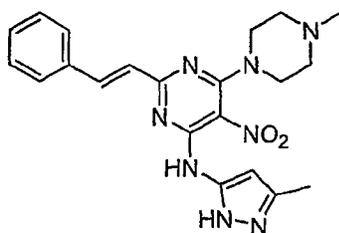
5-Nitro-2-[(*E*)-2-fenilvinil]pirimidina-4,6-diol (2,4 g, 9,63 mmoles) foi tratado com oxicloreto de fósforo (10 mL, 106,6 mmoles), seguido pela adição gota a gota de

dietilanilina (4 mL, 25,1 mmoles; ligeiro exoterma foi observado durante a adição). A mistura de reação foi lentamente aquecida a 200°C. Após 1,5 horas, a reação foi esfriada, então, entornada em gelo triturado com agitação.

5 O sólido resultante foi coletado através de filtração e seco para proporcionar 4,6-dicloro-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidina (1,6 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (d, 1H, J = 16,4Hz), 7,89 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,37 (d, 1H, J = 16,4Hz). MS (m/z) 296 (M + 1).

10

EXEMPLO 4



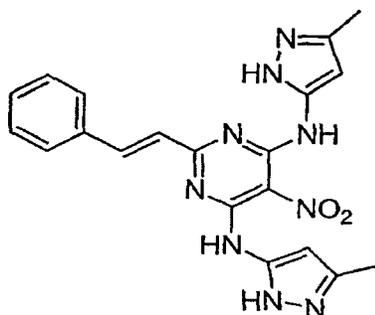
6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina

A uma solução de 4,6-dicloro-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidina (200 mg, 0,676 mmoles) em THF (5 mL) foi adicionada trietilamina (204 mg, 2,03 mmoles) e a mistura de reação foi agitada durante 15 minutos. 3-Amino-5-metil-pirazola (66 mg, 0,68 mmoles) em THF (3 mL) foi adicionada, gota a gota, à mistura de reação. Após 1 hora, N-metilpiperazina (74 mg, 0,74 mmoles) em THF (3 mL) foi adicionada à mistura de reação gota a gota. A mistura de

reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, seguido pela adição de água (10 mL). Após agitação durante 15 minutos, acetato de etila (50 mL) foi adicionado. A camada orgânica foi separada, seca e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com clofórmio e hexano para obter 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina (80 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO₆): δ 12,35 (br, 1H), 10,52 (br, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 16Hz), 7,83 (d, 2H, J = 6,8Hz), 7,5 (m, 3H), 7,11 (d, 1H, J = 16Hz), 6,8 (s, 1H), 3,65 (br, 4H), 2,5 (br, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS (m/z) 421 (M + 1).

Os Exemplos de 5 a 9 foram preparados da mesma maneira conforme para o Exemplo 4 através de substituição da N-metilpiperazina pela amina apropriada.

EXEMPLO 5

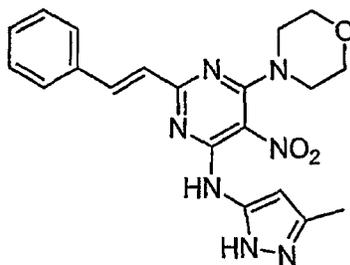


N,N'-bis(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,6-diamina

20 Substituindo N-metilpiperazina por 3-amino-5-

metilpirazola foi obtida N,N'-bis(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]-pirimidin-4,6-diamina em um rendimento de 44%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO_6): δ 12,41 (br, 2H), 11,35 (br, 2H), 7,92 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 7,79 (d, 1H, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,76 (m, 3H), 7,16 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 6,80 (s, 2H), 2,31 (s, 6H). MS (m/z) 418 (M + 1).

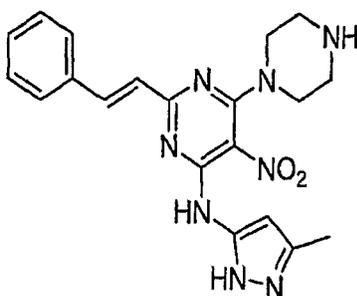
EXEMPLO 6



N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(morfolin-4-il)-2-
10 [(E)-2-fenilvinil]piriniidin-4-amina

Substituindo N-metilpiperazina por morfolina foi obtida N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]-pirimidin-4-anilina em um rendimento de 15% após cromatografia por HPLC preparativa.
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,56 (br, 1H), 7,88 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 7,65 (d, 2H, $J = 6,8\text{Hz}$), 7,40 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 6,38 (s, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS (m/z) 408 (M + 1).

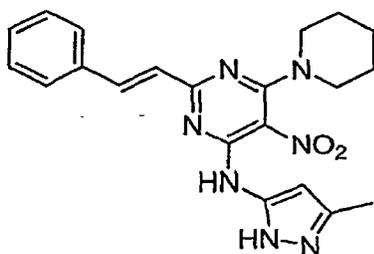
EXEMPLO 7



N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperazin-1-il)-2-
[(E)-2- fenilvinil]pirimidin-4-amina

Substituindo N-metilpiperazina por piperazina foi
5 obtida N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperazin-1-
il)-2-[(E)-2-fenilvinil]-pirimidin-4-amina em um rendimento
de 17% após HPLC preparativa. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ
10,58 (br, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 7,62 (m, 2H),
7,38 (m, 3H), 6,96 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 6,37 (s, 1H), 3,74 (m,
10 4H), 3,58 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). MS (m/z) 407 (M + 1).

EXEMPLO 8

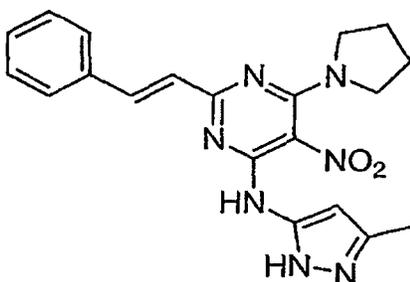


N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperidin-1-il)-2-
[(E)-2- fenilvinil]pirimidin-4-amina

15 Substituindo N-metilpiperazina por piperidina foi
obtida N-(3- metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperidin-1-

il)-2-[(E)-2-fenilvinil]-pirimidin-4-amina em um rendimento de 16% após HPLC preparativa. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,58(br, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 7,62 (m, 2H), 7,38(m, 3H), 6,95 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 6,35 (s, 1H), 3,58 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,4-1,9(m, 6H). MS (m/z) 406 (M + 1).

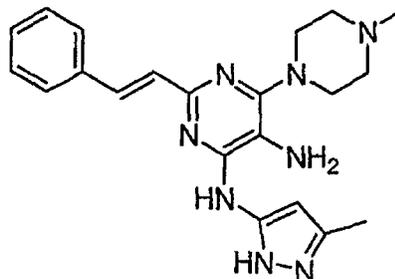
EXEMPLO 9



N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(pirrolidin-1-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina

10 Substituindo N-metilpiperazina por pirrolidina foi obtida N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(pirrolidin-1-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina em um rendimento de 14% após cromatografia preparativa. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,5 (br, 1H), 7,9 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 7,65 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 6,29 (s, 1H), 2,5-3,5 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (m, 4H). MS (m/z) 392 (M + 1).

EXEMPLO 10



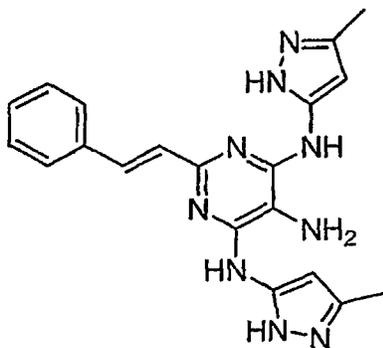
6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-
 [(E)-2- fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina

Uma solução de dihidrato de cloreto de estanho (II)
 5 (600 mg, 4,43 mmoles) em ácido clorídrico concentrado (1
 mL), 9,04 mmoles) foi esfriada abaixo de 10°C. Uma solução
 de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-
 nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina (Exemplo 4, 400
 mg, 0,95 mmoles) em metanol (20 mL) foi adicionada gota a
 10 gota à mistura de reação. A reação foi deixada ir para a
 temperatura ambiente e foi, então, aquecida para 60°C
 durante 3 horas. O progresso da reação foi monitorado
 através de TLC. A mistura de reação foi reduzida para 1/3
 do volume original sob vácuo. O resíduo foi diluído com
 15 acetato de etila (40 mL) e em NaOH (20 mL) foi adicionado à
 mistura de reação. A camada orgânica foi separada, seca e o
 solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi,
 então, triturado com acetato de etila e hexano para
 proporcionar 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-
 20 pirazol-5-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina

como um sólido amarelo (200 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):
 δ 7,94 (br, 1H), 7,70(d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 7,59 (m, 2H) 7,38
 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 6,36 (br,
 1H), 3,44 (br, 2H), 3,3 (br, 4H), 2,59 (br, 4H), 2,36 (s,
 5 3H), 2,33 (s, 3H). MS (m/z) 391 (M + 1).

Os Exemplos 11 a 15 foram preparados da mesma maneira
 conforme para o Exemplo 10 a partir do material de
 iniciação apropriado.

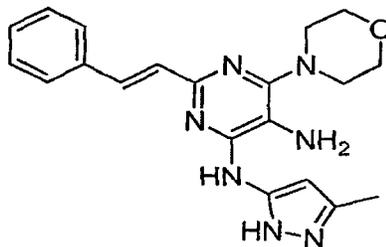
EXEMPLO 11



N,N'-bis(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(E)-2-
 fenilvinil]pirimidin-4,5,6-triamina

10 A partir do Exemplo 5, N,N'-bis(3-metil-1H-pirazol-5-
 il)-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,6-diamina, foi
 15 obtida N,N'-bis(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(E)-2-
 fenilvinil] pirimidin-4,5,6-triamina em rendimento de 43%.
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO_6): δ 11,86 (br, 2H), 8,41 (br, 2H),
 7,2-7,8 (m, 6H), 7,0-7,1 (br, 1H), 6,5 (br, 1H), 2,11 (s,
 6H). MS (m/z) 388 (M + 1).

EXEMPLO 12

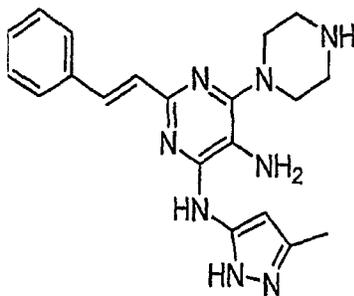


N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidm-4,5-diamina

5 A partir do Exemplo 6, N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(morfolin-4-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina, foi obtida N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(morfolin-4-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina em rendimento de 21% após HPLC preparativa. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,35 (br, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 6,74 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 5,82 (s, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,17 (s, 3H). MS (m/z) 378 (M + 1).

10

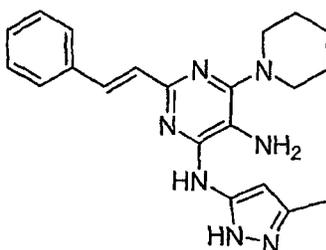
EXEMPLO 13



15 N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piperazin-1-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina

A partir do Exemplo 7, N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperazin-1-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina, foi obtida N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piperazin-1-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina em rendimento de 17% após HPLC preparativa. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,3 (br, 1H), 7,31-7,63 (m, 6H), 6,82 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 5,85 (s, 1H), 3,28 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,65 (m, 4H). MS (m/z) 377 (M + 1).

EXEMPLO 14



10

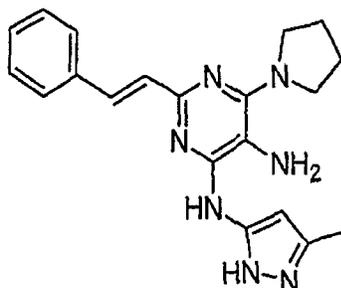
N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piperidin-1-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina

A partir do Exemplo 8, N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(piperidin-1-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina, foi obtida N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(piperidin-1-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina em rendimento de 18%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 7,62 (d, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,39 (t, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,32 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 6,3 (s, 1H), 3,29 (br, 2H), 3,22 (br, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,4-1,9 (m,

20

6H). MS (m/z) 376 (M + 1).

EXEMPLO 15

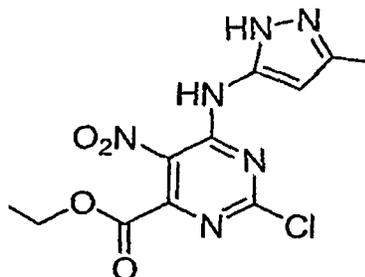


5 N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(pirrolidin-1-il)-2-[(E)-2-
fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina

A partir do Exemplo 9, N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitro-6-(pirrolidin-1-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina, foi obtida N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(pirrolidin-1-il)-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4,5-diamina em rendimento de 20%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (br, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 16Hz), 7,59 (d, 2H, J = 7,2Hz), 7,39 (t, 2H, J = 7,2Hz), 7,29 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 16Hz), 5,95 (s, 1H), 3,73 (m, 4H), 2,67 (br, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,97 (m, 4H). MS (m/z) 362 (M + 1).

15

EXEMPLO 16

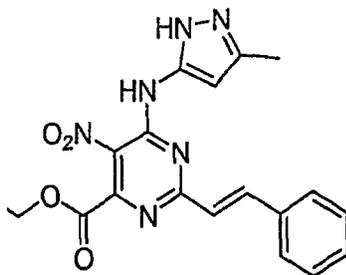


2-cloro-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etila

A uma solução de 2,6-dicloro-5-nitropirimidina-4-carboxilato de etila comercialmente disponível (Matrix Cientific, 1,00 g, 3,76 mmoles, 1,0 equiv) e 2,6-lutidina (0,65 mL, 5,60 mmoles, 1,5 equiv) em 1,4-dioxano anídrico (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionada gota a gota uma solução de 5-metil-3-aminopirazola (0,38 g, 3,95 mmoles, 1,05 equiv) em 1,4-dioxano anídrico (5 mL).

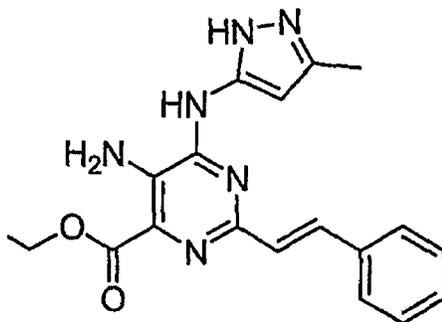
10 A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, diluída com acetato de etila (100 mL), lavada com ácido clorídrico a 1 N (50 mL x 3) e salmoura (50 mL x 1), seca sobre Na_2SO_4 e concentrada até secagem para proporcionar um sólido marrom claro conforme no Exemplo 16
15 (1,16 g, 95%): R_f 0,55 (acetato de etila/hexano a 60%); MS m/z 327, calculado 327 ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_4+\text{H}$).

EXEMPLO 17



6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-5-nitro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidina-4-carboxilato de etila
20

A um vaso de vidro contendo o Exemplo 16 (100 mg, 0,31 mmoles, 1,0 equiv), carbonato de potássio anídrico (64 mg, 0,46 mmoles, 1,5 equiv), ácido trans-2-fenilvinilborônico (69 mg, 0,46 mmoles, 1,5 equiv) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (18 mg, 0,015 mmoles, 0,05 equiv) foi adicionado tolueno anídrico (3 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. A suspensão foi desgaseificada borbulhando nitrogênio durante 2-3 minutos. A suspensão foi, então, aquecida com rápida agitação a 70°C durante 8 horas, esfriada para a temperatura ambiente, diluída com água (50 mL) e extraída com diclorometano (50 mL x 3). Os extratos combinados foram secos e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado rapidamente em uma coluna de gel de sílica com acetato de etila/hexano a 0-50% para proporcionar o Exemplo 17 como um sólido laranja (62 mg, 51%): R_f 0,40 (acetato de etila a 60% /hexano); MS m/z 395, calculado 395 ($C_{19}H_{18}N_6O_4H-H$).

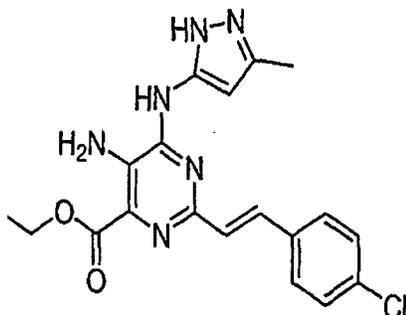
EXEMPLO 18

5-amino-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidina-4-carboxilato de etila

A uma solução do Exemplo 16 (0,40 g, 1,02 mmoles, 1 equiv) em sulfóxido de dimetila (5 mL) e acetonitrila (20 mL) foi adicionado pó de zinco (0,66 g, 10,09 mmoles, 10 equiv), seguido pela adição de formato de amônio (0,63 g, 10,00 mmoles, 10 equiv). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. O sólido foi filtrado com uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o produto bruto que foi purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica usando metanol em clofórmio a 5 %, proporcionando o Exemplo 18 como um sólido amarelo (70 mg, 19 %): R_f 0,55 (metanol/diclorometano a 10%); 1H NMR (300 MHz, DMSO- J_6) δ 12,19 (br s, 1 H), 9,60 (br s, 1 H), 7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 7,35-7,45 (m, 2 H), 7,26-7,34 (m, 1 H), 7,07 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 7,04 (br s, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 4,38 (q, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 3 H); MS m/z 365, calculado 365 ($C_{19}H_{20}N_6O_2+H$).

Os Exemplos 19 a 23 foram preparados da mesma maneira conforme para o Exemplo 17, começando a partir do Exemplo 16 substituindo o ácido vinilborônico apropriado por ácido *trans*-2-fenilvinilborônico na seqüência sintética.

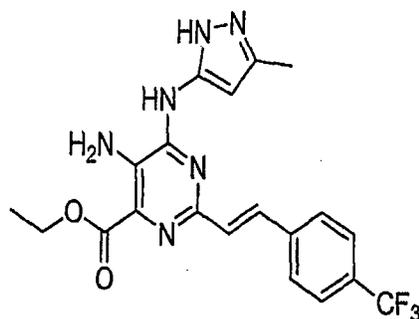
EXEMPLO 19



5-amino-2-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]-6-[(3-metil-1H-
pirazol-5-il)amino]pirimidina-4-carboxilato de etila

5 Substituindo ácido *trans*-2-(4-clorofenil)vinilborônico
por ácido *trans*-2-fenilvinilborônico foi obtido um sólido
amarelo claro (14 mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,12
(br s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,49
(d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,09 (d,
10 $J = 16,0$ Hz, 1 H), 7,04 (s, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 4,34 (q, J
= 7,0 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H);
MS m/z 399, calculado 399 ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2 + \text{H}$).

EXEMPLO 20

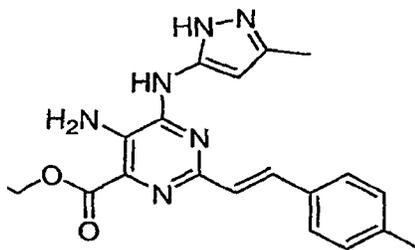


15 5-amino-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(E)-2-[4-

(trifluórmetil)fenil}vinil}piriniidina-4-carboxilato de
etila

Substituindo ácido *trans*-2-(4-(trifluórmetil)fenil)vinilborônico por ácido *trans*-2-fenilvinilborônico
5 foi obtido um sólido amarelo claro (60 mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (br s, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,66 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 7,41-7,37 (m, 3 H), 6,76 (s, 1 H), 4,40 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS m/z 433,
10 calculado 433 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$).

EXEMPLO 21

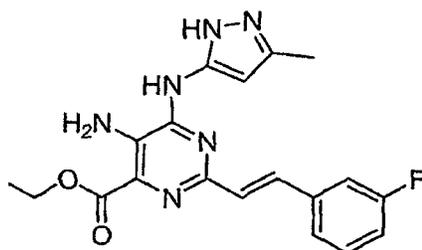


5-amino-2-[(*E*)-2-(4-metilfenil)vinil]-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]pirimidina-4-carboxilato de etila

15 Substituindo ácido *trans*-2-(4-metilfenil)vinilborônico por ácido *trans*-2-fenilvinilborônico foi obtido um sólido amarelo claro (22 mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,13 (br s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 7,55-7,48 (m, 3 H), 7,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,02-7,00 (m, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,33 (s, 6 H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H);
20

MS m/z 379, calculado 379 (C₂₀H₂₂N₆O₂+H).

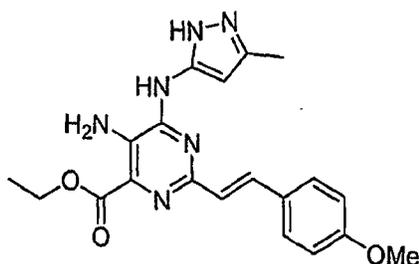
EXEMPLO 22



5-amino-2-[(E)-2-(3-flúorfenil)vinil]-6-[(3-metil-1H-
5 pirazol-5-il)amino]pirimidina-4-carboxilato de etila

Substituindo ácido *trans*-2-(3-flúorfenil)vinilborônico por ácido *trans*-2-fenilvinilborônico foi obtido um sólido amarelo claro (13 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (br s, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 7,56-7,38 (m, 4 H), 7,14-7,04 (m, 4 H), 6,76 (s, 1 H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS m/z 383, calculado 383 (C₁₉H₁₉FN₆O₂+H).

EXEMPLO 23

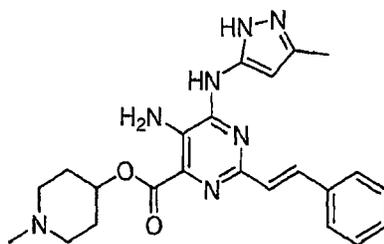


15 5-amino-2-[(E)-2-(4-metóxifenil)vinil]-6-[(3-metil-1H-
pirazol-5-il)amino]pirimidina-4-carboxilato de etila

Substituindo ácido *trans*-2-(4-metóxifenil)

vinilborônico por ácido *trans*-2- fenilvinilborônico foi obtido um sólido amarelo claro (76 mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,48 (br s, 4 H), 4,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS m/z 395, calculado 395 ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}$).

EXEMPLO 24



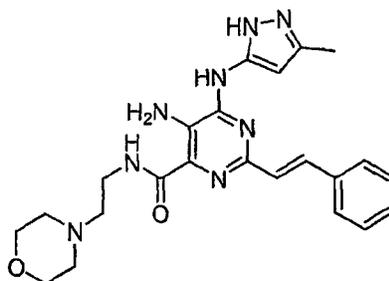
10 5-amino-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(E)-2-
fenilvinil]pirimidina-4-carboxilato de 1-metilpiperidina-4-
ila

Uma mistura do Exemplo 18 (4,5 g, 12,3 mmoles, 1 equiv) e 4-hidróxi-N-metil piperidina (40 mL) foi lentamente adicionada a isopropóxido de titânio (1 mL). A reação foi aquecida até refluxo durante a noite. O excesso do álcool foi destilado e o sólido resultante foi purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica usando metanol a 3% em diclorometano para proporcionar o Exemplo 24 como um sólido amarelo (1,55 g,

15
20

29 %): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 7,64-7,62 (m, 2 H), 7,53 (d, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1 H), 7,40-7,27 (m, 3 H), 7,05-6,98 (m, 3 H), 6,76 (s, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 2,73-2,49 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,15 (m, 5 H), 1,97-1,93 (m, 2 H), 1,77-1,69 (m, 2 H); MS m/z 434, calculado 434 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2+\text{H}$).

EXEMPLO 25

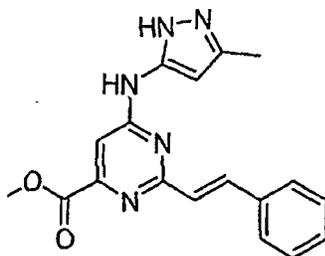


N-(2-morfolin-4-iletil)-5-amino-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidina-4-carboxamida

A uma mistura do Exemplo 18 (2,5 g, 6,9 mmoles, 1 equiv) em diclorometano seco e 2-morfolin-4-iletilamina (1,8 g, 13,7 mmoles, 2 equiv) a 0°C foi adicionado trimetilalumínio (28 mL, 54,8 mmoles, 8 equiv) gota a gota em cerca de uma hora. A reação foi levada para a temperatura ambiente e agitada durante mais 4 horas. A reação foi cuidadosamente resfriada com ácido clorídrico a 1,5 N (20 mL). O sólido resultante foi coletado e purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica usando metanol a 4% em diclorometano para

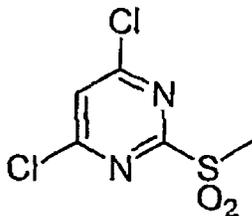
proporcionar o Exemplo 25 como um sólido amarelo (1,1 g, 36 %): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 7,64-7,60 (m, 3 H), 7,42-7,39 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,14 (s, 2 H), 7,02 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 3,61-3,59 (m, 4 H), 3,41-3,38 (m, 2 H), 2,53-2,49 (m, 6 H), 2,29 (s, 3 H); MS m/z 449, calculado 449 ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2+\text{H}$).

EXEMPLO 26



10 6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-[(E)-2-
fenilvinil]pirimidina-4- carboxilato de metila
Substituindo 2,4-dicloropirimidina-6-carboxilato de
metila comercialmente disponível por 2,6-dicloro-5-
nitropirimidina-4-carboxilato de etila na seqüência de
15 reação usada para produzir o Exemplo 17, foi obtido o
Exemplo 26 como um sólido amarelo claro (30 mg): ^1H NMR
(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30 (br s, 1 H), 7,85 (d, $J = 16,0$
Hz, 1 H), 7,65-7,75 (m, 2 H), 7,33-7,48 (m, 4 H), 7,19 (d,
 $J = 16,0$ Hz, 1 H), 6,40 (br s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 2,27
20 (s, 3 H); MS m/z 336, calculado 336 ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$).

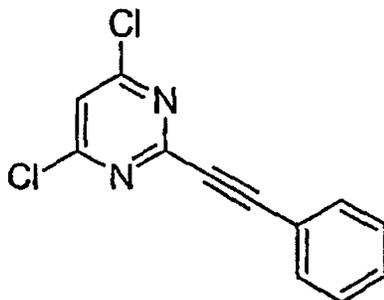
EXEMPLO 27



4,6-dicloro-2-(metil-sulfonil)pirimidina

4,6-dicloro-2-metiltiopirimidina comercialmente
5 disponível (Aldrich, 21,0 g, 107,0 mmoles, 1 equiv) foi
dissolvida em diclorometano e esfriada com um banho de
gelo. Peróxido de 3-clorobenzoíla (60,0 g, 77% em peso,
268,0 mmoles, 2,5 equiv) foi adicionado em pequenas
porções. A suspensão branca resultante foi agitada em
10 temperatura ambiente durante 4 horas, lavada com tio-
sulfato de sódio a 1 M / bicarbonato de sódio saturado
(1:1, v/v, 200 mL x 3) e bicarbonato de sódio saturado (100
mL x 3) e salmoura (100 mL x 1). A solução orgânica foi
seca e concentrada sob pressão reduzida. Após secagem sob
15 vácuo elevado durante a noite, o Exemplo 27 foi obtido como
um sólido branco; (22,0 g, 91%): R_f 0,20 (acetato de
etila/hexano a 20%); MS m/z 227, calculado 227
($C_5H_4Cl_2N_2O_2S+H$).

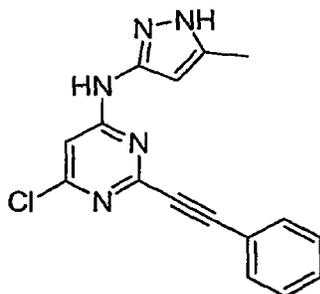
EXEMPLO 28



4,6-dicloro-2-(feniletinil)pirimidina

O Exemplo 27 (4,54 g, 20,00 mmoles, 1 equiv) foi dissolvido em tetrahidrofurano anídrico (50 mL) e esfriado para -20°C. Brometo de fenilacetilenilmagnésio (22,00 mL, 1,0 M em tetrahidrofurano, 22,00 mmoles, 1,1 equiv) foi adicionado gota a gota com agitação vigorosa. A solução foi agitada de -20°C a temperatura ambiente durante a noite, diluída com acetato de etila (300 mL) e adicionada a ácido clorídrico a 1 N (200 mL). A mistura foi vigorosamente agitada durante 5 minutos. A camada orgânica foi coletada e a camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila (100 mL x 2). A solução orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida e seca sob vácuo elevado durante a noite para proporcionar o Exemplo 28 como um sólido acinzentado (5,00 g, quantitativo): R_f 0,75 (acetato de etila /hexano a 20%); MS m/z 249, calculado 249 (C₁₂H₆N₂Cl₂+H).

EXEMPLO 29

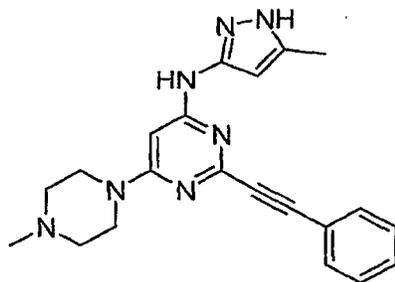


6-cloro-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-
(feniletinil)pirimidin-4-amina

O Exemplo 28 (5,00 g, 20,00 mmoles, 1 equiv) foi
5 dissolvido em dimetilacetamida anídrica (20 mL). 5-Metil-2-
aminopirazola (2,14 g, 22,00 mmoles, 1,1 equiv), iodeto de
sódio (3,60 g, 24,00 mmoles, 1,2 equiv) e di-
isopropiletilamina (4,18 mL, 24,00 mmoles, 1,2 equiv) foram
adicionados. A solução foi aquecida a 90°C durante a noite,
10 esfriada para a temperatura ambiente, diluída com acetato
de etila (200 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado
(200 mL x 3), seca e concentrada sob pressão reduzida. O
produto bruto resultante foi purificado com cromatografia
luminosa em gel de sílica usando metanol/diclorometano a
15 0%-4% para proporcionar o Exemplo 29 como um sólido amarelo
(5,51 g, 89%): R_f 0,40 (metanol/diclorometano a 5%); 1H NMR
(300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,13 (br s, 1 H), 10,39 (s, 1 H),
7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,7,40-7,60 (m, 4 H), 5,95 (br
s, 1 H), 2,22 (s, 3 H); MS m/z 310, calculado 310
20 ($C_{16}H_{12}ClN_5+H$).

259
9

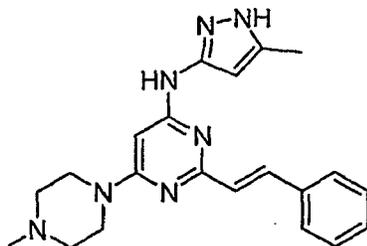
EXEMPLO 30



6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3 -metil-1H-pirazol-5 -il)-2-
(feniletinil)pirimidin-4-amina

5 O Exemplo 29 (2,80 g, 9,04 mmoles, 1 equiv) foi
dissolvido em 1,4-dioxano anídrico (10 mL). N-
metilpiperazina (1,10 mL, 9,92 mmoles, 1,1 equiv), 4-
dimetilaminopiridina (0,055 g, 0,45 mmoles, 0,05 equiv) e
10 di-isopropiletilamina (1,89 mL, 10,85 mmoles, 1,2 equiv)
foram adicionados. A solução foi agitada a 100°C durante 2
horas, esfriada para a temperatura ambiente e concentrada
sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com
cromatografia luminosa em gel de sílica usando
metanol/diclorometano a 0%-10% para proporcionar o Exemplo
15 30 como um sólido amarelo claro (3,00 g, 89%): R_f 0,10
(metanol a 5%/diclorometano); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ
11,90 (br s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 2
H), 7,40-7,50 (m, 3 H), 6,80 (br s, 1 H), 5,82 (s, 1 H),
3,51 (br s, 4 H), 2,43 (br s, 4 H), 2,27 (s, 3 H), 2,18 (s,
20 3 H); MS m/z 374, calculado 374 ($C_{21}H_{23}N_7+H$).

EXEMPLO 31



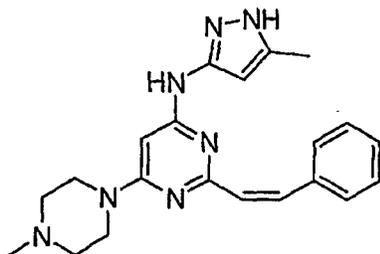
6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-
 [(E)-2- fenilvinil]pirimidin-4-amina

5 O Exemplo 30 (2,54 g, 6,80 mmoles, 1 equiv) foi
 dissolvido em tetrahidrofurano anídrico (50 mL) e esfriado
 com um banho água gelada. Hidreto de lítio alumínio (5,61
 mL, em tetrahidrofurano a 1,0 M, 5,61 mmoles, 0,83 equiv)
 foi adicionado, gota a gota, com rápida agitação. A solução
 10 foi agitada de 0°C para a temperatura ambiente durante 12
 horas. A reação foi esfriada para 0°C e lentamente esfriada
 com metanol (5 mL). Tartrato de sódio potássio saturado
 (500 mL) foi adicionado à mistura de reação. A suspensão
 resultante foi rapidamente agitada em temperatura ambiente
 15 até uma solução clara ser obtida. A solução foi, então,
 extraída com acetato de etila (100 mL x 5). Os extratos
 combinados foram secos e concentrados sob pressão reduzida.
 Cromatografia luminosa em gel de sílica com
 metanol/diclorometano a 0%-8% proporcionou o Exemplo 31
 20 como um sólido acinzentado (1,55 g, 61%): R_f 0,30

(metanol/diclorometano a 10%); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (br s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,28-7,45 (m, 3 H), 6,92 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 6,62 (br s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 3,56 (br s, 4 H), 2,45 (br s, 4 H), 2,26 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H); MS m/z 376, calculado 376 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7+\text{H}$).

O Exemplo 31 foi também feito via o Esquema 6 conforme descrito abaixo.

EXEMPLO 32



10

6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-
[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina

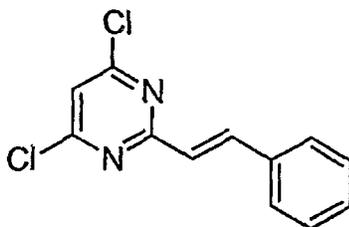
O Exemplo 30 (38 mg, 0,10 mmoles) foi dissolvido em acetato de etila/metanol (2:1, v/v, 1,5 mL). Quinolina (0,04 mL) e catalisador de Lindlar (20 mg) foram adicionados. A suspensão foi desgaseificada com hidrogênio e rapidamente agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atm) durante a noite. O catalisador foi filtrado com uma pequena almofada de celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado com cromatografia em camada fina

20

preparativa em gel de sílica usando metanol/diclorometano a 10% para proporcionar o Exemplo 32 como um sólido acinzentado (32 mg, 85%): R_f 0,45 (metanol/diclorometano a 10%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (br s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,15-7,30 (m, 3 H), 6,77 (d, $J = 12,5$ Hz, 1 H), 6,50 (br s, 1 H), 6,36 (d, $J = 12,5$ Hz, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 3,35-3,50 (m, 4 H), 2,65-2,80 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H); LRMS m/z 376, calculado 376 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7+\text{H}$).

10

EXEMPLO 33



4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenilvinil]pirimidina

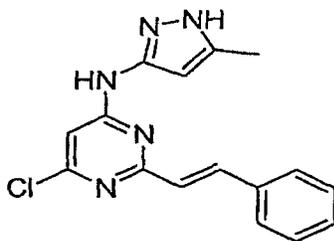
A uma suspensão agitada rapidamente de Mg de Rieke (4,81 g, 200 mmoles, 1,5 equiv) em tetrahydrofurano sob nitrogênio foi adicionada uma solução de β -bromo-estireno em tetrahydrofurano (mistura de *cis* e *trans*, 29,00 g, 160 mmoles, 1,2 equiv) gota a gota em taxa tal que a temperatura de reação foi mantida entre 40-60°C no decorrer de todo o processo de adição. Após a adição, a solução vermelho profundo resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e lentamente adicionada via uma

20

agulha com ponta dupla a uma solução gelada (-20°C) do Exemplo 27 em tetrahidrofurano (30,00 g, 132 mmoles, 1 equiv) em 45 minutos. A reação foi agitada de -20°C a temperatura ambiente durante 4 horas, esfriada para -20°C e resfriada com gota a gota de adição de ácido clorídrico a 1 N (200 mL). A mistura foi concentrada em temperatura ambiente sob pressão reduzida e extraída com acetato de etila (500 mL). A camada de acetato de etila foi separada, lavada com ácido clorídrico a 1 N (200 mL x 3), seca e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado com cromatografia rápida em gel de sílica com acetato de etila/hexano a 0-2% para proporcionar o Exemplo 33 como um sólido amarelo claro (14,20 g, ~9:1 trans/cis, 43%): R_f 0,60 (acetato de etila/hexano a 5%); MS m/z 251, calculado 251 ($C_{12}H_8 \cdot Cl_2N_2 + H$).

O Exemplo 33 foi também sintetizado via o Esquema 6 conforme indicado abaixo.

EXEMPLO 34



20

6-cloro-N-(3-metil-1 H-pirazol-5 -il)-2-[(E)-2-

fenilvinil]pirimidin-4-amina

O Exemplo 33 (14,20 g, 56,55 mmoles, 1 equiv) foi dissolvido em dimetilacetamida anídrica (100 mL). 5-Metil-3-aminopirazola (6,60 g, 68,00 mmoles, 1,2 equiv), iodeto de sódio (12,70 g, 84,73 mmoles, 1,5 equiv) e diisopropiletilamina (14,76 mL, 84,73 mmoles, 1,5 equiv) foram adicionados. A solução foi agitada a 90°C durante 12 horas, esfriada para a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (500 mL), lavada com água (500 mL x 1), bicarbonato de sódio saturado (200 mL x 3) e salmoura (100 mL x 1), seca e concentrada sob pressão reduzida. O semi-sólido resultante foi suspenso em um mínimo de diclorometano (15 mL) com rápido turbilhonamento e os precipitados finos foram coletados através de filtração, lavados com diclorometano/hexano (1:1, v/v, 10 mL x 4) e secos sob vácuo elevado durante a noite para proporcionar o Exemplo 34 como um sólido acinzentado (8,75 g, 50%, trans somente): R_f 0,75 (metanol/diclorometano a 10%); 1H NMR (300 MHz, $DMSd_6$) δ 12,20 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 7,36-7,48 (m, 4 H), 7,07 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 2,24 (s, 3 H); MS m/z 312, calculado 312 ($C_{16}H_{14}ClN_5+H$).

O Exemplo 34 foi também sintetizado via o Esquema 6 conforme indicado abaixo.

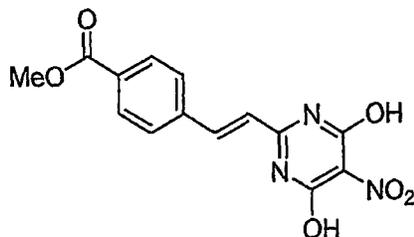
EXEMPLO 35



6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-
[(E)-2-fenilvinil]pirimidin-4-amina

5 O Exemplo 34 (7,79 g, 25,00 mmoles, 1 equiv) foi
dissolvido em 1,4-dioxano (15 mL). N-Metilpiperazina (4,16
mL, 37,50 mmoles, 1,5 equiv), 4-dimetilaminopiridina (0,15
g, 1,25 mmoles, 0,05 equiv) e di-isopropiletilamina (6,97
mL, 40,00 mmoles, 1,6 equiv) foram adicionados. A solução
10 foi agitada a 100°C durante 48 horas, esfriada para a
temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O
resíduo foi purificado com cromatografia rápida em gel de
sílica usando metanol/diclorometano a 0-8% para
proporcionar o Exemplo 31 como um sólido amarelo claro
15 (3,56 g, 38%). O Exemplo 35 foi também sintetizado via o
Esquema 6 conforme indicado abaixo. Todos os dados
analíticos foram idênticos àqueles do Exemplo 31 preparado
através das vias alternativas descritas.

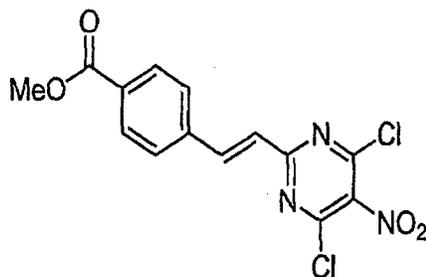
EXEMPLO 36



4-[(E)-2-(3,5-dihidróxi-4-nitrofenil)vinil]benzoato de metila

Ao Exemplo 1 (2 g, 11,69 mmoles) foi adicionado metil
 5 éster de ácido 4-formil-benzóico (7,69 g, 46,76 mmoles),
 seguido por piperidina (10 mL, 93,52 mmoles). A mistura de
 reação foi aquecida a 90°C durante 4 horas. A mistura de
 reação foi, então, esfriada para a temperatura ambiente e
 metanol (10 mL) foi adicionado, seguido por dietil éter
 10 (100 mL). O sólido obtido foi filtrado e lavado com ácido
 clorídrico a 5% para proporcionar o Exemplo 36 (2,0 g). ¹H
 NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,3 (br, 1H), 8,0-8,2 (m, 3H),
 7,4 (d, 2H, J = 8Hz), 6,9 (d, 1H, J = 16,4Hz), 3,88 (s, 3H).

EXEMPLO 36^a



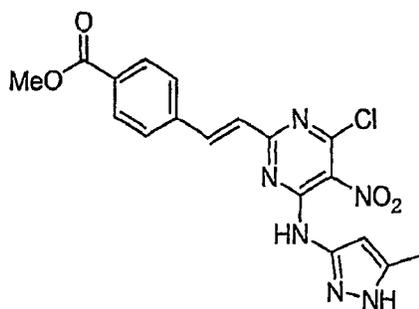
15

4-[(E)-2-(3,5-dicloro-4-nitrofenil)vinil]benzoato de metila

O Exemplo 36 (6 g, 19,8 mmoles) foi tratado com

oxiclureto de fósforo (21 mL, 229 mmoles), seguido pela
 adição gota a gota de dietilanilina (9,5 mL, 59,6 mmoles).
 A mistura de reação foi aquecida para 80°C durante a noite.
 A mistura de reação foi, então, entornada em gelo triturado
 5 e o sólido resultante coletado e seco. O composto foi,
 então, purificado através de cromatografia em coluna.
 Acetato de etila: hexano a 10% foi usado como o eluente
 para proporcionar o Exemplo 36a (1,7 g). ¹H NMR (400 MHz,
 CDCl₃): δ 8,0-8,2 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,47 (d, 2H, J =
 10 8Hz); 7,22 (d, 1H, J = 16,4Hz), 3,95 (s, 3H).

EXEMPLO 37

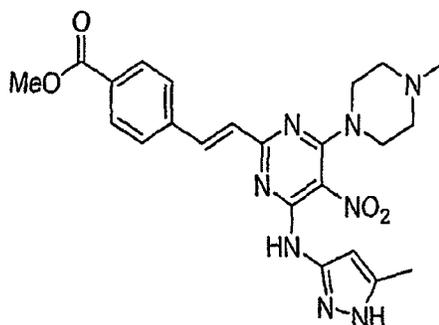


4-((E)-2-{4-cloro-6-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-5-
 nitropirimidin-2-il}vinil)benzoato de metila

15 A uma solução do Exemplo 36a (1,55 g, 4,39 mmoles) em
 tetrahydrofurano (30 mL) foi adicionada trietilamina (1,1
 mL, 7,9 mmoles) sob uma atmosfera de nitrogênio em
 temperatura ambiente (30°C). Após 15 minutos, 5-amino-2-
 metil-pirazola (426 mg, 4,39 mmoles) em tetrahydrofurano

(10 mL) foi adicionada gota a gota à mistura de reação. Após 5 horas, a mistura de reação foi evaporada até secagem. O sólido obtido foi triturado com acetato de etila e hexano para obter o Exemplo 37 (1,8 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,1 (br, 1H), 9,75 (br, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,69 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,13 (d, 1H, J = 16Hz), 6,66 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). MS (m/z) 415 (M + 1).

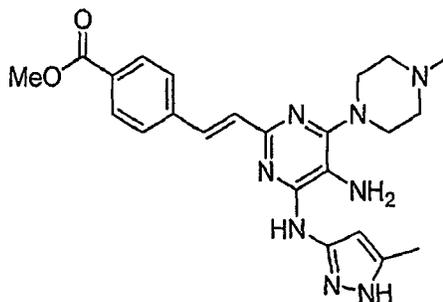
EXEMPLO 38



10 4-((E)-2-{4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-[(3-metil-1H-pirazol-
5-il)amino]-5-nitropirimidin-2-il}vinil)benzoato de metila

A uma solução do Exemplo 37 (2,0 g, 4,83 mmoles) em tetrahydrofurano (30 mL) foi adicionada trietilamina (1,0 mL, 7,3 mmoles) sob uma atmosfera de nitrogênio em
15 temperatura ambiente (30°C). Após 15 min, N-metilpiperazina (483 mg, 4,83 mmoles) em tetrahydrofurano (10 mL) foi adicionada gota a gota à mistura de reação. Após 0,5 horas, a mistura de reação foi evaporada até secagem. O sólido obtido foi triturado com acetato de etila e hexano para

obter o Exemplo 38 (2,2 g). 500 mg do composto bruto foram purificados através de HPLC preparativa para proporcionar o Exemplo 38 puro (150 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,53 (br, 1H), 10,00 (br, 1H), 7,9-8,1 (m, 5H), 7,4 (m, 1H, J = 16 Hz), 6,75 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 4H), 2,9 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 479 (M + 1)

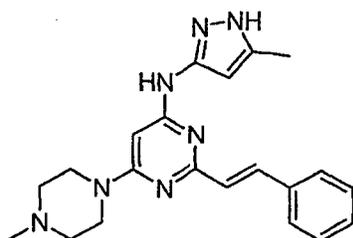
EXEMPLO 39

4-((E)-2-{{5-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-[(3-metil-1H-
10 pirazol-5-il)amino]-pirimidin-2-il}vinil)benzoato de metila
Dihidrato de cloreto de estanho (II) (1,0 g, 4,4
mmoles) foi dissolvido em ácido clorídrico concentrado (1
mL, 9,04 mmoles). A mistura de reação foi agitada durante
10 minutos e foi, então, esfriada para $<10^\circ\text{C}$. O Exemplo 38
15 (250 mg, 0,52 mmoles) em metanol (20 mL) foi adicionado,
gota a gota, à mistura de reação. O resfriamento foi
removido e a reação foi agitada durante a noite. A mistura
de reação foi evaporada para 1/3 do volume, então, diluída
com 40 mL de acetato de etila. Uma solução de NaOH (20 mL)
20 foi adicionada à mistura de reação. A camada orgânica foi,

240
8

então, separada, seca e evaporada sob pressão reduzida. O sólido bruto obtido foi, então, purificado através de HPLC preparativa para proporcionar 30 mg do Exemplo 39. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (br, 1H), 8,93 (br, 1H), 7,96 (d, 2H, J = 8Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8Hz), 7,57 (d, 1H, J = 16Hz), 7,24 (br, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 16Hz), 7,11 (br, 1H), 6,99 (br, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,1-3,8 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MS (m/z) 449 (M + 1).

EXEMPLO 31 VIA ESQUEMA 6



10

Síntese de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[(E)-2- fenilvinil]pirimidin-4-amina via Esquema 6

Seguindo a narrativa geral descrita acima para o Esquema 6, cianonitrila comercialmente disponível (70 g) foi dissolvido em tolueno anídrico (1,19 L) e etanol absoluto (287 ml, 0,91 mol, 9 eq). A solução clara obtida foi esfriada para -5°C e gás HCl seco foi gentilmente borbulhado durante 2 horas, após o que a reação foi fechada para vedar e agitada durante 15 horas a 0°C; processamento da mistura de reação proporcionou sal de HCl de imidato de

20

O-etila (100 gm); $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-D_6): 11,63 (2H, bs), 7,98 (1H, d, $J = 16,2\text{Hz}$), 7,73- 7,32 (5H, m), 7,01 (1H, d, $J = 16,2\text{Hz}$), 4,46 (2H,q), 1,41 (3H, t, $J = 5,2\text{Hz}$).

Sal de HCl de imidato de O-Etila (100 g) em etanol (500 ml) foi esfriado para 0°C e uma solução de amônia seca em metanol (204 ml, 7N, 0,30 moles) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura foi processada para proporcionar o intermediário 1 (80 g, 89%); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-D_6): 9,32 (2H, bs), 8,84 (2H, bs), 7,97 (1H, d, $J = 16,2\text{Hz}$), 7,62-7,44 (5H, m), 6,81 (1H, d, $J = 16,2\text{Hz}$); M^+ 147 (100%, m/z).

O intermediário 1 (80 g) em metanol (80 ml) teve malonato de dimetila (80 ml, 1,1 eq) adicionado ao mesmo em temperatura ambiente. A mistura foi esfriada para 0°C e NaOCH_3 (44 g, 4,4 eq) foi adicionado lentamente durante 10 minutos. A solução branca-amarela clara foi aquecida para 90°C e submetida a refluxo durante 4 horas. Processamento proporcionou o intermediário 2 (70g, 60%); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-D_6): 11,62 (2H, bs), 7,87 (1H, d, $J = 16,2\text{Hz}$), 7,60-7,41 (5H, m), 6,85 (1H, d, $J = 16,2\text{Hz}$), 5,22 (1H, s); M^+ 215 (100%, m/z).

O intermediário-2 (70 g) foi lentamente adicionado aos poucos a 600 ml de POCl_3 . A mistura foi agitada durante 4-6

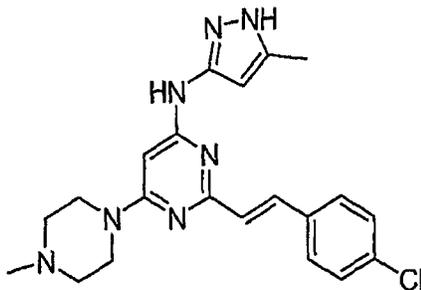
horas a 100°C. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida a 60°C até secagem. Processamento proporcionou o intermediário 3 (70 g, 85%); ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆): 7,96 (1H, A, J = 16,2Hz), 7,80 (2H, m), 5 7,45-7,21 (5H, m); M+ 250,9, 252,9 (100%, m/z).

A uma solução do intermediário 3 (70 g, 0,2278 moles) em DMA anídrico (400 ml) foi adicionada 5-metil-3-aminopirazola (32,50 g, 0,334 moles), NaI (62,33 g, 0,418 moles) e DIPEA (54 g, 1,48 moles) e a mistura foi agitada a 10 90°C durante 12h. Processamento e purificação cromatográfica proporcionaram o composto 4 (50 g, 57%); ¹H-NMR (200MHz, DMSO-D₆): 12,12 (1H, s), 10,18 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 16,2Hz), 7,71 (3H, m), 7,45-7,33 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 16,2Hz), 6,22 (1H, bs), 2,21 (3H, s); M+ 312 15 (100%, m/z).

O Intermediário 4 (50 g) foi dissolvido em N-metil piperazina (150 ml) e aquecido a 110°C durante 1 hora. Processamento e cristalização proporcionaram o Exemplo alvo (25 g, 41,4%); ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆): 20 11,92 (1H, s), 9,18 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 16,2Hz), 7,62 (2H, m), 7,41-7,35 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 16,2Hz), 6,61 (1H, bs), 6,01 (1H, bs), 3,57 (4H, m), 2,41 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,20 (3H₃ s); HPLC (pureza de 98,1%, RT 24,36 min, Gradiente, TFA a 0,1% em Acetonitrila e TFA a 0,1% em Água,

Hipersil BDS C-18, 4,6 x 150 mm, 5,0 u).

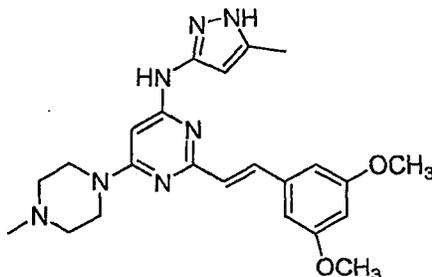
EXEMPLO 49



2-(4-cloroestiril)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-
5 metil)piperazin-1-il)pirimidin-4-amina

O Exemplo 49 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, 3-(4-clorofenil)acrilonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e 1-metilpiperazina. A estrutura
10 alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

EXEMPLO 50

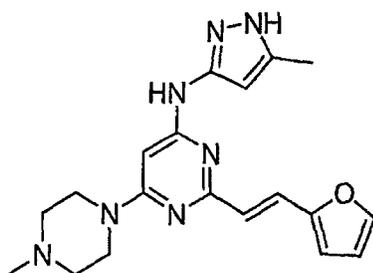


2-(3,5-dimetóxi-estiril)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-
metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina

15 O Exemplo 50 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de

iniciação apropriados, 3-(3,5-dimetóxifenil)acrilonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e 1-metil-piperazina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

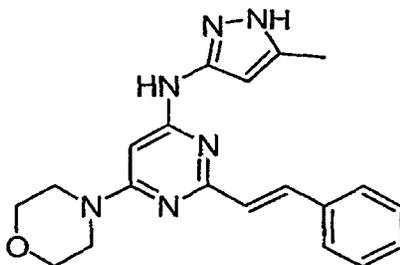
5

EXEMPLO 60

2-((E)-2-(furan-2-il)vinil)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-
6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina

O Exemplo 60 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, 3-(furan-2-il)acrilonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e 1-metilpiperazina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

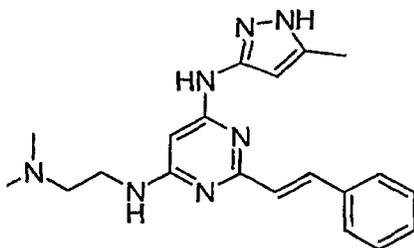
15

EXEMPLO 64

N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-morfolino-2-estirilpirimidin-
4-amina

O Exemplo 64 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e morfolina. A estrutura alvo foi confirmada 5 através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

EXEMPLO 66

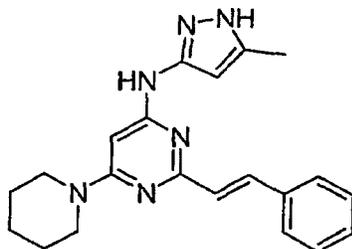


N^4 -(2-(dimetilamino)etil)- N^6 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidina-4,6-diamina

10 O Exemplo 66 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e N,N'-dimetiletano-1H-diamina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

15

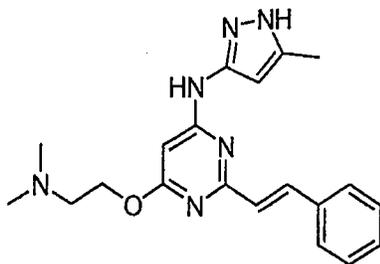
EXEMPLO 67



N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(piperidin-1-il)-2-estirilpirimidin-4-amina

O Exemplo 67 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e piperidina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

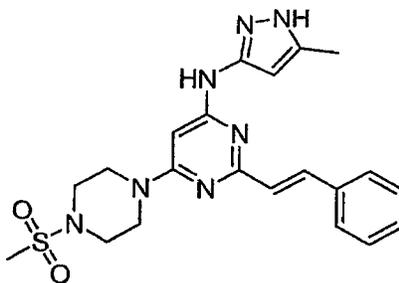
EXEMPLO 69



6-(2-(dimetilamino)etóxi)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidin-4-amina

O Exemplo 69 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e (2-dimetil)aminoetanol. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

EXEMPLO 71

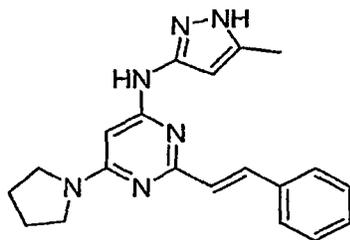


N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metil-sulfonilpiperazin-1-il)pirimidin-2-estiril-4-amina

il)-2-estirilpirimidin-4-amina

O Exemplo 71 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e 4-metil-sulfonilpiperazina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

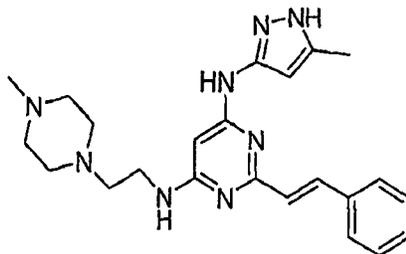
EXEMPLO 76



N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(pirrolidin-1-il)-2-
10 estirilpirimidin-4-amina

O Exemplo 76 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral 5 proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e pirrolidina. A estrutura alvo foi
15 confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

EXEMPLO 77

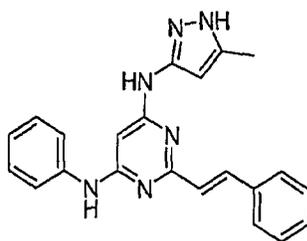


2/8
9

N^4 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)- N^6 -(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-estirilpirimidina-4,6-diamina

O Exemplo 77 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e 2-(4'-metilpiperazin-1'-il)-aminoetano. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

EXEMPLO 82

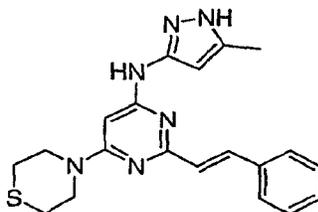


10

N^4 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)- N^6 -fenil-2-estirilpirimidina-4,6-diamina

O Exemplo 82 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e anilina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

EXEMPLO 83

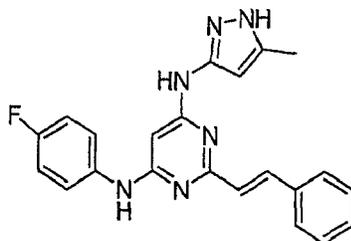


20

N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-estiril-6-
tiomorfolinopirimidin-4-amina

O Exemplo 83 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e tiomorfolina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

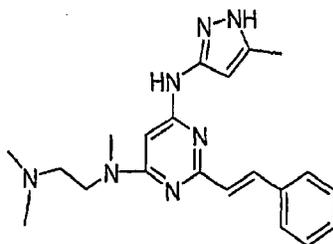
EXEMPLO 86



10 N^4 -(4-flúorfenil)- N^6 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-
estirilpirimidina-4,6-diamina

O Exemplo 86 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e 4-flúoranilina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

EXEMPLO 87

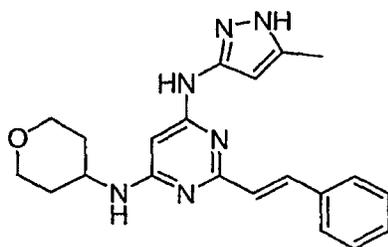


20

N⁴- (2- (dimetilamino)etil) -N⁶-metil-N⁶- (5-metil-1H-pirazol-3-il) - 2-estirilpirimidina-4,6-diamina

O Exemplo 87 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e N¹,N¹,N²-trimetiletano-1H-diamina. A estrutura alvo foi confirmada através de ¹H-NMR. ¹H-NMR é fixa.

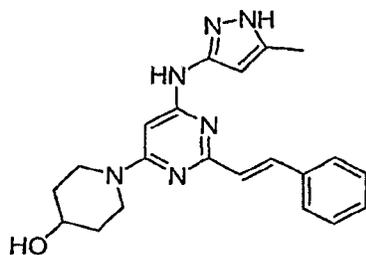
EXEMPLO 99



10 N⁴- (tetrahydro-2H-piran-4-il) -N⁶- (5-metil-1H-pirazol-3-il) - 2-estirilpirimidina-4,6-diamina

O Exemplo 99 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e tetrahydro-2H-piran-4-amina. A estrutura alvo foi confirmada através de ¹H-NMR. ¹H-NMR é fixa.

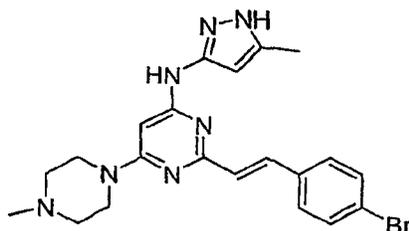
EXEMPLO 101



1-(6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-estirilpirimidin-4-il)piperidin-4-ol

O Exemplo 101 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cirmamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e O-protegido piperidin-4-ol. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

EXEMPLO 103

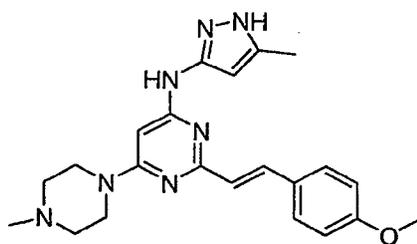


10

2-(4-bromo-estiril)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina

O Exemplo 103 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, 3-(4-bromofenil)-acrilonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e 4-metilpiperizina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

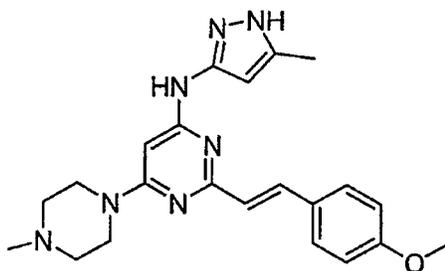
EXEMPLO 160



2-(4-metóxi-estiril)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina

O Exemplo 160 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, 3-(4-metóxfenil)-acrilonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e 4-metilpiperizina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

10

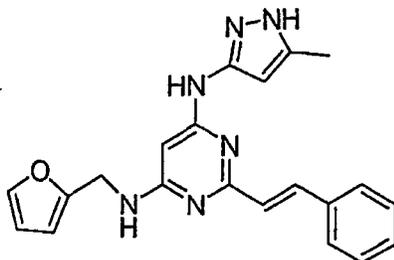
EXEMPLO 161

2-(4-metóxi-estiril)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina

O Exemplo 161 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, 3-(4-metóxfenil)-acrilonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e 4-metil-

piperizina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

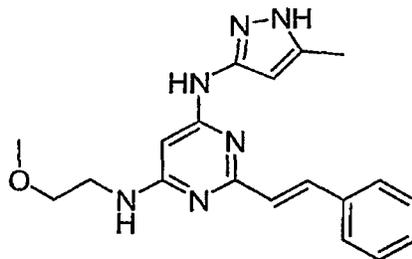
EXEMPLO 162



5 N^4 -((furanil-2-il)metil)- N^6 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-
estirilpirimidina-4,6-diamina

O Exemplo 162 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, 3-(4-
10 metóxi-fenil)acrilonitrila, 5-metil-1H-pirazol-3-amina e (furano-2-il)metanamina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

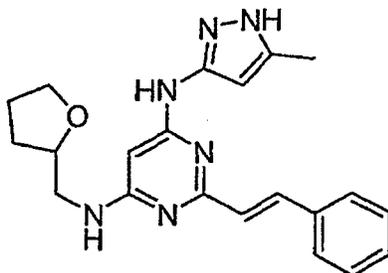
EXEMPLO 163



15 N^4 -(2-metóxi-etil)- N^6 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-
estirilpirimidina-4,6-diamina

O Exemplo 163 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e 2-metóxietanamina. A estrutura 5 alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

EXEMPLO 164



N^4 -((tetrahydrofurano-2-il)metil)- N^6 -(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-estirilpirimidina-4,6-diamina

10 O Exemplo 164 foi sintetizado via o Esquema 6 de acordo com o esquema geral proporcionado acima com os materiais de iniciação apropriados, cinamonitrila, 5-metil-1H-pirazola-3-amina e (tetrahydrofuran-2-il)metanamina. A estrutura alvo foi confirmada através de $^1\text{H-NMR}$. $^1\text{H-NMR}$ é fixa.

TESTAGEM BIOLÓGICA

Exemplo de Teste Biológico 1

Ensaio de Inibição de Aurora A (Aurora 2)

Os Compostos foram testados com relação à sua potência 20 contra Aurora A recombinante (Upstate, Lake Placid, NY)

usando o kit de ensaio PanVera Z'-Lyte quinase - Ser/Thr 1 peptide (Invitrogen, Carlsbad, CA). Os ensaios foram realizados em tampão de ensaio de quinase (HEPES a 50 mM, pH de 7,5, MgCl₂ a 10 mM, EGTA a 5 mM, Brij-35 a 0,05%, DTT a 2 mM). Os compostos de teste foram inicialmente dissolvidos em DMSO em 100X a maior concentração testada, então, seriamente diluídos 4X as concentrações de teste em tampão de ensaio de quinase. Depois, Aurora A (concentração final de 200-500 ng/mL), Z'-Lyte Ser/Thr 1 peptideo (concentração final de 2 µM) e ATP (concentração final de 10 µM) foram adicionados de acordo com as instruções do fabricante. Os ensaios foram realizados em lâminas de ensaio de poliestireno brancas com metade da área com 96 cavidades (Corning, Corning, NY) em um volume final de 20 µl. A reação foi deixada processar durante 1 h em temperatura ambiente no escuro, ponto no qual o reagente de revelação e o reagente de término foram adicionados de acordo com as instruções do fabricante. Os valores de fluorescência de cumarina (Ex. 400 nm, Em. 465 nm) e fluoresceína (Ex. 400 nm, Em. 565 nm) foram medidos em um leitor de lâmina SpectraFluor Plus (Tecan, Durham, NC).

A taxa de emissão (cumarina/fluoresceína) foi determinada e usada para calcular o percentual de fosforilação para cada cavidade. As cavidades contendo

substrato, mas nenhuma quinase, e cavidades contendo um controle de fosfopeptídeo foram usadas para ajustar os valores de fosforilação de 0% e 100%, respectivamente. Tipicamente, 20-40% do substrato foram fosforilados em 5 cavidades sem inibidor. As curvas de resposta-dose de atividade com relação à Aurora A vs. concentração do inibidor foram plotadas com o Grafit (Erithacus Software, Horley, Surrey, UK).

A Tabela 2 mostra dados representativos para a 10 inibição de Aurora A pelos compostos da presente invenção em uma concentração de 100 μ M.

Tabela 2

Exemplo No.	% de Inibição de Aurora A @ 100 μ M
4	91
10	100
11	98
12	100
13	93
14	98
15	100
17	62
18	100

Exemplo No.	% de Inibição de Aurora A @ 100 uM
19	99
20	77
21	100
22	97
23	99
24	100
25	100
26	99
30	100
31	100
32	100
34	99
37	80
38	99
39	100
49	100
50	100
60	100
64	100
66	100
67	100

Exemplo No.	% de Inibição de Aurora A @ 100 uM
69	100
71	100
77	100
82	100
83	100
86	100
99	100
100	100
103	100
160	100
161	100
162	100
163	100
164	100
169	95
170	100
171	89
172	99
173	100

Exemplo de Teste Biológico 2

Ensaio de Inibição de Aurora B (Aurora 1)

Os ensaios para inibição de Aurora B quinase foram realizados similarmente àqueles para Aurora A quinase (veja acima) com as modificações a seguir. A Aurora B quinase (BPS Biosciences, San Diego, CA) foi usada como a enzima, em uma concentração de 2,5 $\mu\text{g/mL}$. A concentração de ATP foi de 50 μM e a reação da quinase foi deixada processar durante 16 h. Ortovanadato de sódio (20 μM) foi adicionado ao tampão para inibir a contaminação por fosfatases. A Tabela 3 mostra dados para a inibição de Aurora B pelos compostos da presente invenção em uma concentração de 100 μM .

Tabela 3

Exemplo No.	% de Inibição de Aurora A @ 100uM
10	97
18	100
26	95
30	97
31	100
32	99
60	99
100	100
163	100

Exemplo No.	% de Inibição de Aurora A @ 100uM
164	100

Exemplo de Teste Biológico 3

Ensaio de Inibição de Quínase Abl

Os Compostos foram ensaiados com relação à atividade inibitória de Abl quinase usando Abl humano recombinante His₆-marcado N-terminal, 27 resíduos finais (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Diluições em série do composto foram ensaiadas em um volume de reação final de 25 µL através de incubação de uma solução da Abl quinase acima (5-10 mU), MOPS a 8 mM de (ácido 3-(N-morfolino)propano-sulfônico), pH de 7,0, EDTA a 0,2 mM de (ácido etilenodiamina tetracético), seqüência de aminoácido EAJYAAPFAKKK a 50 µM (Upstate USA Inc., Charlottesville, Virginia) e acetato de magnésio a 10 mM e [γ-³³P-ATP] (atividade específica de cerca de 500 cpm/pmol, concentração conforme requerido). A reação foi iniciada através da adição da mistura de acetato de magnésio e [γ-³³P-ATP]. Após incubação durante 40 minutos em temperatura ambiente, a reação foi cessada através da adição de 5 µL de uma solução de ácido fosfórico a 3%. Uma alíquota de 10 µL da reação foi, então, colocada em uma Filtermat P30

(PerkinElmer, Wellesley, MA) e lavada três vezes durante cinco minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes de secagem e contagem de cintilação. A inibição de atividade de Abl foi determinada através de 5 comparação dos ensaios que não continham nenhum inibidor. Sob essas condições, o Exemplo 31 produziu cerca de 77% de inibição de Abl em uma concentração de 1 μ M.

Exemplo de Teste Biológico 4

Ensaio de Inibição de Quínase de cKit

10 Os compostos foram ensaiados com relação à atividade inibitória de cKit quinase usando cKit humana recombinante GST-marcada N-terminal, 544 resíduos finais (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Diluições em série do composto foram ensaiadas em um volume 15 de reação final de 25 μ L através de incubação de uma solução da cKit quinase acima (5-10 mU), MOPS a 8 mM (ácido 3-(N-morfolino)propano-sulfônico), pH de 7,0, EDTA a 0,2 mM (ácido etilenodiamina tetracético), $MnCl_2$ a 10 mM, 0,1 mg/mL de ácido poliglutâmico-tirosina a 4:1 e acetato de 20 magnésio a 10 mM e [γ - ^{33}P -ATP] (atividade específica de cerca de 500 cpm/pmol, concentração conforme requerido). A reação foi iniciada através da adição da mistura de acetato de magnésio e [γ - ^{33}P -ATP]. Após incubação durante 40 minutos em temperatura ambiente, a reação foi cessada

através da adição de 5 μ L de uma solução de ácido fosfórico a 3%. Uma alíquota de 10 μ L da reação foi, então, colocada em uma Filtermat A e lavada três vezes durante cinco minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes de secagem e contagem de cintilação. A inibição de atividade de cKit foi determinada através de comparação dos ensaios que não continham nenhum inibidor. Sob essas condições, o Exemplo 31 produziu inibição de cerca de 86% de cKit em uma concentração de 1 μ M.

10 Exemplo de Teste Biológico 5

Ensaio de Inibição de Quinase Src

Os compostos foram ensaiadas com relação à atividade inibitória de Src quinase usando Src humana His-marcada N-terminal (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Diluições em série do composto foram ensaiadas em um volume de reação final de 25 μ L através de incubação de uma solução da Src quinase acima (5-10 mU), MOPS a 8 mM (ácido 3-(N-morfolino)propano-sulfônico), pH de 7,0, EDTA a 0,2 mM (ácido etilenodiamina tetracético), seqüência de aminoácido KVEKIGEGTYGWYK a 250 μ M (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia) e acetato de magnésio a 10 mM e [γ -³³P-ATP] (atividade específica de cerca de 500 cpm/pmol, concentração conforme requerido). A reação foi iniciada

através da adição da mistura de acetato de magnésio e [γ -³³P-ATP]. Após incubação durante 40 minutos em temperatura ambiente, a reação foi cessada através da adição de 5 μ L de uma solução de ácido fosfórico a 3%. Uma alíquota de 10 μ L da reação foi, então, colocada em uma Filtermat P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) e lavada três vezes durante cinco minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes de secagem e contagem de cintilação. A inibição de atividade de Src foi determinada através de comparação dos ensaios que não continham nenhum inibidor. Sob essas condições, o Exemplo 31 produziu uma inibição de cerca de 95% de Src em uma concentração de 1 μ M.

Exemplo de Teste Biológico 6

Ensaio de Inibição de Flt3 Quinase

Os compostos foram ensaiados com relação à atividade inibitória de Flt3 quinase usando Flt3 humana recombinante GST-marcada N-terminal, 564 resíduos finais (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Diluições em série do composto foram ensaiadas em um volume de reação final de 25 μ L através de incubação de uma solução da Flt3 quinase acima (5-10 mU), MOPS a 8 mM (ácido 3-(N-morfolino) propano-sulfônico), pH de 7,0, EDTA a 0,2 mM (ácido etilenodiamina tetracético), seqüência de aminoácido EAIYAAPFAKKK a 50 μ M (Upstate USA Inc, 706

Forest Street, Charlottesville, Virginia) e acetato de magnésio a 10 mM e [γ -³³P-ATP] (atividade específica de cerca de 500 cpm/pmol, concentração conforme requerido). A reação foi iniciada através da adição da mistura de acetato de magnésio e [γ -³³P-ATP]. Após incubação durante 40 minutos em temperatura ambiente, a reação foi cessada através da adição de 5 μ L de uma solução de ácido fosfórico a 3%. Uma alíquota de 10 μ L da reação foi, então, colocada em uma Filtermat P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) e lavada três vezes durante cinco minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes de secagem e contagem de cintilação. A inibição de atividade de Flt3 foi determinada através de comparação dos ensaios que não continham nenhum inibidor. Sob essas condições, o Exemplo 31 produziu uma inibição de cerca de 96% de Flt3 em uma concentração de 1 μ M.

Exemplo de Teste Biológico 7

Ensaio de Inibição de KDR Quinase

Os compostos foram ensaiados com relação à atividade inibitória de KDR quinase usando KDR humana recombinante His β -marcada N-terminal, 790 resíduos finais (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia). Diluições em série do composto foram ensaiadas em um volume de reação final de 25 μ L através de incubação de uma

solução da KDR quinase acima (5-10 mU), MOPS a 8 mM (ácido 3-(N-morfolino)propano-sulfônico) pH de 7,0, EDTA a 0,2 mM (ácido etilenodiamina tetracético), 0,33 mg/mL de proteína básica de mielina (Upstate USA Inc, 706 Forest Street, Charlottesville, Virginia) e acetato de magnésio a 10 mM e [γ-³³P-ATP] (atividade específica de cerca de 500 cpm/pmol, concentração conforme requerido). A reação foi iniciada através da adição da mistura de acetato de magnésio e [γ-³³P-ATP]. Após incubação durante 40 minutos em temperatura ambiente, a reação foi cessada através da adição de 5 µL de uma solução de ácido fosfórico a 3%. Uma alíquota de 10 µL da reação foi, então, colocada em uma Filtermat P30 (PerkinElmer, Wellesley, MA) e lavada três vezes durante cinco minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes de secagem e contagem de cintilação. A inibição de atividade de KDR foi determinada através de comparação dos ensaios que não continham nenhum inibidor. Sob essas condições, o Exemplo 31 produziu uma inibição de cerca de 94% de KDR em uma concentração de 1 µM.

20 Exemplo de Teste Biológico 8

Ensaio de Inibição de Lck Quinase

Os compostos foram ensaiados com relação à atividade inibitória de Lck quinase usando Lck humana recombinante His-marcada N-terminal de comprimento total, 790 resíduos

5 finais (Upstate USA Inc, 706 Forest Street,
Charlottesville, Virginia). Diluições em série do composto
foram ensaiadas em um volume de reação final de 25 μ L
através de incubação de uma solução da Lck quinase acima
10 (5-10 mU), Tris a 50 mM, pH de 7,0, EGTA a 0,1 mM (ácido
etileno glicol bis[2-aminoetil éter]tetracético), Na_3VO_4 a
0,1 mM, β -mercaptoetanol a 0,1%, 0,1 mg/mL de poli-
glutamato-tirosina a 4:1 e acetato de magnésio a 10 mM e
[γ - ^{33}P -ATP] (atividade específica de cerca de 500 cpm/pmol,
15 concentração conforme requerido). A reação foi iniciada
através da adição do mistura de acetato de magnésio e [γ -
 ^{33}P -ATP]. Após incubação durante 40 minutos em temperatura
ambiente, a reação foi cessada através da adição de 5 μ L de
uma solução de ácido fosfórico a 3%. Uma alíquota de 10 μ L
20 da reação foi, então, colocada em uma Filtermat A e lavada
três vezes durante cinco minutos em ácido fosfórico a 75 mM
e uma vez em metanol antes de secagem e contagem de
cintilação. A inibição de atividade de Lck foi determinada
através de comparação dos ensaios que não continham nenhum
inibidor. Sob essas condições, o Exemplo 31 produziu uma
inibição de cerca de 98% de Lck em uma concentração de 1
 μ M.

Exemplo de Teste Biológico 9

Ensaio de Seletividade de Quinase

Os compostos foram ensaiados com relação à atividade inibitória contra um painel de diferentes enzimas de quinase em uma concentração de 1 μ M. Onde apropriado, enzimas de comprimento total ou fragmentos cataliticamente ativos, com His- ou GST-tags N-terminais ou C-terminais, foram usados (Invitrogen, Carlsbad, CA). Os compostos de teste foram inicialmente diluídos para 100X a concentração de teste em DMSO a 100%. Essa concentração de 100X foi, então, diluída para uma concentração de trabalho de 4X em tampão de quinase (HEPES a 50 mM, pH de 7,5, Brij-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM, EGTA a 1 mM) e 2,5 μ L foram, então, adicionados a lâminas com 384 cavidades com um pequeno volume de NBS (Corning, Corning, NY). Cinco μ L de uma mistura de 2X peptídeo/quinase (Invitrogen, Carlsbad, CA), conforme apropriado (listado na Tabela 3), foram, então, adicionados e a reação foi, então, iniciada através de adição de 2,5 μ L de uma concentração de trabalho de ATP de 4X em Tampão de Quinase. A inibição foi determinada em uma concentração de ATP equivalente à K_m evidente para cada quinase individual ou em uma concentração de ATP de 100 μ M se a K_m evidente não fosse atingida. A Tabela 4 mostra o percentual de valores de inibição obtidos para o Exemplo 10 e Exemplo 31 sob essas condições.

Tabela 4

	Inibição percentual a 1 μ M (Exemplo 10)	Inibição percentual a 1 μ M (Exemplo 31)	Substrato peptídico
ABL1	54	81	Tyr 2
ABL1 E255K	53	74	Tyr 2
ABL1 G250E	60	85	Tyr 2
ABL1 T315I	79	91	Tyr 2
ABL1 Y253F	57	80	Tyr 2
ABL2 (Arg)	32	74	Tyr 2
AKT1 (PKB alfa)	9	5	Ser/Thr 6
AURKB (Aurora B)	37	75	Ser/Thr 1
BLK	67	90	Tyr 1
BMX	19	61	Tyr 1
BTK	28	63	Tyr 1
CDK2/ciclina A	8	8	Ser/Thr 12
CSF1R (FMS)	80	97	Tyr 1
DAPK3 (ZIPK)	93	68	Ser/Thr 13
EPHA1	52	77	Tyr 2
EPHB1	32	61	Tyr 1
FGFR1	46	77	Tyr 4
FGFR2	53	86	Tyr 4
FLT1 (VEGFR1)	25	53	Tyr 4
FLT3	93	96	Tyr 2
FLT3 D835Y	80	96	Tyr 2
FLT4 (VEGFR3)	87	97	Tyr 4
FYN	50	89	Tyr 2
GSK3A (GSK3 alfa)	38	36	Ser/Thr 9
GSK3B (GSK3 beta)	26	28	Ser/Thr 9
IRAK4	14	63	Ser/Thr 7
JAK2	61	91	Tyr 4
KDR (VEGFR2)	88	96	Tyr 1
KIT	39	75	Tyr 6
KIT T670I	44	79	Tyr 6
LCK	81	94	Tyr 2
LYN A	63	84	Tyr 2
MAP2K1 (MEK1)	23	3	Ser/Thr 3
NTRK1 (TRKA)	92	96	Tyr 1
PDGFRA (PDGFR alfa)	58	83	Tyr 4
PDGFRA D842V	9	24	Tyr 4
PDGFRA T674I	65	88	Tyr 4
PTK2 (FAK)	81	94	Tyr 1
RET	95	98	Tyr 2
ROS1	54	65	Tyr 1
SRC	85	96	Tyr 2
STK6 (Aurora A)	83	96	Ser/Thr 1
SYK	88	86	Tyr 2
TBK1	73	80	Ser/Thr 5
YES1	80	88	Tyr 2

Exemplo de Teste Biológico 10**Ensaio de Citotoxicidade em Células Inteiras: Sulfo-rodamina B**

Referência: Developmental Therapeutics Programa NCI/NIH

5 <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>

Linhagens de células derivadas de tumor humano HCT116 ou MCF7 (ATCC) foram colocadas em uma lâmina com 96 cavidades em DMEM contendo soro bovino fetal a 10% e L-glutamina a 2 mM em uma densidade de 500 células HCT116 ou 10 1.000 células MCF7 por cavidade e incubadas a 37°C, 5% de CO₂, durante 24 horas antes da adição de compostos experimentais. Os compostos foram adicionados usando as diluições seriais indicadas para lâminas em duplicata e as células foram incubadas em meio mais composto durante 96 15 horas. Uma lâmina adicional foi fixada em TCA a 10% no momento de adição do composto para proporcionar uma medição da população de células no tempo zero, no momento de adição do fármaco. Após 96 horas de incubação, as células foram fixadas *in situ* através de ligeira aspiração do meio de 20 cultura e, então, adicionando 50 ul de TCA a 10% gelado por cavidade e incubando a 4°C durante 60 minutos. As lâminas foram lavadas com água corrente cinco vezes e deixadas secar ao ar durante 5 minutos. 50 ul de uma solução de Sulfo-rodamina B a 0,4% (w/v) em ácido acético a 1% (v/v)

foram adicionados por cavidade e as células foram incubadas durante 30 minutos em temperatura ambiente. Após coloração, as lâminas foram lavadas quatro vezes com ácido acético a 1% para remover qualquer corante não ligado e, então, foram
5 deixadas secar ao ar durante 5 minutos. O corante foi solubilizado com 100 ul de Tris a 10 mM, pH de 10,5, por cavidade e colocado em um rotator orbital durante 5 minutos. A absorção foi lida a 570 nm. O percentual de crescimento foi calculado usando as leituras de absorbância
10 da lâmina no tempo zero (Tz) e da lâmina da diluição serial (C), a qual incluía uma coluna de células crescidas em meio sem o composto como um controle (C) usando as fórmulas:

$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100$ para concentrações para as quais $Ti \geq Tz$

15 $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100$ para concentrações para as quais $Ti < Tz$.

Três parâmetros de resposta-dose foram calculados para cada agente experimental. Inibição de crescimento de 50% (GI50) foi calculada a partir de $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 = 50$, a qual era a concentração do fármaco que resulta em uma
20 redução de 50% no aumento líquido de proteína (conforme medido através de coloração com SRB) em células de controle durante a incubação do fármaco. A concentração do fármaco que resulta em inibição total de crescimento (TGI) foi calculada a partir de $Ti = Tz$. A LC_{50} (concentração de

fármaco que resulta em uma redução de 50% na proteína medida no final do tratamento com o fármaco quando comparado com aquela no início), indicando uma perda líquida de células após o tratamento, conforme calculado a partir de $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 = -50$. Os valores são calculados para cada um desses três parâmetros se o nível de atividade foi atingido; contudo, se o efeito não foi atingido ou foi excedido, o valor para esse parâmetro é expresso como maior ou menor do que a concentração máxima ou mínima testada.

A Tabela 5 mostra os valores representativos para a inibição de crescimento de células HCT-116 pelos compostos da presente invenção em uma concentração de 100 μ M.

Tabela 5

Exemplo No.	% de Inibição de crescimento de células HCT-116 @ 100 μ M
4	87
10	99
11	99
12	99
15	91
17	93
18	80

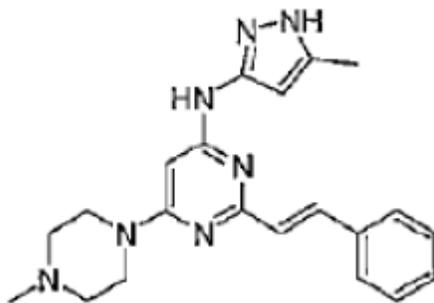
Exemplo No.	% de Inibição de crescimento de células HCT-116 @ 100µM
19	96
20	97
21	93
22	85
23	91
24	99
25	95
26	98
30	99
31	99
32	87
34	98
39	97
49	75
50	98
60	98
64	98
66	98
67	98
69	99
71	98



Exemplo No.	% de Inibição de crescimento de células HCT-116 @ 100 μ M
77	99
82	98
83	98
86	98
99	98
100	96
103	84
160	97
161	93
162	98
163	98
164	96
170	99
172	99
173	98

REIVINDICAÇÕES

1. Composição **caracterizada pelo** fato de que compreende o seguinte composto:



e um veículo, adjuvante ou excipiente farmacologicamente aceitável.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que compreende um aditivo selecionado a partir de um antioxidante, um tampão, um bacteriostato, um veículo líquido, um soluto, um agente de suspensão, um agente espessante, um agente aromatizante, uma gelatina, glicerina, um aglutinante, um lubrificante, um diluente inerte, um conservante, um agente ativo de superfície, um agente dispersante, um polímero biodegradável ou qualquer combinação dos mesmos.