



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

(21) PI0710293-3 A2



(22) Data de Depósito: 02/04/2007
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)

(51) Int.CI.:
C07D 487/04 2006.01
A61K 31/519 2006.01
A61P 35/00 2006.01

(54) Título: N-(ARIL- OU HETEROARIL)-PIRAZOL[1,5-A]PIRIMIDINAS 3-SUBSTITUÍDAS COMO INIBIDORES DE CINASE

(30) Prioridade Unionista: 04/04/2006 GB 06 06805.0

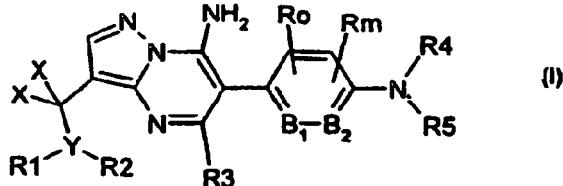
(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Andrea Vaupel, Keiichi Masuya, Pascal Furet, Patricia Imbach

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007002954 de 02/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/113000 de 11/10/2007

(57) Resumo: N-(ARIL- OU HETEROARIL)-PIRAZOL[1,5-a]PIRIMIDINAS 3-SUBSTITUIDAS COMO INIBIDORES DE CINASE. A presente invenção refere-se aos compostos de N-(aril- ou heteroaril)-pirazol[1,5-a]pirimidina 3-substituída, seu uso como inibidores de cinase, novas formulações farmacêuticas compreendendo os referidos compostos, os referidos compostos para uso no diagnóstico ou tratamento terapêutico de animais de sangue quente, especialmente seres humanos, seu uso no tratamento de doenças ou para a fabricação de formulações farmacêuticas úteis no tratamento de doenças que respem quem à modulação de atividade de cinase, especialmente tie-2 cinase, métodos de tratamento compreendendo a administração dos referidos compostos a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, e processos para a fabricação dos referidos compostos.





PI0710293-3

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "N-(ARIL- OU HETEROARIL)-PIRAZOL[1,5-a]PIRIMIDINAS 3-SUBSTITUÍDAS COMO INIBIDORES DE CINASE".

A presente invenção refere-se aos compostos de N-(aril- ou heteroaril)-pirazol[1,5-a]pirimidina 3-substituída, seu uso como inibidores de cinase, novas formulações farmacêuticas compreendendo os referidos compostos, os referidos compostos para uso no diagnóstico ou tratamento terapêutico de animais de sangue quente, especialmente os seres humanos, seu uso no tratamento de doenças ou para a fabricação de formulações farmacêuticas úteis no tratamento de doenças que respondem à modulação de atividade de cinase, especialmente tie-2 cinase, métodos de tratamento compreendendo a administração dos referidos compostos a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, e processos para a fabricação dos referidos compostos.

Os termo cinases compreende tanto as cinases do tipo receptoras quanto as cinases do tipo não-receptoras, assim como tirosina e serina/treonina cinases. Entre as tirosina cinases do tipo receptoras, Tie-2 (que também é chamada TEK) é expressa em células endoteliais que revestem o lúmen de vasos sanguíneos. Foi mostrado que ela está envolvida em migração celular endotelial, germinação, sobrevivência e recrutamento celular periendoelial durante a angiogênese.

Em contraste com VEGFRs (receptores de fator de crescimento endotelial vascular), que controlam o início da angiogênese, as angiopoetinas (ligantes de Tie-2) e Tie-2 estão envolvidas em estabilização de vasos e remodelação vascular. Pode ser mostrado que Tie-2 é ativado por um de seus ligantes, angiopoetina-1 que é antagonizado por um segundo ligando, angiopoetina-2 (ang2). Onde a angiogênese ocorre, o antagonista ang2 é super-regulado. Por esse motivo não havia até agora nenhuma pista direta que permitisse supor razoavelmente se a inibição de Tie-2 promove ou inibe angiogênese, mas este conceito foi confirmado nesse meio tempo.

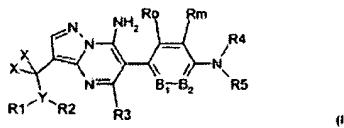
Por outro lado, em vista dos muitos mecanismos possíveis envolvidos na patogênese de tumor e outras doenças proliferativas, existe uma

necessidade de descobrir novos e úteis moduladores da atividade de cinases que freqüentemente estão envolvidas em sua gênese. Por esse motivo novos compostos que modulem a atividade de outras cinases que não aqueles compostos já estabelecidos como úteis no tratamento de doenças proliferativas e que possam afetar o crescimento do tumor, especialmente em casos onde nenhum efeito é constatado com inibidores de VEGFR, são altamente desejáveis.

Este é por conseguinte um problema a ser resolvido pela presente invenção para fornecer novos compostos químicos com propriedades farmacêuticas vantajosas que são úteis no tratamento de doenças proliferativas, tais como doenças tumorais.

Surpreendentemente, é possível estabelecer que uma nova classe de compostos de N-(aril- ou heteroaril)-pirazol[1,5-a]pirimidina 3-substituída é capaz de inibir o crescimento de tumores em modelos de tumor que dependem de angiogênese. Especialmente, foi descoberto que estes compostos podem inibir Tie-2 cinase muito especificamente e podem ser suficientes para inibir a angiogênese induzida por VEGF *in vivo* quando testados, por exemplo, em um modelo de implante de câmara de fator de crescimento subcutâneo e podem apresentar, por exemplo, diferenças qualitativas para inibidores de VEGFR2.

A invenção por conseguinte refere-se à novos compostos da fórmula I,



em que

ou

cada um entre R1 e R2 é, independentemente do outro, alquil inferior não-substituída ou substituída, C₃-C₁₀-cicloalquila não-substituída ou substituída, C₆-C₁₄-arila não-substituída ou substituída ou heterociclila não-substituída ou substituída com 3 a 14 átomos de anel e Y é N,
ou R1, Y e R2 juntos formam uma heterociclila não-substituída

ou substituída com 3 a 14 átomos de anel e pelo menos um heteroátomo de nitrogênio que é ligado por meio de um nitrogênio de anel;

cada um dos dois X representa hidrogênio ou ambos juntos formam oxo (=O) ou tioxo (=S);

5 R3 é hidrogênio ou alquil inferior;

R4 é hidrogênio ou alquil inferior não-substituída ou substituída;

R5 é acila;

B₁ é N ou CR₀,

B₂ é N ou CR_m,

10 e cada um dentre R₀ e R_m, independentemente do outro, é hidrogênio, alquil inferior, halo ou alcóxi inferior;
ou um sal destes.

Listadas abaixo estão definições de vários termos usados para descrever os compostos da presente invenção assim como seu uso e síntese, materiais de partida e intermediários e similares. Estas definições, ou por substituição de uma, mais de uma ou todas as expressões ou símbolos gerais usados na presente descrição e desse modo fornecendo modalidades preferidas da invenção, de preferência aplicam-se aos termos tal como eles são usados ao longo da especificação a menos que elas sejam de outra maneira limitadas em casos específicos ou individualmente ou como parte de um grupo maior. Em outros termos: independentemente uma da outra, uma ou mais das expressões mais gerais podem ser substituídas pelas definições mais específicas, desse modo conduzindo à modalidades preferidas da invenção.

25 Os termos "inferior" ou "C₁-C₇" definem uma porção com até e incluindo no máximo 7, especialmente até e incluindo no máximo 4, átomos de carbono, a referida porção sendo cadeia ramificada (uma ou mais vezes) ou linear ou por meio de um carbono terminal ou não-terminal. Por exemplo, C₁-C₇-alquil inferior é n-pentila, n-hexila ou n-heptila ou de preferência C₁-C₄-alquila, especialmente como metila, etila, n-propila, sec-propila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila.

Halo ou halogênio é de preferência flúor, cloro, bromo ou iodo,

de preferência flúor, cloro ou bromo.

Alquil inferior não-substituída ou substituída é de preferência alquil inferior (linear ou ramificada) que é não-substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo um a três, substituintes, por exemplo em um átomo de carbono terminal, independentemente selecionados do grupo que consiste em C₆-C₁₄-arila não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente fenila ou naftila, (cada uma dentre) que é não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo para C₆-C₁₄-arila não-substituída ou substituída, (como uma modalidade preferida no caso de alquil inferior substituída R₁ e/ou R₂) heterociclica não-substituída ou substituída com 3 a 14 átomos de anel tal como descrito abaixo a qual é não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo para heterociclica não-substituída ou substituída, especialmente piperidino, aquipiperidinila de N-inferior, morfolino, tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, N-C₁-C₇-alquipiperazino, piridila, por exemplo piridina-2-ila, -3-ila ou 4-ila, ou N-mono- ou pirrolidino N,N-di-(C₁-C₇-alquil-substituído ou não-substituído, cicloalquila não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila cada uma das quais é não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo para cicloalquila não-substituída ou substituída, halo, por exemplo em trifluorometila, hidróxi, (como uma modalidade preferida no caso de alquil inferior substituída R₁ e/ou R₂) C₁-C₇-alcóxi, halo-C₁-C₇-alcóxi, tal como trifluorometóxi, hidróxi-C₁.C₇-alcóxi, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilóxi, C₁-C₇-alcanoilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, C₁-C₇-alquiltio, halo-C₁-C₇-alquiltio, tal como trifluorometiltio, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquiltio, fenil- ou naftil-tio, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquiltio, C₁-C₇-alcanoiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, (como uma modalidade preferida no caso de alquil inferior substituída R₁ e/ou R₂) mono- ou di-(C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇alquila e/ou (mono- ou di-(C₁-C₇-alquil)-amino)-C₁-C₇-alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C₁-C₇-alquil)-amino, C₁-C₇-alcanoilamino, benzoil- ou naftoileamino, C₁-C₇-alquilsulfonilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por um ou mais, especialmente uma a três,

porções de C₁-C₇-alquila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino, carbóxila, C₁-C₇-alquil-carbonila, C₁-C₇-alcóxi-carbonila, fenil- ou naftilóxicarbonila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alcóxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C₁-C₇-alquil)-aminocarbonila, ciano, C₁-C₇-alquenileno ou -alquinileno, C₁-C₇-alquilenodióxi, C₁-C₇-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente um a três, porções de C₁-C₇-alquila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonila, sulfamóïla e N-mono ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila, fenila, naftila, fenil-C₁-C₇-alquila ou naftil-C₁-C₇-alquil)-aminossulfonila.

C₃-C₁₀-Cicloalquila não-substituída ou substituída é de preferência ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila e é substituída ou (de preferência) não-substituída por um ou mais substituintes tais como mencionado para alquil inferior substituída (diferente de cicloalquila não-substituída ou substituída).

C₆-C₁₄-Arila não-substituída ou substituída de preferência é uma porção de arila mono- ou policíclica, especialmente monocíclica, bicíclica ou tricíclica com 6 a 14 átomos de anel de carbono, especialmente fenila (extremamente preferida) naftila (preferida), indenila, fluorenila, acenaftilenila, fenilenila ou fenantrila, e é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções, de preferência independentemente selecionadas do grupo que consiste em C₁-C₇-alquila, tal como metil(R5), etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butil(R5), C₂-C₇-alquenila, C₂-C₇-alquinila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquila, tal como benzila ou naftilmetila, halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometil(R5), hidróxi-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como 3-metóxipropil ou 2-metóxietila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, fenilóxi- ou naftilóxi-C₁-C₇-alquila, fenil-C₁-C₇-alcóxi- ou naftil-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, amino-C₁-C₇-alquila, tal como aminometila, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou mono-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila e/ou (mo-no-ou di-(C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-

C₇-alquila, carbóxi-C₁-C₇-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-alquila, fenil- ou naftil-sulfonilamino-C₁-C₇-alquila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais especialmente uma a três porções de C₁-C₇-alquila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-alquila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila, piperidino-C₁-C₇-alquila, morfolino-C₁-C₇-alquila, tiomorfolino-C₁-C₇-alquila, N-C₁-C₇-alquil-piperazino-C₁-C₇-alquila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila de N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino-substituído ou não-substituído, halo (que é especialmente preferido como substituinte em partes de formação de porções de arila de R₅), especialmente flúor, cloro (que é especialmente preferido) ou bromo(R₅), hidróxi, C₁-C₇-alcóxi(R₅), fenil-C₁-C₇-alcóxi em que fenila é não-substituída ou substituída por C₁-C₇-alcóxi e/ou halo, halo-C₁-C₇-alcóxi, tal como trifluorometóxi, hidróxi-C₁-C₇-alcóxi, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcóxi, amino-C₁-C₇-alcóxi, N-C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alcóxi, N-não-substituído-, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)carbamoil-C₁-C₇-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilóxi, C₁-C₇-alcanoilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, C₁-C₇-alquiltio, halo-C₁-C₇-alquiltio, tal como trifluorometiltio, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquiltio, C₁-C₇-alcanoiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C₁-C₇-alquil)-amino, C₁-C₇-alcanoilamino, benzoil- ou naftoilamino, C₁-C₇-alquilsulfonilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C₁-C₇-alquila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino, C₁-C₇-alcanoil, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcanoil, carbóxila, C₁-C₇-alquil-carbonila, C₁-C₇-alcóxi-carbonila, fenil- ou naftilóxicarbonila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alcóxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou mono-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila e/ou (mono- ou di-(C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquil)-amino-carbonila, tal como N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-aminocarbonila, N-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquilcarbamoila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C₁-C₇-alquil)-aminocarbonila, pirrolidinocarbonila, piperidinocarbonila, morfolinocarbonila, tiomorfolinocarbonila, N-C₁-C₇-alquil-piperazinocarbonila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila substituído ou não-substituído

por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino, ciano(R5), C₁-C₇-alquenileno ou alquinileno, C₁-C₇-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C₁-C₇-alquila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonila, sulfamoila e N-mono ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila, fenil-, naftil-, fenil-C₁-C₇-alquil- ou naftil-C₁-C₇-alquil)-aminossulfonila, piperidino, morfolino, tiomorfólico, N-C₁-C₇-alquil-piperazino, ou pirrolidino substituído ou não-substituído por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino. Especialmente de preferência arila é fenila ou naftila cada uma das quais é não-substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁-C₇-alquila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, halo-C₁-C₇-alquila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila, piperidino-C₁-C₇-alquila, morfolino-C₁-C₇-alquila, morfolino-C₁-C₇-alquila, tiomorfólico-N-C₁-C₇-alquil-piperazino-C₁-C₇-alquila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila substituído ou não-substituído por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino, halo, especialmente flúor, cloro ou bromo, hidróxi, C₁-C₇-alcóxi, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcóxi, amino-C₁-C₇-alcóxi, N-C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alcóxi, carbamoil-C₁-C₇-alcóxi, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-carbamool-C₁-C₇-alcóxi, amino, C₁-C₇-alcanoilamino, C₁-C₇-alcanoíla, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcanoíla, carbóxi, C₁-C₇-alcóxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila e/ou C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquil)-carbamola, pirrolidinocarbonila, piperidinocarbonila, morfolinocarbonila, tiomorfolinocarbonila, N-C₁-C₇-alquil-piperazinocarbonila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila substituído ou não-substituído por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino, nitro, ciano, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfólico, N-C₁-C₇-alquil-piperazino, e pirrolidino substituído ou não-substituído por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino.

Heterociclica não-substituída ou substituída com 3 a 14 átomos de anel é de preferência um radical heterocíclico que é não saturado, saturado ou parcialmente saturado no anel de ligação e é de preferência um anel monocíclico ou, em um aspecto mais amplo da invenção, poli-, por exemplo bi- ou tricíclico; tem 3 a 14 átomos de anel; em que pelo menos no anel de ligação para parte restante da molécula de fórmula I um ou mais, de

preferência um a quatro, especialmente um ou dois átomos de anel de carbono são substituídos por um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio (que está sempre presente como Y no caso de heterociclica formado por R1, Y e R2 juntos), óxigenio e enxofre, o anel de ligação de preferência tendo 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos de anel; heterociclica que é não-substituída ou substituída por um ou mais, especialmente 1 a 3, substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste nos substituintes definidos acima sob "alquila substituída" ou "arila substituída"; especialmente sendo um radical de heterociclica selecionado do grupo que consiste em óxiranila, azirinila, 1,2-oxatiolanila, imidazolila, tienila, furila, tetraidrofurila, piranila, tiopiranila, tiantrenila, isobenzofuranila, benzofuranila, crometila, 2H-pirrolila, pirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, por exemplo pirrolidino, oxo-pirrolidino, tal como 2-oxopirrolidino, imidazolila, imidazolidinila, benzimidazolila, pirazolila, pirazinila, pirazolidinila, piraniol, tiazolila, isotiazolila, ditiazolila, oxazolila, isoxazolila, por exemplo isoxazol-3-ila, (R_5), piridila, por exemplo piridina-2-, -3- ou -4-ila, pirazinila, pirimidinila, piperidila, por exemplo piperidino ou piperidin-4-ila, piperazinila, por exemplo piperazino, piridazinila, morfolinila, tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolino, indolizinila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, benzimidazolila, cumarila, indazolila, triazolila, tetrazolila, purinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, tetraidroquinolila, tetraidroisoquinolila, decaidroquinolila, octaidroisoquinolila, benzofuranila, dibenzofuranila, benzotiofenila, dibenzotiofenila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalila, quinazolinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, carbazolila, beta-carbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, furazanila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, cromenila, isocromanila e cromanila, cada um destes radicais sendo não-substituído ou substituído por um ou mais, por exemplo um a três radicais independentemente selecionados grupo que consiste em C₁-C₇-alquila, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, fenila ou naftila cada uma das quais é não-substituída ou substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em oxo, halo, alcóxi inferior, pirrolidinil-alquil inferior (especialmente-metila), piperidinil-alquil inferior (especialmente-metila), pipera-

zino-alquil inferior (especialmente-metila), N-alquipiperazino inferior-alquil inferior (especialmente-metila), morfolino-alquil inferior (especialmente-metila) e tiomorfolino-alquil inferior (especialmente-metila), C₂-C₇-alquenila, C₂-C₇-alquinila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquila, tal como benzila ou naftilmetila,

5 halo-C₁-C₇-alquila, tal como trifluorometila, hidróxi-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, tal como 3-metóxipropila ou 2-metóxietila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, fenilóxi- ou naftilóxi-C₁-C₇-alquila, fenil-C₁-C₇-alcóxi- ou naftil-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila, amino-C₁-C₇-alquila, tal como aminonometila, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila, mono-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquila e/ou (mono- ou di-(C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquila)-amino-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquila, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alquila, carbóxi-C₁-C₇-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C₁-C₇-alquila

15 em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por um ou mais, especialmente uma a três porções de C₁-C₇-alquila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino-C₁-C₇-alquila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila, piperidino-C₁-C₇-alquila, morfolino-C₁-C₇-alquila, tiomorfolino-C₁-C₇-alquila, N-C₁-C₇-alquipiperazino-C₁-C₇-alquila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila não-substituído ou substituído por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino, halo, especialmente flúor, cloro ou bromo, hidróxi, C₁-C₇-alcóxi, fenil-C₁-C₇-alcóxi em que fenila é não-substituída ou substituída por C₁-C₇-alcóxi e/ou halo, halo-C₁-C₇-alcóxi, tal como trifluorometóxi, hidróxi-C₁-C₇-alcóxi, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcóxi, amino-C₁-C₇-alcóxi, N-C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alcóxi, N-não-substituído-, N-

20 mono - ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)carbamoil-C₁-C₇-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilóxi, C₁-C₇-alcanoilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, C₁-C₇-alquiltio, halo-C₁-C₇-alquiltio, tal como trifluorometiltio, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquiltio, C₁-C₇-alcanoiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, mono- ou di-(C₁-C₇-alquil)-amino, mono -

25 ou di-(naftil- ou fenil-C₁-C₇-alquil)-amino, C₁-C₇-alcanoilamino, benzoil - ou naftoil-amino, C₁-C₇-alquilsulfonilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especial-

30

mente uma a três, porções de C₁-C₇-alquila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonilamino, C₁-C₇-alcanoila, C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alcanoíla, carbóxila, C₁-C₇-alquil-carbonila, C₁-C₇-alcóxi-carbonila, fenil- ou naftilóxicarbonila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alcóxicarbonila, carbamoíla, N-mono - ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil e/ou mono-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquil e/ou (mono - ou di-(C₁-C₇-alquil)-amino-C₁-C₇-alquil)-amino-carbonila, tal como N-mono - ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-aminocarbonila, N-C₁-C₇-alcóxi-C₁-C₇-alquilcarbamooíla, N-mono - ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C₁-C₇-alquil)-aminocarbonila, pirrolidinocarbonila, piperidinocarbonila, morfolinocarbonila, tiomorfolinocarbonila, N-C₁-C₇-alquil-piperazinocarbonila, pirrolidino-C₁-C₇-alquila não-substituído ou substituído por N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-amino, ciano, C₁-C₇-alquenileno ou -alquinileno, C₁-C₇-alquilsulfonila (=alcanossulfonila inferior), fenil- ou naftil-sulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por um ou mais, especialmente uma a três, porções de C₁-C₇-alquila, fenil- ou naftil-C₁-C₇-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil, e fenil-, naftil-, fenil-C₁-C₇-alquil- ou naftil-C₁-C₇-alquil)-aminossulfonila.

Onde R1, Y e R2 juntos formam uma heterociclila não-substituída ou substituída com 3 a 14 átomos de anel ligados e pelo menos um heteroátomo de nitrogênio que é ligado por um nitrogênio de anel, os heterociclos são de preferência selecionados dos heterociclos compreendendo nitrogênio mencionados acima que podem ser não-substituídos ou substituídos como descrito para heterociclila não-substituída ou substituída acima, especialmente de pirrolidinila, tal como pirrolidino, oxopirrolidino, tal como 2-oxopirrolidino, piperidinila, tal como piperidino ou piperidin-4-ila, alquilpiperidino de N-inferior, morfolino, tiomorfolino, S,S-dioxotiomorfolino e piperazinila, tal como piperazino cada dos quais é não-substituído ou substituído tal como definido para heterociclila substituída, especialmente por alquil inferior, tal como metila, amino, N-mono- or N,N-di-(alquil inferior)-amino ou alcanossulfonila inferior, tal como metanossulfonila.

Um grupo de compostos da fórmula é de preferência em que cada X é hidrogênio. Em outro grupo preferido de compostos da fórmula junto I, X e X são oxo.

Alquil inferior R3 é de preferência metila.

Acila é de preferência a porção (permanecendo depois da remoção do hidrogênio acídico) de um ácido orgânico carbônico ou sulfônico com (sem substituintes) 1 a 22 átomos de carbono, e é de preferência selecionada 5 do grupo que consiste em C₆-C₁₄-arilaminocarbonila (= C₆-C₁₄-aryl-NH-C(=O)-) que especialmente preferida, heterociclilaminocarbonila não-substituída ou substituída (= heterociclila-N-C(=O)-) em que heterociclila tem 3 a 14 átomos de anel que especialmente preferida, C₆-C₁₄-arilamino-10 sulfonila não-substituída ou substituída (= aril-NH-S(O)₂-), heterociclilamino-ossulfonila não-substituída ou substituída (= hetero-cilil-NH-S(O)₂) em que heterociclila tem 3 a 14 átomos de anel, alcanoossulfonila inferior não-substituída ou substituída (= alcano inferior-S(O)₂-) que especialmente preferida, C₆-C₁₄-arilsulfonila não-substituída ou substituída (= aril-S(O)₂-) que é 15 especialmente preferida, heterociclilssulfonila não-substituída ou substituída (= heterociclila-S(O)₂-) em que heterociclila tem 3 a 14 átomos de anel, e C₆-C₁₄-arilcarbonila não-substituída ou substituída (= aril-C(=O)-).

Em C₆-C₁₄-arilaminocarbonila não-substituída ou substituída, C₆-C₁₄-arila não-substituída ou substituída é de preferência definida tal como acima; mais preferido é uma porção selecionada de fenil-aminocarbonila em 20 que fenila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente até duas, porções independentemente selecionadas de alquil inferior, especialmente metila, halo (mesmo preferido), especialmente cloro; haloalquila inferior, tal como trifluorometila, alcóxi inferior, tal como metóxi, e ciano. Muito preferido é 3-trifluorometil-fenilaminocarbonila, mais preferido 4-fluorofenilaminocarbonila e mais preferido 3- ou 2-clorofenilaminocarbonila. 25

Em heterociclilaminocarbonila não-substituída ou substituída em que heterociclila tem 3 a 14 átomos de anel, heterociclila não-substituída ou substituída é de preferência tal como definido acima; mais preferido é pirazolil-aminocarbonila (especialmente pirazol-5-ilaminocarbonila) ou isoxazolil-30 aminocarbonila (especialmente isoxazol-3-ilaminocarbonila), onde cada pirazolila ou isoxazolila é não-substituída ou substituída por uma ou duas porções independentemente selecionadas do grupo que consiste em alquil infe-

rior, tal como terc-butila, e fenila que é não-substituída ou substituída com halo, especialmente flúor ou de preferência cloro, alcóxi inferior, especialmente metóxi, piperazino-alquil inferior, especialmente piperazinometila, 4-alquilpiperazino inferior-alquil inferior, tal como 4-metilpiperazino-metila, e 5 morfolino-alquil inferior, especialmente morfolinometila. Muito preferido é 3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-pirazol-5-ilamino carbonila, 3-terc-butil-1-(4-(4-metil-piperazinometil)-fenil)-pirazol-5-ilamino carbonila, 3-terc-butil-1-(3-(4-metil-piperazinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-(morfolinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila ou 5-terc-butil-isoxazol-3-ilamino carbonila.

Em C₆-C₁₄-arilaminossulfonila não-substituída ou substituída, C₆-C₁₄-arila não-substituída ou substituída é de preferência tal como descrito acima. Muito preferido é 3-trifluorometil-fenilaminossulfonila, mais preferido 15 4-fluorofenilaminossulfonila e mais preferido 3- ou 2-cloro-fenilaminossulfonila.

Em heterociclilaminossulfonila não-substituída ou substituída em que heterociclila tem 3 a 14 átomos de anel, heterocilila não-substituída ou substituída é de preferência tal como definido acima; mais preferido é pirazolil-aminossulfonila (especialmente pirazol-5-ilaminossulfonila) ou isoxazolil-lamino-sulfonila (especialmente isoxazol-3-ilaminossulfonila), onde cada pirazolila ou isoxazolila é não-substituída ou substituída por uma ou duas porções independentemente selecionadas do grupo que consiste em alquil inferior, tal como terc-butila, e fenila que é não-substituída ou substituída com halo, especialmente flúor ou de preferência cloro, alcóxi inferior, especialmente metóxi, piperazino-alquil inferior, especialmente piperazinometila, alquila de alquilpiperazino-alquil inferior de 4-inferior, tal como 4-metilpiperazino-metila, e morfolino-alquil inferior, especialmente morfolinometila. Muito preferido é 3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-pirazol-5-ilaminossulfonila.

Em alcanossulfonila inferior não-substituída ou substituída, alquil inferior não-substituída ou substituída é de preferência tal como definido a-

cima; mais preferido é fenil-alcanossulfonila inferior, tal como fenilmethylsulfonila ou 2-fenylethylsulfonila, em que cada fenila é não-substituída (preferida) ou substituída com uma ou mais, por exemplo até três, porções independentemente selecionadas do grupo que consiste em alquil inferior, por exemplo 5 metila, halo, por exemplo cloro ou flúor, haloalquila inferior, por exemplo trifluorometila, alcóxi inferior, por exemplo metóxi, e ciano. Muito preferido é fenilmethylsulfonila ou 2-fenylethylsulfonila.

Em C₆-C₁₄-arilsulfonila não-substituída ou substituída, C₆-C₁₄-arila não-substituída ou substituída é de preferência tal como definido acima; 10 mais preferido é fenilsulfonila em que a fenila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, por exemplo até três, mais preferivelmente até duas, porções independentemente selecionadas do grupo que consiste em alquil inferior, por exemplo metila, halo (preferido), tal como cloro (muito preferido) ou flúor, haloalquila inferior, por exemplo trifluorometila, alcóxi inferior, por 15 exemplo metóxi; e ciano. Muito preferido é 2,3-dimetilfenilsulfonila, 2-, 3- ou 4-metilfenilsulfonila, 2-, 3- ou 4-metóxifenilsulfonila, 2-metil-4,5-dimetóxifenilsulfonila, 2,5-dimetóxifenilsulfonila, 2-, 3- ou 4-trifluorometilfenilsulfonila, 2-cloro-5-trifluorometilfenilsulfonila, 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonila, e especialmente 2-, 3- ou 4-clorofenilsulfonila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,5- ou 2,6- 20 diclorofenilsulfonila, 2-cloro-4-cianofenilsulfonila ou 4-flúor-2-clorofenilsulfonila.

Em heterociclicsulfonila não-substituída ou substituída em que heterociclica tem 3 a 14 átomos de anel, heterociclica não-substituída ou substituída é de preferência tal como descrito acima; mais preferido é isoxazolilsulfonila em que isoxazolila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, por exemplo até duas, porções de alquil inferior independentemente selecionadas. Muito preferido é 5-metil- ou 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilsulfonila. 25

Em C₆-C₁₄-arilcarbonila não-substituída ou substituída, arila não-substituída ou substituída é de preferência tal como definido acima; mais preferido é benzoila substituída por uma ou mais, por exemplo até duas, porções de halo independentemente selecionadas, especialmente cloro. Muito preferido é 2- ou 3-clorobenzoíla. 30

B₁ é N ou CR_o, B₂ é de preferência CR_m.

Ro e Rm alquil inferior é de preferência metila, halo (que especialmente é preferido) é especialmente cloro (muito preferido) ou flúor, e alcóxi inferior é de preferência metóxi.

- 5 YR₁R₂ é de preferência alquilamino inferior, tal como etilamino, di-(alquil inferior)-amino, tal como dimetilamino, amino-alquilamino não-substituído inferior, N-mono-, N,N-di- ou N,N,N'-tri-(alquil inferior)-amino-alquil amino inferior, tal como 2-(N,N-dimetilamino)-etilamino, 3-(N,N-dimetilamino)-etilaminopropilamino, 4-(N,N-dimetilamino)-butilamino, 2-(N,N-dimetil-amino)-etila-N'-metilamino ou 3-(N,N-dimetilamino)-propil-N'-metilamino, alcóxi inferior-alquilamino inferior, tal como 2-metóxietilamino ou 3-metóxipropilamino, pirrolidinil-alquilamino inferior, tal como pirrolidino-alquilamino inferior, por exemplo 2-pirrolidinoetilamino ou 3-pirrolidinopropilamino, piperidin-alquilamino inferior, tal como piperidin-4-ilmetilamino, piridil-alquilamino inferior, tal como 2- ou 3-piridilmétileamino, C₃-C₆-cicloalquilamino, tal como ciclopropilamino, piperidinilamino, tal como piperidin-4-ilamino, alquipiperidinilamino de N-inferior, tal como N-metilpiperidin-4-ilamino, pirrolidino, amino-, N-alquilamino inferior- ou N,N-dialquilamino inferior-pirrolidino, tal como 3-dimetilamino-pirrolidino, amino-, N-alquilamino inferior- ou N,N-dialquilamino-piperidino inferior, tal como 4-dimetilamino-piperidino, piperazino, N-alquilpiperazino inferior, tal como 4-metilpiperazino, N-alcanoíla piperazino inferior ou N-alcanossufonila piperazino inferior, tal como 4-metanossulfonilapiperazino.

- Hidroxila esterificada (como Q em um composto da fórmula XIII) é de preferência acilóxi com acila tal como definida acima, especialmente tal como definida como preferida acima. Exemplos são alcanoilóxi inferior ou benzóxilóxi.

- Hidroxila eterificada (preferida sobre hidroxila esterificada como Q em um composto de fórmula XIII) é de preferência -alquilóxi inferior não-substituído ou substituído (um substituinte preferido) com alquil inferior não-substituída ou substituída como definido acima; mais especialmente alcóxi inferior, tal como metóxi, hidróxil-alcóxi

inferior, tal como 2-hidróxi-etóxi, alcóxi inferior-alcóxi inferior, como 2-metóxietóxi, alcóxi inferior-alcóxi inferior-alcóxi inferior, tal como 2-(2-(metóxi)-etóxi)-etóxi, fenil- ou naftilóxi, ou fenil- ou naftil-alcóxi inferior;

- $C_3\text{-}C_{10}$ -cicloalquilóxi não-substituído ou substituído em que C_3 -
5 C_{10} -cicloalquila não-substituída ou substituída é de preferência como definido acima;

$C_6\text{-}C_{14}$ -arilóxi -não-substituído ou substituído em que $C_6\text{-}C_{14}$ -arila não-substituída ou substituída é de preferência como definido acima; ou

- 10 -heterociclolíxi não substituído ou substituído com heterociclila com 3 a 14 átomos de anel em que heterociclila não-substituída ou substituída com 3 a 14 átomos de anel é de preferência como definido acima.

Sais são especialmente os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I. Eles podem ser formados onde grupos formadores de sal, tais como grupos básicos ou acídicos, estão presentes os 15 quais podem existir na forma dissociada pelo menos parcialmente, por exemplo em uma faixa de pH de 4 a 10 em ambiente aquoso, ou pode ser isolado especialmente em forma sólida.

- Tais sais são formados, por exemplo, como sais de adição ácidos, de preferência com ácidos orgânicos e inorgânicos, de compostos de 20 fórmula I com um átomo de nitrogênio básico, especialmente os sais farmaceuticamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo, ácidos de halogênio, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, ácidos carboxílicos, fosfônicos, sulfônicos ou sulfâmicos, por exemplo ácido acético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tais como ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido malélico, ácido de hidroximalélico, ácido metilmalélico, ácido benzólico, ácido metano- ou etano-sulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 1,5-naftaleno-dissulfônico, ácido N-cicloexilsulfâmico, ácido N-metil-, N-etila- ou N-propil-sulfâmico, ou outros ácidos protônicos orgânicos, tais como ácido ascórbico.

Na presença de radicais negativamente carregados, tais como

carbóxi ou sulfo, sais também podem ser formados com bases, por exemplo sais de metal ou amônio, tais como sais de metal de álcali ou metal alcalino terroso, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais de amônio com amônia ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias, por exemplo trietilamina ou tri (2-hidróxietil)amina, ou bases heterocíclicas, por exemplo N-etila-piperidina ou N,N'-dimetilpiperazina.

5 Quando um grupo básico e um grupo ácido estão presentes na mesma molécula, um composto de fórmula I também pode formar sais internos.

10 Para propósitos de isolamento ou purificação também é possível empregar sais farmaceuticamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, somente sais farmaceuticamente aceitáveis ou compostos livres são usados (onde aplicável compreendidos em preparações farmacêuticas), e estes são por conseguinte preferidos.

15 Em vista da íntima relação entre os compostos na forma livre e na forma de seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo na purificação ou identificação dos compostos ou sais destes, qualquer referência a "compostos" (incluindo também materiais de partida e "intermediários") aqui anteriormente e daqui em diante, 20 especialmente a composto(s) da fórmula I, deve ser entendida como referência também a um ou mais sais destes ou uma mistura de um composto livre e um ou mais sais destes, cada um dos quais é pretendido para incluir também qualquer solvato, precursor metabólico tal como éster ou amida do composto de fórmula I, ou sal de qualquer um ou mais destes, quando adequado e conveniente e se não explicitamente mencionado de outra forma. Diferentes formas cristalinas podem ser obtentíveis e então também estão 25 incluídas.

Onde a forma plural é usada para compostos, sais, preparações farmacêuticas, doenças, distúrbios e similares, esta é pretendida para significar também um único composto, sal, preparação farmacêutica, doença ou outros mais, e vice-versa.

Em alguns casos, um composto da presente invenção compre-

ende um ou mais centros quirais ou apresenta outra assimetria (conduzindo a enantiômeros) ou pode de outra maneira ser capaz de existir na forma de mais de um estereoisômero, por exemplo devido a mais de um centro quiral ou mais de uma assimetria ou devido a anéis ou ligações duplas que permitem isomerismo Z/E (ou cis-trans) (diastereômeros). A presente invenção inclui igualmente misturas de dois ou mais de tais isômeros, tais como misturas de enantiômeros, especialmente racematos, assim como de preferência isômeros purificados, especialmente enantiômeros purificados ou misturas enantiomericamente enriquecidas.

5 Os compostos de fórmula I (assim como alguns intermediários mencionados como preferidos abaixo) têm valiosas propriedades farmacológicas e são úteis no tratamento de doenças dependentes de cinase, especialmente Tie-2, por exemplo, como fármacos para tratar uma ou mais doenças proliferativas.

10 Os termos "tratamento" ou "terapia" (especialmente de doenças ou distúrbios dependentes de tirosina proteína cinase) refere-se ao tratamento profilático ou de preferência terapêutico (incluindo mas não limitado a paliativo, de cura, de alívio dos sintomas, de redução de sintomas, de regulação de cinase e/ou de inibição de cinase) das referidas doenças, especialmente das doenças mencionadas abaixo.

15 20 Os termos "tratamento" ou "terapia" (especialmente de doenças ou distúrbios dependentes de tirosina proteína cinase) refere-se ao tratamento profilático ou de preferência terapêutico (incluindo mas não limitado a paliativo, de cura, de alívio dos sintomas, de redução de sintomas, de regulação de cinase e/ou de inibição de cinase) das referidas doenças, especialmente das doenças mencionadas abaixo.

Um animal de sangue quente (ou paciente) é de preferência um mamífero, especialmente um ser humano.

Onde subsequentemente ou anteriormente o termo "uso" é mencionado (como verbo ou substantivo) (relativo ao uso de um composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste), este (se não indicado diferentemente ou sugerido diferentemente pelo contexto) inclui qualquer uma ou mais das seguintes modalidades da invenção, respectivamente (se não estabelecido de outra forma): o uso no tratamento de uma doença dependente de proteína (especialmente tirosina, mais especialmente Tie-2) cinase, o uso para a fabricação de composições farmacêuticas para uso no tratamento de uma doença dependente de proteína cinase, métodos de uso de um ou mais compostos da fórmula I no tratamento de uma

doença dependente de proteína cinase e/ou proliferativa, preparações farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos da fórmula I para o tratamento da referida doença dependente de proteína cinase, e um ou mais compostos da fórmula I no tratamento da referida doença dependente de 5 proteína cinase, quando adequado e conveniente, se não estabelecido de outra forma. Em particular, doenças a serem tratadas e que são por conseguinte preferidas para "uso" de um composto de fórmula I são selecionadas de doenças dependentes ("dependente" significando também "sustentada", não apenas "dependente somente") de proteína (especialmente tirosina) 10 cinase mencionadas abaixo, especialmente doenças proliferativas mencionadas abaixo, mas especialmente qualquer uma ou mais destas ou outras doenças que dependem de Tie-2, por exemplo Tie-2 cinase normal e/ou mutada, constitutivamente ativada, anormalmente altamente expressa.

A eficácia (especialmente importante e preferida) de compostos 15 da fórmula I como inibidores de Tie-2 cinase pode ser demonstrada como segue:

Autofosforilação de receptor de Tie-2

A inibição da autofosforilação do receptor de Tie-2 pode ser confirmada com um experimento *in vitro* em células tais como células de COS 20 transfectadas (Número da ATCC: CRL-1651), que permanentemente expressam Tie-2 humano (SwissProt AccNo Q02763), são semeadas em meio de cultura completo (com soro de bezerro fetal a 10% = FCS) em placas de cultura de células de 6 cavidades e incubadas a 37°C sob CO₂ a 5% até que elas apresentem cerca de 90% de confluência. Os compostos a serem testados 25 são em seguida diluídos em meio de cultura (sem FCS, com albumina de soro bovino a 0,1%) e adicionados às células. Os controles compreendem meio sem compostos de teste. Depois de 40 minutos de incubação a 37°C, ortovanadato é adicionado para produzir a concentração final de 10 mM. Depois de uma incubação adicional durante 20 minutos a 37°C, as 30 células são lavadas duas vezes com PBS gelada (salina tamponada por fosfato) e imediatamente lisadas em 100 µl de tampão de lise por cavidade. Os lisados são em seguida centrifugados para remover os núcleos das células,

e as concentrações de proteína dos sobrenadantes são determinadas usando-se um ensaio de proteína comercial (BIORAD). Os lisados podem então ou ser imediatamente usados ou, se necessário, armazenados a -20°C.

- Um sanduíche ELISA é realizado para medir a fosforilação de Tie-2: um anticorpo monoclonal para Tie-2 (por exemplo clone AB33 de anti-Tie2, Upstate, Cat Nr. 05-584 ou anticorpo monoclonal comparável) é imobilizado usando-se 0,1 ml de uma solução a 2 µg/ml em placas de ELISA pretas (OptiPlate™ HTRF-96 de Packard). As placas são em seguida lavadas e os sítios de ligação de proteína livre restantes são saturados com Top-Block® a 3% (Juro, Cat. # TB232010) em salina tamponada por fosfato com Tween 20® (monolaurato de polioxietileno(20)sorbitano, ICI/Uniquema) (PBST). Os lisados de células (100 µg de proteína por cavidade) são em seguida incubados nestas placas durante a noite a 4°C junto com um anticorpo antifosftirosina acoplado com fosfatase alcalina (PY20:AP de Zymed). As (placas são lavadas novamente e a) ligação do anticorpo antifosftirosina ao receptor fosforilado capturado é demonstrada usando-se um substrato de AP luminescente (CDP-Star, pronto para o uso, com Emerald II; Applied Bio-systems). A luminescência é medida em um Contador de Cintilação de Microplaca Packard Top Count. A diferença entre o sinal do controle positivo (estimulado com vanadato) e o do controle negativo (não estimulado) corresponde a fosforilação máxima de Tie-2 (= 100%). A atividade das substâncias testadas é calculada como o percentual de inibição da fosforilação máxima de Tie-2, e a concentração de substância que induz metade da inibição máxima é definida como o IC₅₀ (dose inibidora para 50% de inibição). Para compostos da fórmula I, XII ou XIII, de preferência valores de IC₅₀ na faixa de 0,005 a 10 µM podem ser encontrados, por exemplo mais preferivelmente de 0,005 a 6 µM.

Autofosforilação de KDR

- A atividade dos compostos da invenção como inibidores da atividade de proteína-tirosina cinase de KDR pode ser testada como segue: a inibição da autofosforilação de receptor induzida por VEGF pode ser confirmada em células tais como células de CHO transfectadas, que permanen-

temente expressam receptor de VEGF-R2 humano (KDR), e são semeadas em meio de cultura completo (com soro de bezerro fetal a 10% = FCS) em placas de cultura de células de 6 cavidades e incubadas a 37°C sob CO₂ a 5% até que elas apresentem cerca de 80% de confluência. Os compostos a serem testados são em seguida diluídos em meio de cultura (sem FCS, com albumina de soro bovino a 0,1%) e adicionados às células. Os controles compreendem meio sem compostos de teste. Depois de 2 horas de incubação a 37°C, VEGF recombinante é adicionado; a concentração final de VEGF é 20 ng/ml. Depois de um período de incubação adicional de cinco minutos a 37°C, as células são lavadas duas vezes com PBS gelada (salina tamponada por fosfato) e imediatamente lisadas em 100 µl de tampão de lise por cavidade. Os lisados são em seguida centrifugados para remover os núcleos das células, e as concentrações de proteína dos sobrenadantes são determinadas usando-se um ensaio de proteína comercial (BIORAD). Os lisados podem então ou ser imediatamente usados ou, se necessário, armazenados a -20°C. Com este ensaio pode ser mostrado que os compostos da presente invenção podem apresentar valores de IC₅₀ para inibição que são mais altos (menos inibição) do que no ensaio de Tie-2. Especialmente compostos da fórmula I em que R5 é uma (aril, heterociclila ou alcano)sulfonila não-substituída ou substituída são seletivos com relação à Tie-2, embora outros compostos da fórmula I também possam ser úteis como inibidores duais tanto para KDR quanto para Tie-2.

Uma boa seletividade também pode ser encontrada usando-se ensaios *in vitro* conhecidos na técnica com uma ou mais cinases selecionadas do grupo que consiste em CDK1; IGF-R, cinase receptora de insulina, Eph-B4, Raf (por exemplo b- e/ou c-Raf), Flt-3, Her-1 e FGF-R3. Sistemas de teste para muitas destas são conhecidos na técnica, vide por exemplo WO 2005/070431.

Os resultados indicam um perfil de seletividade vantajoso de compostos da fórmula I com uma inibição bastante específica para Tie-2 cinase, onde seletividade não significa necessariamente que somente Tie-2 cinase é inibida a um nível vantajoso e farmaceuticamente relevante - ao

invés também outras cinases, por exemplo c-Abl, Bcr-Abl, c-Kit, c-Raf, Flt-1, Flt-3, KDR, Her-1, PDGFR-cinase, c-Src, cinase receptora de RET, FGF-R1, FGF-R2, FGF-R3, FGF-R4, cinases receptoras de Efrina (e. g., EphB2 cinase, EphB4 cinase e Eph cinases relacionadas), caseína cinases (CK-1, CK-2, G-CK), Pak, ALK, ZAP70, Jak1, Jak2, Axl, Cdk1, cdk4, cdk5, Met, FAK, Pyk2, Syk, cinase receptora de insulina, ou mutações (especialmente constitutivamente ativadoras) de cinases (cinases de ativação) tais como de Bcr-Abl, c-Kit, c-Raf, Flt-3, FGF-R3, receptores de PDGF, RET, e Met, também podem ser inibidas até certo nível para sustentar a utilidade com relação à 10 inibição de Tie-2.

A eficiência dos compostos da fórmula I como inibidores de crescimento de tumor pode ser demonstrada como segue:

Por exemplo, a fim de testar se um composto da fórmula I inibe angiogênese mediada por VEGF *in vivo*, seu efeito sobre a resposta angiongênica induzido por VEGF em um modelo de implante de fator de crescimento em camundongos pode ser testado: uma câmara de Teflon porosa (volume 0,5 mL) cheia com 0,8% de p/v de ágar contendo heparina (20 unidades/ml) com ou sem fator de crescimento (2 µg/ml de VEGF humano) é implantada subcutaneamente no flanco dorsal de camundongos C57/C6. Os 15 camundongos são tratados com o composto de teste (por exemplo 25, 50 ou 100 mg/kg p.o., uma vez por dia) ou veículo iniciando no dia do implante da câmara e continuando durante 4 dias subseqüentes. Ao término do tratamento, os camundongos são mortos, e as câmaras são removidas. O tecido vascularizado desenvolvendo-se ao redor da câmara é cuidadosamente removido e pesado, e o conteúdo do sangue é avaliado medindo-se o conteúdo de hemoglobina do tecido (método de Drabkins; Sigma, Deisenhofen, Alemanha). Foi mostrado anteriormente que estes fatores de crescimento induzem aumentos dependentes da dose em peso e conteúdo de sangue deste tecido que se desenvolve (caracterizado histologicamente para conter 20 fibroblastos e vasos sanguíneos pequenos) ao redor das câmaras e que esta resposta é bloqueada por anticorpos que especificamente neutralizam VEGF (vide Wood JM e outros, *Cancer Res.* 60(8), 2178-2189, (2000); e 25

Schlaeppi e outros, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 125, 336-342, (1999)).

Em vista da alta expressão do antagonista de Tie-2 angiopoetina-2, a expressão do qual é super-regulada em sítios onde a angiogênese ocorre, este resultado confirma descobertas anteriores surpreendentes. A 5 Além disso, embora VEGF tenha sido usado para estimular angiogênese no modelo *in vivo*, inibidores de Tie-2 seletivos são suficientes para inibir a angiogênese. Por esse motivo os compostos da presente invenção podem auxiliar tratamentos inibindo angiogênese regulada por VEGF ou substituí-los, especialmente onde eles não são bem-sucedidos, e por conseguinte são 10 uma adição muito boa ao arsenal de fármacos e terapias antitumor.

A angiogênese é considerada como um pré-requisito para aqueles tumores que crescem além de um diâmetro de máximo de cerca de 1 a 2 mm; até este limite, óxigênio e nutrientes podem ser fornecidos às células do tumor por difusão. Todo tumor, independente de sua origem e sua causa, 15 é por conseguinte dependente de angiogênese durante seu crescimento após ele ter alcançado um certo tamanho. Três mecanismos principais desempenham um importante papel na atividade de inibidores de angiogênese contra tumores: 1) Inibição do crescimento de vasos, especialmente vasos capilares, em tumores avasculares em repouso, com o resultado de que não 20 há nenhum crescimento de tumor líquido por causa do equilíbrio que é alcançado entre apoptose e proliferação; 2) Impedimento da migração de células do tumor por causa da ausência de fluxo sanguíneo para e de tumores; e 3) Inibição da proliferação de células endoteliais, desse modo evitando o 25 efeito estimulador de crescimento paracrino exercido no tecido circundante pelas células endoteliais geralmente revestindo os vasos.

Em um sentido preferido da invenção, uma doença ou distúrbio dependente da atividade de uma proteína (de preferência tirosina) cinase, especialmente Tie-2, onde um composto da fórmula I pode ser usado é uma ou mais dentre uma doença proliferativa (significando uma dependente de 30 inadequada atividade de Tie-2) incluindo uma condição hiperproliferativa, tal como uma ou mais dentre leucemia, hiperplasia, fibrose (especialmente pulmonar, mas também outros tipos de fibrose, tais como fibrose renal ou

cirrose hepática), angiogênese, psoríase, aterosclerose e proliferação de músculo liso nos vasos sanguíneos, tal como estenose ou restenose em seguida à angioplastia. Além disso, um composto da fórmula I pode ser usado para o tratamento de trombose e/ou escleroderma.

- 5 Preferido é o uso de um composto da fórmula I na terapia (incluindo profilaxia) de um distúrbio proliferativo (especialmente o que é dependente de (por exemplo inadequada) atividade de Tie-2) selecionado de doenças tumorais ou cancerígenas, especialmente contra de preferência uma doença tumoral ou cancerígena benigna ou especialmente maligna, mais
- 10 preferivelmente tumores sólidos, por exemplo carcinoma do cérebro, rim, fígado, glândula supra-renal, bexiga, mama, estômago (especialmente tumores gástricos), ovários, cérvix, endométrio, cólon, reto, próstata, pâncreas, pulmão (por exemplo carcinomas de pulmão de célula pequena ou grande), vagina, tireoide, sarcoma, glioblastomas, mieloma, especialmente mieloma
- 15 múltiplo ou câncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de cólon ou adenoma colorretal, câncer de pele, por exemplo melanoma, sarcoma de Kaposi, um tumor do pescoço e cabeça, por exemplo carcinoma escamoso da cabeça e pescoço, incluindo neoplasias, especialmente de caráter epitelial, por exemplo no caso de carcinoma mamário; uma hiperproliferação epidermica (diferente de câncer), especialmente psoríase; hiperplasia da próstata; mesoterioma pleural maligno; linfoma; ou também tumores líquidos, por exemplo leucemia.
- 20
- 25

Um composto de fórmula I ou seu uso torna possível provocar a regressão de tumores e evitar a formação de metástases de tumor e o crescimento de (também micro)metástases.

Os compostos da fórmula I, com referência a sua capacidade para inibir Tie-2 cinase, e por conseguinte modular angiogênese, são especialmente adequados para o uso contra doenças ou distúrbios relacionados à atividade inadequada de Tie-2 cinase, especialmente uma superexpressão desta.

Os compostos da fórmula I são especialmente de uso para prevenir ou tratar as mencionadas e outras doenças que são causadas por an-

giogênese persistente, tal como restenose, por exemplo, restenose induzida por sonda; doença de Crohn; doença de Hodgkin; nefroesclerose maligna; síndromes microangiopáticas trombóticas; rejeições de transplante (por exemplo crônicas) e glomerulopatia; doenças proliferativas de células mesangiais; lesões do tecido nervoso; para inibir a reoclusão de vasos após tratamento com cateter balão, para uso em protética vascular ou após inserção de dispositivos mecânicos para manter a abertura de vasos, tais como, por exemplo, sondas, como imunossupressores, como um auxiliar na cicatrização de ferida sem cicatriz, e para tratamento de manchas do envelhecimento e dermatite de contato, doenças causadas por neovascularização ocular, especialmente retinopatias (por exemplo isquêmicas) tais como retinopatia diabética, glaucoma neovascular ou degeneração de mácula (por exemplo relacionada com a idade), doença de Von Hippel Lindau, hemangioblastoma, (hem)angioma, distúrbios proliferativos de células mesangiais tais como doenças renais crônicas ou agudas, por exemplo nefropatia diabética, obesidade, nefroesclerose maligna, síndromes de microangiopatia trombótica ou rejeição de transplante, ou especialmente doença renal inflamatória, tal como glomerulonefrite, especialmente glomerulonefrite mesangiproliferativa, síndrome hemolítico-urêmica, nefropatia diabética, nefroesclerose hipertensiva, ateroma, restenose arterial, doenças autoimunes e/ou inflamatórias, por exemplo inflamação aguda, artrite reumatóide, doença inflamatória do intestino, doenças inflamatórias reumatóides ou outros distúrbios inflamatórios crônicos, diabetes, endometriose, asma crônica, aterosclerose arterial ou pós-transplante, distúrbios neurodegenerativos, e especialmente doenças neoplásicas tais como cânceres (especialmente tumores sólidos mas também leucemias como mencionado acima), síndrome mielodisplásica, AML (leucemia mielóide aguda), AMM (metaplasia mielóide agnogênica), mesotelioma, glioma e glioblastoma.

De preferência, a invenção refere-se ao uso de compostos da fórmula I, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, no tratamento de tumores sólidos como mencionado aqui.

Onde anteriormente ou subseqüentemente o termo "uso" é

mentionado, este inclui qualquer uma ou mais das seguintes modalidades da invenção, respectivamente: o uso de um composto da fórmula I no tratamento de doenças dependentes de proteína (especialmente tirosina) cinase,

- 5 tamento das referidas doenças, métodos de uso de um composto da fórmula I no tratamento das referidas doenças, preparações farmacêuticas compreendendo um composto da fórmula I para o tratamento das referidas doenças, e um composto da fórmula I para uso no tratamento das referidas doenças, quando adequado e conveniente, se não estabelecido de outra forma. Em particular, doenças a serem tratadas e que são desse modo preferidas para USO de um composto de fórmula (I) são selecionadas de doenças dependentes de proteína (especialmente tirosina) cinase ("dependente" significando também "sustentada", não apenas "dependente somente") mencionadas acima, especialmente doenças proliferativas correspondentes,

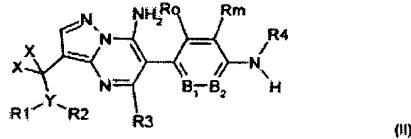
10

15 mais especialmente doenças que dependem de Tie-2.

Processo de Fabricação

Um composto de fórmula I pode ser preparado analogamente a métodos que, para outros compostos, são em princípio conhecidos na técnica, de forma que para os novos compostos da fórmula I o processo seja no-

- 20 vo como processo por analogia, de preferência por reação de
a) um composto da fórmula II,



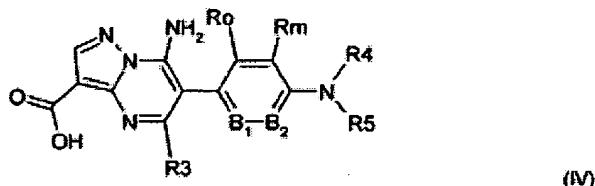
em que R1, R2, X, R3, B₁, B₂, R₀, R_m e R₄ são tais como definidos para um composto da fórmula I, com um ácido da fórmula III,

R5-OH (III)

- 25 em que R5 é tal como definido para um composto da fórmula I, ou um derivado reativo deste capaz de introduzir uma porção R5 tal como definido para um composto da fórmula I, ou

b) para a fabricação de um composto da fórmula I em que os dois símbolos X juntos são oxo (=O) e os símbolos restantes são tais como

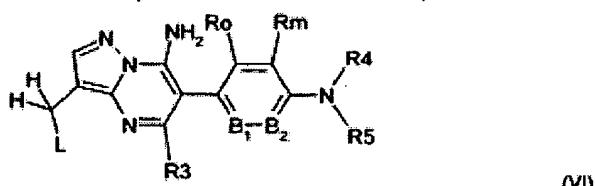
definidos para um composto da fórmula I, um ácido da fórmula IV,



em que R2, Ro, Rm, B₁, B₂, R4 e R5 são tais como definidos para um composto da fórmula I, ou um derivado reativo deste, com um composto da fórmula V,



- 5 em que R1, R2 e Y são tais como definidos para um composto da fórmula I, ou
c) para a fabricação de um composto da fórmula I em que cada X é hidrogênio e os outros símbolos são tais como definidos para um composto da fórmula I, um composto da fórmula VI,



- 10 em que L é um grupo de saída e R3, Ro, Rm, R4, R5, B₁ e B₂ são tais como definidos para um composto da fórmula I, com um composto da fórmula V tal como definido em b);
e, se desejado, transformação de um composto de fórmula I em um diferente composto de fórmula I, transformação de um sal de um composto obtidável de da fórmula I no composto livre ou um sal diferente, transformação de um composto livre obtidável de fórmula I em um sal deste, e/ou separação de uma mistura obtidável de isômeros de um composto de fórmula I em isômeros individuais.

- A reação em a) de preferência ocorre sob condições habituais
20 para a formação de ligações de amida, e o ácido da fórmula III ou é usado como tal e um derivado reativo é formado *in situ*, por exemplo por dissolução dos compostos de fórmulas II e III em um solvente adequado, por exemplo *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona,

cloreto de metíleno, tetraidrofurano ou uma mistura de dois ou mais de tais solventes, e/ou pelo menos uma base adequada, por exemplo trietilamina, diisopropiletilamina (DIEA), *N*-metil-morfolina ou piridina, juntamente com um agente de acoplamento adequado que forma um derivado reativo preferido do ácido carbônico de fórmula III *in situ*, por exemplo dicicloexilcarbodiimida/1-hidróxibenzotriazol (DCC / HOBT); tetrafluoroborato de O-(1,2-diidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TPTU); tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU); ou cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (EDC) (para uma revisão de outro agente de acoplagem possível, vide por exemplo Klauser; Bodansky, *Synthesis* 1972, 453-463), de preferência reação a uma temperatura entre apróximadamente -20 e 50°C, especialmente entre 0°C e temperatura ambiente, para produzir um composto da fórmula I. Alternativamente, o ácido da fórmula III é usado na forma de um derivado reativo, por exemplo como o haleto de ácido, tal como cloreto, como um anidrido, como um éster ativo, ou, se a porção R5 a ser introduzida é uma porção de aminocarbonila substituída, especialmente C₆-C₁₄-arilaminocarbonila não-substituído ou substituído ou heterociclilaminocarbonila não-substituída ou substituída, usando um precursor de isocianato correspondente em que, durante a reação, o grupo isocianato forma o grupo aminocarbonila, de preferência na presença de uma base e/ou um solvente e a temperatura preferida justamente como descrito.

Para a reação em b), ou um ácido carbônico ou um derivado reativo é ou um haleto de ácido, tal como cloreto, um anidrido ou um éster ativo de um ácido carbônico da fórmula I, ou de preferência o derivado ativo é formado *in situ*. Solventes apropriados, temperaturas de reação e/ou bases a serem adicionadas e outras condições de reação são por exemplo como definidas na reação a).

Um grupo de partida L na reação c) é de preferência halo ou arilsulfonilaóxi, tal como tolilsulfonilaóxi, ou alcanossulfonilaóxi, tal como metanossulfonilaóxi. A reação acontece preferivelmente sob condições de substituição habituais, por exemplo na presença de um solvente apropriado ou mistura solvente, tal como tetraidrofurano, a temperaturas preferido na faixa

de 0 a 50°C, por exemplo à temperatura ambiente.

Reações e Conversões Opcionais

Compostos da fórmula I, ou formas protegidas destes diretamente obtidas de acordo com qualquer um dos procedimentos precedentes 5 ou depois da introdução de grupos de proteção novamente, que são incluídos subseqüentemente como materiais de partida para conversões também mesmo se não mencionadas especificamente, podem ser convertidas em diferentes compostos da fórmula I de acordo com procedimentos conhecidos, onde requerido seguido pela remoção de grupos de proteção.

10 Por exemplo, em um composto da fórmula I em que os dois substituintes X juntos são oxo, o oxo pode ser convertido em tioxo por exemplo na presença de um agente de tionação apropriado, como o reagente de Lawesson sob condições habituais apropriadas.

15 Em um composto da fórmula I em que R4 é hidrogênio e os outros símbolos têm os significados definidos sob a fórmula I, uma porção de R4 = alquila não-substituída ou substituída pode ser introduzida por reação de um composto da fórmula I em que R4 é hidrogênio com um agente de alquilação, por exemplo um composto da fórmula VII,



20 em que R4 é alquila não-substituída ou substituída e G é um grupo de partida, tal como halo, especialmente cloro, bromo ou iodo, arilsulfonilaóxi, tal como toluolsulfonilaóxi, ou alcanossulfonilaóxi, tal como metansulfonilaóxi, sob condições de reação habituais e na presença de solventes apropriados. Se desejado, o grupo 7-amino no anel de pirazol[1,5-a]pirimidina central po- 25 de ser protegido antes (anteriormente também em uma fase intermediária) e desprotegido depois da alquilação de um modo habitual.

Nos exemplos, condições de reação apropriadas podem ser encontradas as quais podem ser usadas para conversões análogas de diferentes compostos da fórmula I.

30 Sais de compostos de fórmula I tendo pelo menos um grupo de formação de sal podem ser preparados em uma maneira conhecido *per se*. Por exemplo, sais de compostos de fórmula I tendo grupos ácidos podem

- ser formados, por exemplo, por tratamento dos compostos com compostos de metal, tais como sais de metal de álcali de ácidos carboxílicos orgânicos adequados, por exemplo o sal de sódio de ácido 2-etilexanóico, com compostos de metal de álcali orgânico ou de metal de alcalino terroso, tais como
- 5 os correspondentes hidróxidos, carbonatos ou carbonatos de hidrogênio, tais como hidróxido de sódio ou potássio, carbonato ou carbonato de hidrogênio, tal com compostos de cálcio correspondente ou com amônia ou uma amina orgânica adequada, quantidades estequiométrica ou somente um pequeno excesso do agente de formação de sal de preferência sendo usado.
- 10 Sais de adição de ácido de compostos de fórmula I são obtidos de modo habitual, por exemplo tratando os compostos com um ácido ou um reagente de permuta de ânion. Sais internos de compostos de fórmula I contendo ácido e grupos de formação de sal básico, por exemplo, um grupo carbóxi livre e um grupo amino livre, pode ser formado, por exemplo pela neutralização de sais, tais como sais de adição ácido, para o ponto isoelétrico, por exemplo com bases fracas, ou por tratamento com permutas de íons.
- 15

Um sal de um composto da fórmula I pode ser convertido em maneira habitual no composto livre; sais de metal e amônio podem ser convertidos, por exemplo, por tratamento com ácidos adequados, e sais de adição de ácido, por exemplo, por tratamento com um agente básico adequado. Em ambos os casos, permutas de íons adequadas podem ser usadas.

Misturas estereoisoméricas, por exemplo misturas de diastereômeros, podem ser separadas em seus isômeros correspondentes de uma maneira conhecida de *per se* por meio de métodos de separação adequados. Misturas diastereoméricas por exemplo podem ser separadas em seus diastereômeros individuais por meio de cristalização fracionada, cromatografia, distribuição de solvente, e procedimentos similares. Esta separação pode ocorrer ou ao nível de um dos compostos de partida ou em um composto de fórmula I sozinho. Enantiômeros podem ser separados pela formação de

25 sais diastereoméricos, por exemplo através de formação de sal com um ácido quiral enantiometricamente puro, ou por meio de cromatografia, por exemplo através de HPLC, usando substratos cromatográficos com ligantes

30

quirais.

Intermediários e produtos finais podem ser elaborados e/ou purificados de acordo com métodos padrões, por exemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribuição, (re-)cristalização, e outros mais.

5 **Materiais de Partida**

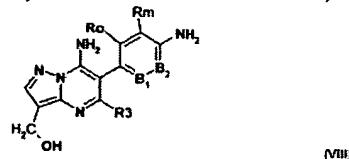
Materiais de partida, incluindo intermediários, para compostos da fórmula I, tais como os compostos das fórmulas II, III, IV, V e VI, podem ser preparados, por exemplo, de acordo com métodos que são conhecidos na técnica, de acordo com métodos descritos nos exemplos e a seção abaixo com os Exemplos títulos, ou para métodos análogos àqueles descritos nos exemplos ou na seção abaixo com os Exemplos título, e/ou eles são conhecidos ou comercialmente disponíveis.

- 10 Na descrição subsequente de materiais de partida e intermediários e suas sínteses (assim como nas partes gerais dos Exemplos), R1, R2, R3, R4, R5, X, Y, Ro, Rm, B1 e B2 têm os significados dados acima para os materiais de partida correspondentes ou aqui para compostos da fórmula I ou especialmente nos Exemplos para os materiais de partida respectivos ou mediadores internos, se não indicado de outra maneira diretamente ou pelo contexto. Grupos de proteção, se não especificamente mencionados, podem 20 ser introduzidos e removidos em etapas apropriadas a fim de impedir grupos funcionais, a reação dos quais não é desejada na etapa ou etapas de reação correspondente(s), usando grupos de proteção, métodos para sua introdução e sua remoção são tais como descritos acima ou abaixo, por exemplo nas referências mencionadas sob "Condições de Processos Gerais". A pessoa versada na técnica será facilmente capaz de decidir se e quais grupos 25 de proteção são úteis ou requeridos.

Intermediários da fórmula II em que X e X juntos formam oxo (= O) e os outros símbolos são tais como definidos para um composto da fórmula I podem ser preparados como descrito para o intermedeia INT7 (que 30 cai sob a fórmula I) nos esquemas Gerais na seção de Exemplos, ou em analogia a estes.

Intermediários da fórmula II em que cada X é hidrogênio pode

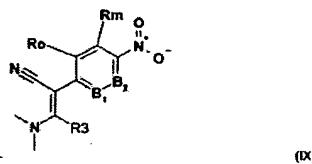
ser obtido por reação de um composto da fórmula INT2 (vide Esquema Geral 1 e 2 na Seções de Exemplos), se desejado sob proteção do(s) grupo(s) amino e desproteção em uma fase apropriada, na presença de um redutor apropriado, tal como hidreto de alumínio de lítio (LAH), em um solvente apropriado, tal como tetraidrofurano, por exemplo a temperaturas de 0 a 50°C, para produzir um composto da fórmula VIII,



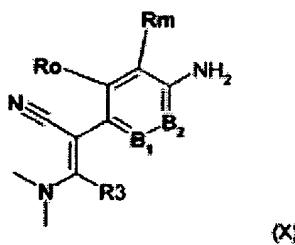
em que R3, Ro, Rm, B₁ e B₂ são tais como definidos para um composto da fórmula I, que pode ser em seguida convertido a um composto da fórmula II em que cada X é hidrogênio por introdução do grupo de partida L por exemplo com um arilsulfonila- ou alcanossulfonilalogeneto (para produzir um grupo arilsulfonilaóxi ou alcanossulfonilaóxi L) ou com um cloreto de ácido inorgânico, tal como tionilcloreto, em um solvente apropriado, tal como tetraidrofurano, por exemplo a temperaturas de 0 a 50°C, por exemplo à temperatura ambiente.

Um intermediário da fórmula IV pode, por exemplo, ser obtido como ou em analogia aos intermediários INT4-1, INT4-2, INT4-3 e INT4-4 e as etapas precedentes incluindo os precursores pelos métodos dados nos Esquemas de Reação na seção de Exemplos.

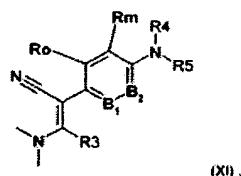
Um intermediário da fórmula VI pode, por exemplo, ser obtido por redução de um composto da fórmula IX,



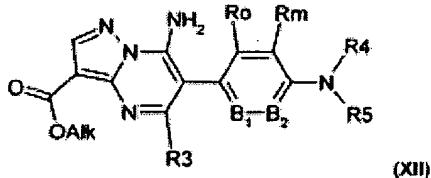
(obtenível por exemplo como descrito em WO 2005/054238), em que R3, Ro, Rm, B₁ e B₂ são tais como definidos para um composto da fórmula I, na presença de um redutor apropriado, por exemplo hidrogênio na presença de um catalisador tal como Níquel de Raney em um solvente apropriado, tal como metanol a temperatura por exemplo na faixa de 0 a 50°C, para a amina correspondente da fórmula X,



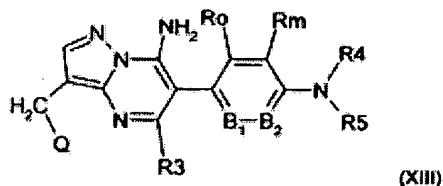
- que pode ser em seguida acilada em analogia ao variante processo de fabricação a) com um composto da fórmula III e em seguida se desejado substituindo um hidrogênio R4 por alquila R4 não-substituída ou substituída por reação com um composto da fórmula VII sob condições de alquilação 5 como descritas para as reações de conversão dos compostos da fórmula I para produzir um composto da fórmula XI,



- que é em seguida reagido com éster de alquil inferior de ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (por exemplo etila) para um composto da fórmula XII



- em que Alk é alquil inferior não-substituída ou substituída, de preferência 10 alquil inferior, por exemplo etila (que é um éster de um composto da fórmula IV) que pode ser em seguida reduzido para um composto da fórmula XIII,



- em que Q é hidroxila (que pode ser convertida a um composto da fórmula XIII em que Q é hidroxila esterificada por introdução de acila, por exemplo 15 com um halogeneto de acila, na presença de uma base de nitrogênio terciária, ou sob outras condições de acilação comparáveis àquelas para reação b) acima entre compostos das fórmulas IV e V) na presença de um redutor apropriado, tal como hidreto de alumínio de lítio (LAH), em um solvente apropriado, tal como tetraidrofurano, por exemplo a temperaturas de 0 a 50°C

que pode ser em seguida convertido a um composto da fórmula VI por introdução do grupo de partida L por exemplo com um arilsulfonila- ou alcanosulfonilalogeneto (para produzir um grupo arilsulfonilaóxi ou alcanossulfonilaóxi L) ou com um cloreto de ácido inorgânico, tal como tionilcloreto, em um

- 5 solvente apropriado, tal como tetraidrofurano, por exemplo a temperaturas de 0 a 50°C, por exemplo à temperatura ambiente.

Para a fabricação de um composto da fórmula XIII em que Q é alcóxi eterificado, ela é possível para reagir a eterificação de álcool com um composto da fórmula VI sob condições de reação comparáveis como dado 10 acima sob c) para a reação de compostos das fórmulas VI e V.

Outros materiais de partida, por exemplo aqueles da fórmula III, V ou VII, são conhecidos na técnica, comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparados de acordo com procedimentos padrões, por exemplo em analogia ao ou por métodos descritos nos Exemplos.

15 Condições gerais de processo

O seguinte aplica-se em geral a todos os processos mencionados aqui anteriormente e daqui em diante, embora condições de reação especificamente mencionadas acima ou abaixo sejam preferidas:

Em quaisquer das reações mencionadas aqui acima e aqui em 20 diante, grupos de proteção podem ser usados quando apropriado ou desejado, até mesmo se isto não é especificamente mencionado, para grupos funcionais protegidos que não são pretendidos para fazer parte em uma reação dada, e eles podem ser introduzidos e/ou removidos em fases apropriadas ou desejadas. Reações compreendendo o uso de grupos de proteção 25 estão por esse motivo incluídas quando possível onde quer que reações sem menção específica de proteção e/ou desproteção sejam descritas nesta especificação.

Dentro do escopo desta descrição somente um grupo facilmente removível que não seja um constituinte do particular produto final desejado 30 da fórmula I é designado um "grupo de proteção", a menos que o contexto indique de outra forma. A proteção de grupos funcionais por tais grupos de proteção, os próprios grupos de proteção, e as reações apropriadas para

sua remoção estão descritos por exemplo em trabalhos de referência padrões, tais como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London e New York 1973, em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Terceira edição, Wiley, New York 1999, em "The Peptides"; Volume 3 (editoras: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, London e New York 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4º edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Uma característica de grupos de proteção é que eles podem ser removidos facilmente (isto é, sem a ocorrência de reações secundárias não desejadas) por exemplo através de solvólises, redução, fotólise ou alternativamente sob condições fisiológicas (por exemplo através clivagem enzimática).

Todas as etapas de processo acima citadas podem ser realizadas sob condições de reação que são conhecidas de *per se*, preferivelmente aquelas especificamente mencionadas, na ausência ou, custumeiramente, na presença de solventes ou diluentes, preferivelmente solventes ou diluentes que são inertes para os reagentes usados e dissolvidos em seguida, na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou neutralização, por exemplo permutadores de íons, tais como permutadores de cátion, por exemplo na forma de H^+ , dependendo da natureza da reação e/ou dos reagentes a temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo em uma temperatura na faixa de apróximadamente -100 °C a apróximadamente 190°C, preferivelmente de apróximadamente -80°C a apróximadamente 150°C, por exemplo a partir de -80 a -60°C, à temperatura ambiente, a partir de -20 a 40 °C ou a temperatura de refluxo, sob pressão atmosférica ou em um recipiente fechado, quando apropriado sob pressão, e/ou em uma atmosfera inerte, por exemplo sob uma atmosfera de argônio ou nitrogênio.

Os solventes dos quais aqueles solventes que são adequados para qualquer reação particular podem ser selecionados incluindo aqueles especificamente mencionados ou, por exemplo, água, ésteres, tais como alquil inferior- alcanoatos inferiores, por exemplo acetato de etila, éteres, tais como éteres alifáticos, por exemplo éter de dietila, ou éteres cílicos, por exemplo tetraidrofurano ou dioxano, hidrocarbonetos aromáticos líquidos, tais como benzeno ou tolueno, álcoois, tais como metanol, etanol ou 1- ou 2-propanol, nitrilas, tais como acetonitrila, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo como cloreto de metileno ou clorofórmio, amidas de ácido, tais como dimetilformamida ou acetamida de dimetila, bases, tais como bases de trogênio heterocíclica, por exemplo piridina ou N-metilpirrolidin-2-ona, anidrido de ácido carboxílico, tais como anidridos de ácido alcanóico, por exemplo anidrido acético, hidrocarbonetos cílicos, lineares ou ramificados, tais como cicloexano, hexano ou isopentano, ou misturas destes, por exemplo soluções aquosas, a menos que de outra forma indicado na descrição dos processos. Tais misturas de solventes também podem ser usadas em elaboração, por exemplo através de cromatografia ou divisão.

Intermediários e produtos finais podem ser elaborados e/ou purificados de acordo com métodos padrões, por exemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribuição, (re-) cristallização, destilação (sob pressão normal ou reduzida), destilação a vapor e outras mais.

A invenção também refere-se àquelas formas do processo em que um composto obtenível como intermediário em qualquer fase do processo é usado como material de partida e as etapas de processo são realizadas, ou em qual um material de partida é formado sob as condições de reação ou é usado na forma de um derivado, por exemplo na forma protegida ou na forma de um sal, ou um composto obtenível pelo processo de acordo com a invenção é produzido sob as condições de processo e processos também *in situ*. No processo da presente invenção aqueles materiais de partida são de preferência usados os quais resulta em composto da fórmula I descritos como sendo preferidos. Especial preferência são dadas as condições de reação que são idênticas ou análogas àquelas mencionadas nos

Exemplos. A invenção também refere-se a novos materiais de partida e também especialmente a um composto da fórmula XII (também um material de partida) ou um composto da fórmula XIII (um material de partida com Q = hidroxila ou um derivado deste), para as fórmulas vistas acima.

5 Modalidades preferidas de acordo com a invenção:

Na modalidade preferida seguinte assim como na precedente e seguinte modalidade de mais escopos gerais, qualquer um ou mais ou todas as expressões gerais podem ser substituídas pela definições específicas mais correspondentes fornecidas acima e abaixo, desse modo produzindo

10 modalidades preferidas mais fortes da invenção.

Preferido é um composto da fórmula I, em que

R5 é C₆-C₁₄-arilaminocarbonila não-substituída ou substituída que é especialmente preferida, heterociclilaminocarbonila não-substituída ou substituída que é especialmente preferida e em que heterociclila tem 3 a 14 átomos de

15 anel, C₆-C₁₄-arilamino-sulfonila substituída ou não-substituída, heterociclilaminosulfonila não-substituída ou substituída em que heterociclila tem 3 a 14 átomos de anel, alcanossulfonila inferior não-substituída ou substituída que é especialmente preferida, C₆-C₁₄-arilsulfonila não-substituída ou substituída que é especialmente preferida, heterociclilssulfonila não-substituída ou substituída em que heterociclila tem 3 a 14 átomos de anel, ou C₆-C₁₄-arilcarbonila não-substituída ou substituída,

20 e os outros símbolos R1, R2, Y, X, R3, R4, B₁, B₂, Ro e Rm têm os significados dados na reivindicação 1,

ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) deste.

25 Também preferido é um composto da fórmula I, em que

R5 é fenilaminocarbonila em que fenila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções independentemente selecionadas de alquil inferior, halo (mais preferido), especialmente cloro; haloalquila inferior, alcóxi inferior e ciano;

30 pirazolil-aminocarbonila ou isoxazolilaminocarbonila onde pirazolila ou isoxazolila é não-substituído ou substituído por uma ou duas porções independentemente selecionadas do grupo que consiste em alquil inferior e

fenila que são não-substituído ou substituído com halo, alcóxi inferior, piperazino-alquil inferior, 4-alquilpiperazino inferior-alquil inferior e morfolino-alquil inferior;

pirazolil-aminossulfonila ou isoxazolilaminossulfonila onde cada

- 5 pirazolila ou isoxazolila é substituída ou não-substituída por uma ou duas porções independentemente selecionadas do grupo compreendendo alquil inferior e fenila que é não-substituída ou substituída com halo, alcóxi inferior, piperazino-alquil inferior, 4-alquilpiperazino inferior-alquil inferior e morfolino-alquil inferior;

10 fenil-alcanossulfonila inferior, em que fenila é não-substituída (preferido) ou substituída com uma ou mais, por exemplo até três, porções independentemente selecionadas do grupo que consiste em alquil inferior, halo (especialmente preferido), haloalquila inferior, alcóxi inferior e ciano:

fenilsulfonila em que a fenila é não-substituída ou substituída por

- 15 uma ou mais porções independentemente selecionadas do grupo que consiste em alquil inferior, halo (preferido), haloalquila inferior, alcóxi inferior e ciano;

e os outros símbolos R1, R2, X, Y, R3, R4, B₁, B₂, Ro e Rm têm os significados dados para um composto da fórmula I na reivindicação 1,

- ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) deste.

Mais preferido é um composto da fórmula I em que

R5 é 3-trifluorometil-fenilaminocarbonila, 4-fluorofenilaminocarbonila, 3 - ou 2-clorofenilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-metóxifenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-(4-metil-piperazinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(3-(4-metil-piperazinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-(morfolinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 5-terc-butil-isoxazol-3-ilaminocarbonila 3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-pirazol-5-

- | | | |
|----|---|--|
| 25 | terc-butil-1-(4-(4-metil-piperazinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila,
terc-butil-1-(3-(4-metil-piperazinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila,
terc-butil-1-(4-(morfolinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 5-terc-butil-
isoxazol-3-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-pirazol-5-
ilaminossulfonila, fenilmetsulfonila ou 2-feniletsulfonila, 2,3- | 3-
3-
5-terc-butil-
3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-pirazol-5-
2,3- |
| 30 | dimetilfenilsulfonila, 2-, 3- ou 4-metilfenilsulfonila, 2-, 3- ou 4-
metóxifenilsulfonila, 2-metil-4,5-dimetóxifenilsulfonila, 2,5-
dimetóxifenilsulfonila, 2-, 3- ou 4-trifluorometilfenilsulfonila, 2-cloro-5- | 2,3-
2,5-
2-cloro-5- |

trifluorometilfenilsulfonila, 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonila, ou especialmente 2, - 3 - ou 4-clorofenilsulfonila, 2,3 -, 2,4 -, 2,5 -, 3,5 - ou 2,6-diclorofenilsulfonila, 2-cloro-4-cianofenilsulfonila ou 4-flúor-2-clorofenilsulfonila;

5 e os outros símbolos R1, R2, X, Y, R3, R4, B₁, B₂, Ro e Rm têm os significados dados na reivindicação 1, ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) deste.

Mais preferido também é um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer parágrafo precedente nesta seção em 10 modalidades preferidas em que R₁R₂Y- considerado junto - é alquilamino inferior, di-(alquil inferior)-amino, amino-alquilamino inferior não-substituído, N-mono -, N,N-di - ou N,N,N'-tri-(alquil inferior)-amino-alquil amino inferior, alcóxi inferior- alquilamino inferior, pirrolidinil-alquilamino inferior, oxopirrolidinil-alquilamino inferior, piperidinil-alquilamino inferior, N-alquilpiperidinil inferior- alquilamino inferior, piridil- alquilamino inferior, C₃-C₆-cicloalquilamino, piperidinilamino, N-alquilpiperidinilamino inferior, pirrolidino, amino-, N-alquilamino inferior- ou N,N-dialquilamino inferior-pirrolidino, amino-, N-alquilamino inferior - ou N,N-dialquilamino piperidino inferior, pipera-zino, N-alquilpiperazino inferior, N-alcanoil piperazino inferior, N-20 alcanossulfonila piperazino inferior, morfolino, tiomorfolino ou S,S-dioxotiomorfolino;

R5 é tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4;

25 e os outros símbolos R3, R4, X, B₁, B₂, Ro e Rm têm os signifi-cados dados na reivindicação 1,
ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) deste.

Altamente preferido é um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer precedente parágrafo nesta seção em modalida-des preferidas em que

30 R1, R2 e Y são tais como definidos na reivindicação 1 ou qual-quer um dos parágrafos precedentes,

R 5 é tal como definido na reivindicação 1 ou qualquer um dos

parágrafos precedentes,

R3 é hidrogênio ou metila,

R4 é hidrogênio,

cada X representa hidrogênio,

5 B1 é N ou CRo,

B₂ é CRm,

e cada um dentre Ro e Rm, independentemente do outro, é hidrogênio, metila, flúor, cloro ou metóxi, preferivelmente cloro,

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

10 ou um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer parágrafo precedente nesta seção em modalidades preferidas em que

R1, R2 e Y são tais como definidos nas reivindicações 1 ou qualquer um dos parágrafos precedentes,

15 R 5 é tal como definido na reivindicações 1 ou qualquer um dos parágrafos precedentes;

R3 é hidrogênio ou metila,

R4 é hidrogênio,

ambos os X juntos formam oxo,

20 B₁ é N ou CRo,

B₂ é CRm,

e cada um dentre Ro e Rm, independentemente do outro, é hidrogênio, metila, flúor, cloro ou metóxi, preferivelmente cloro,

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

25 A invenção também refere-se a um composto da fórmula XII, ou um sal (especialmente farmaceuticamente aceitável) deste, em que os símbolos são tais como definidos para um composto da fórmula I (especialmente como em uma das modalidades preferidas deste como dado em qualquer um dos parágrafos precedentes da presente Seção em "Modalidades preferidas de acordo com a invenção").

A invenção também refere-se a um composto da fórmula XIII, ou um sal (especialmente farmaceuticamente aceitável) deste, em que Q é hi-

droxila ou hidroxila esterificada ou eterificada (especialmente hidroxila, alcóxi inferior ou alcóxi inferior-alcóxi inferior) e os outros símbolos são tais como definidos para um composto da fórmula I (especialmente como em uma das modalidades preferidas deste como dado em qualquer um dos parágrafos precedentes da presente Seção em "Modalidades preferidas de acordo com a invenção").

Mais preferido é um composto da fórmula I, XII ou XIII ou um sal (preferivelmente farmaceuticamente aceitável) deste, como exemplificado aqui abaixo em "Exemplos", ou seu USO como definido acima.

10 Composições farmacêuticas

A invenção também refere-se à composições farmacêuticas que compreendem um composto (de preferência novo) de fórmula I, ao seu uso no tratamento terapêutico (em um aspecto mais amplo da invenção também profilático) ou um método de tratamento de uma doença ou distúrbio que depende de inadequada atividade de proteína (especialmente Tie-2) cinase, especialmente os preferidos distúrbios ou doenças mencionados anteriormente, aos compostos para o referido uso e à preparações farmacêuticas e sua fabricação, especialmente para os referidos empregos. Mais geralmente, preparações farmacêuticas são úteis no caso de compostos da fórmula I.

Os compostos farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem estar presentes em ou usados, por exemplo, para a preparação de composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como ingrediente ativo junto ou em mistura com um ou mais veículos inorgânicos ou orgânicos, sólidos ou líquidos, farmaceuticamente aceitáveis (materiais-veículo).

A invenção também refere-se à uma composição farmacêutica que é adequada para administração a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano (ou à células ou linhagens de células derivadas de um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, por exemplo linfócitos), para o tratamento (este, em um aspecto mais amplo da invenção, também incluindo prevenção de (= profilaxia contra)) uma doença que res-

ponde à inibição de atividade de proteína (especialmente Tie-2) cinase, compreendendo uma quantidade de um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de preferência que é eficaz para a referida inibição, junto com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

5 As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aquelas para administração entérica, como nasal, retal ou oral, ou parenteral, tal como administração intramuscular ou intravenosa, a animais de sangue quente (especialmente um ser humano), que compreende uma dose eficaz do ingrediente farmacologicamente ativo, sozinho ou junto com uma
10 quantidade significante de um veículo farmaceuticamente aceitável. A dose do ingrediente ativo depende da espécie de animal de sangue quente, do peso corporal, da idade e da condição individual, dados farmacocinéticos individuais, da doença a ser tratada e do modo de administração.

A invenção também refere-se à método de tratamento para uma
15 doença que responde à inibição ou uma doença que depende da atividade inadequada de uma proteína (especialmente Tie-2) cinase; que compreende administrar uma quantidade profilaticamente ou especialmente terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente eficaz deste, especialmente a um animal de sangue quente, por exemplo um
20 ser humano que, por causa de um das doenças mencionadas, requer tal tratamento.

A dose de um composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste a ser administrado à animais de sangue quente, por exemplo os seres humanos de aprroximadamente 70 kg de peso corporal, de
25 preferência é de aprroximadamente 3 mg a aprroximadamente 10 g, mais preferivelmente de aprroximadamente 10 mg para aprroximadamente 1,5 g, mais preferivelmente de aprroximadamente 100 mg a aprroximadamente 1000 mg /pessoa /dia, dividido de preferência em doses únicas de 1 a 3 que podem, por exemplo, ser da mesma medida. Geralmente, crianças recebem a meta-
30 de da dose de adulto.

As composições farmacêuticas compreendem de aprroximadamente 1% a aprroximadamente 95%, de preferência de aprroximadamente

20% para apróximadamente 90%, do ingrediente ativo. Composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser, por exemplo, em forma de dosagem unitária, tal como na forma de ampolas, frascos, supositórios, drágeas, comprimidos ou cápsulas.

5 As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas de uma maneira conhecida de *per se*, por exemplo por meio de processos de dissolução, liofilização, misturação, granulação ou confecção convencionais.

Soluções do ingrediente ativo, e também suspensões, e especialmente suspensões ou soluções isotônicas aquosas, são de preferência usadas, sendo possível, por exemplo no caso de composições liofilizadas que compreendem o ingrediente ativo sozinho ou junto com um veículo, por exemplo manitol, para tais soluções ou suspensões serem produzidas antes do uso. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem 10 compreender excipientes, por exemplo agentes conservantes, estabilizantes, umectação e/ou emulsificação, solubilizantes, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões, e são preparados de uma maneira de *per se*, por exemplo por meio de processos de liofilização ou dissolução convencionais. As referidas soluções ou suspensões podem compreender substâncias de viscosidade aumentada, tal como carbóximetilcelulose sódica, 15 carbóximetilcelulose, dextrana, polivinilpirrolidona ou gelatina.

Suspensões em óleo compreendem como o componente de óleo vegetal, óleos semi-sintéticos ou sintéticos habitual para finalidades de injeção. Nesse sentido pode ser mencionado ésteres de ácido graxo especialmente líquidos como tal contendo como o componente ácido um ácido graxo de cadeia longa tendo de 8 a 22, especialmente de 12 a 22, átomos de carbono, por exemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido beênico ou ácidos não saturados correspondendo, por exemplo ácido oléico, ácido eláidico, ácido erúcico, ácido brasídico ou ácido linoléico, se desejado com a adição de antióxidantes, por exemplo vitamina E, β-caroteno ou 3,5-diterc-butil-4-hidróxitolueno. O componente de álcool

destes ésteres de ácido graxo tem um máximo de 6 átomos de carbono e são um mono- ou polihidróxi, por exemplo um mono-, di- ou trihidróxi, álcool, por exemplo metanol, etanol, propanol, butanol ou pentanol ou os isômeros destes, mas especialmente glicol e glicerol. Os seguintes exemplos de ésteres de ácido graxo são por conseguinte mencionados: oleato de etila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, "Labrafil M 2375" (trioleato de glicerol de polioxietíleno, Gattefossé, Paris), "Miglyol 812" (triglicerídeo de ácidos graxo saturados com uma cadeia longa de C8 a C12, Hüls AG, Germany), mas especialmente óleos vegetais, tais como óleo de caroço de algodão, óleo de amêndoas, azeite de oliva, óleo de rícino, óleo de gergelim, óleo de soja e óleo de amendoim.

As composições para injeção ou infusão são preparadas de modo habitual sob condições estéreis; o mesmo se aplica também à introdução das composições em ampolas ou frascos e selagem dos recipientes.

As composições farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas por combinação do ingrediente ativo com veículos sólidos, se desejado granulação de uma mistura resultante, e processamento da mistura, se desejado ou necessário, após a adição de excipientes adequados, em comprimidos, cápsulas ou drágeas coloridas. Também é possível para elas serem incorporadas em veículos plásticos que permitem os ingredientes ativos difundirem-se ou serem liberados em quantidades medidas.

Veículos adequados são especialmente cargas, como açúcares, por exemplo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfato de cálcio, por exemplo fosfato de tricálcio ou fosfato de hidrogênio de cálcio, e aglutinantes, tais como pastas de amido usando-se por exemplo milho, trigo, arroz ou amido de batata por exemplo, gelatina, tragacanto, metilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, carbóximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona, e/ou, se desejado, desintegrantes, tais como os amidos acima mencionados, e/ou amido de carbóxi-metila, polivinilpirrolidona reticulada, ágar, ácido algínico ou um sal destes, tais como alginato de sódio. Excipientes são especialmente condicionadores de fluxo e lubrificantes, por exemplo ácido silícico, talco, sais ou ácido esteárico destes, tais como

esteároto de cálcio ou magnésio, e/ou polietileno glicol. Drágeas coloridas são fornecidas com revestimentos entéricos opcionalmente adequados, nesse ponto sendo usado, entre outros, soluções de açúcar concentradas que podem compreender goma arábica de goma, talco, polivinilpirrolidona, 5 polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de revestimento em solventes orgânicos adequados, ou, para a preparação de revestimentos entérico, soluções de preparações de celulose adequadas, tais como ftalato de etilcelulose ou ftalato de hidróxipropilmetylcelulose. Cápsulas são cápsulas de enchimento seco produzidas de gelatina e cápsulas lacradas macias 10 produzidas de gelatina e um plasticizante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de enchimento seco podem compreender o ingrediente ativo na forma de grânulos, por exemplo com carga, tal como lactose, aglutinantes, tais como amidos, e/ou deslizantes, tais como talco ou esteároto de magnésio, e se desejado com estabilizantes. Em cápsulas macias o ingrediente 15 ativo de preferência é dissolvido ou suspenso em excipientes de óleo adequados, tais como óleos graxos, óleo de parafina ou polietileno glicóis líquidos, sendo possível também para estabilizadores e/ou agentes antibacterianos serem adicionados. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados à comprimidos ou revestimento de drágeas ou invólucros de cápsula, por exemplo para propósito de identificação de doses diferentes indicadas de 20 ingrediente ativo.

Um composto da fórmula I também pode ser usado com vantagem em combinação com outros agentes proliferativos. Tais agentes proliferativos incluem, mas não estão limitados a inibidores de aromatase; anties-trogênios; inibidores de topoisomerase I; inibidores de topoisomerase II; agentes ativos de microtúbulo; agentes de alquilação; inibidores de desacetila-se de histona; compostos que induzem processos de diferenciação celular; inibidores de ciclooxigenase; inibidores de MMP; inibidores de mTOR; anti-metabólicos antineoplásicos; compostos de platina; compostos alvejando / 25 diminuindo uma atividade de proteína ou lipídeo cinase e também compostos antiangiogênicos; compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de uma proteína ou fosfatase de lipídeo; agonistas de gonadotrelina;

antiandrogênios; inibidores de aminopeptidase de metionina; bisfosfonatos; modificações de resposta biológicas; anticorpos proliferativos; inibidores de heparanase; inibidores de isoformas oncogênicas de Ras; inibidores de telomerase; inibidores de proteassoma; agentes usados no tratamento de malignidades hematológicas; compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3; inibidores de Hsp90; e temozolomida (TEMODAL®).

A expressão "inibidor de aromatase" tal como usado aqui refere-se a um composto que inibe a produção de estrogênio, isto é a conversão dos substratos de testosterona e androstenodiona para estrona e estradiol, respectivamente. A expressão inclui, mas não está limitada a esteróide, especialmente atamestano, exemestano e fomestano e, em particular, não-esteróides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol e letrozol. Exemestano pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada AROMASIN. Fomestano pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada LENTARON. Fadrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada AFEMA. Anastrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada ARIMIDEX. Letrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada FEMARA ou FEMAR. Aminoglutetimida pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada ORIME-TEN. Uma combinação da invenção compreendendo um agente quimioterapêutico que é um inibidor de aromatase é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos com relação aos receptores de hormônio, por exemplo tumores de mama.

O termo "antiestrogênio" tal como usado aqui refere-se a um composto que antagoniza o efeito de estrogênios ao nível de receptor de estrogênio. O termo inclui, mas não está limitado a, para tamoxifeno, fulvestranto, raloxifeno e cloridrato de raloxifeno. Tamoxifeno pode ser administra-

do, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada NOLVADEX. Cloridrato de raloxifeno pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada EVISTA.

5 Fulvestranto pode ser formulado como descrito em US 4.659.516 ou pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada FASLODEX. Uma combinação da invenção compreendendo um agente quimioterapêutico que é um antiestrogênio é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos
10 com relação aos receptores de estrogênio, por exemplo tumores de mama.

O termo "antiandrogênio" tal como usado aqui refere-se a qualquer substância que é capaz de inibir os efeitos biológicos de hormônios androgênicos e inclui, mas não está limitado a, bicalutamida (CASODEX), que pode ser formulado, por exemplo como descrito em US 4.636.505.

15 A expressão "agonista de gonadorelina" tal como usado aqui inclui, mas não está limitado a, a abarelix, goserelina e acetato de goserelina. Goserelina está descrito em US 4.100.274 e pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada ZOLADEX. Abarelix pode ser formulado, por exemplo como descrito em US 5.843.901.
20

A expressão "inibidor de topoisomerase I" tal como usada aqui inclui, mas não está limitada a, topotecana, gimatecana, irinotecana, campotecina e seus análogos, 9-nitrocamptotecina e o conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (composto A1 em WO99 / 17804). Irinotecana pode ser administrada, por exemplo na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada CAMPTOSAR. Topotecana pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada HYCAMTIN.
25

A expressão "inibidor de topoisomerase II" tal como usada aqui inclui, mas não está limitada às antraciclinas tais como doxorrubicina (incluindo formulação lipossômica, por exemplo CAELYX), daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina e nemorrubicina, as antraquinonas mitoxantrona e loso-

xantrona, e as podofilotóxinas etoposídeo e teniposídeo. Etoposídeo pode ser administrado, por exemplo na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada ETOPOPHOS. Teniposídeo pode ser administrado, por exemplo na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada VM 26-BRISTOL. Doxorrubicina pode ser administrada, por exemplo na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada ADRIBLASTIN ou ADRIAMYCIN. Epirrubicina pode ser administrada, por exemplo na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada FARMORUBICIN. Idarrubicina pode ser administrada, por exemplo na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada ZAVEDOS. Mitoxantrona pode ser administrada, por exemplo na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada NO-VANTRON.

A expressão "agente ativo de microtúbulo" refere-se a agentes de estabilização de microtúbulos e desestabilização de microtúbulos e inibidores de polimerização de microtubulina incluindo, mas não limitados a taxanos, por exemplo paclitaxel e docetaxel, alcalóides de vinca, por exemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, e vinorelbina, discodermolidas, coquicina e epotilonas e derivados destas, por exemplo epotilona B ou um derivado desta. Paclitaxel pode ser administrado por exemplo na forma como ele é comercializado, por exemplo TAXOL. Docetaxel pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada TAXOTERE. Sulfato de vinblastina pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada VINBLASTIN R.P.. Sulfato de vincristina pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada FARMISTIN. Discodermolida pode ser obtida, por exemplo, como descrito em US 5.010.099. Também incluídos estão derivados de Epotilona que estão descritos em WO 98/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 e WO 00/31247. Especialmente preferidas são Epotilona A e/ou B.

A expressão "agente de alquilação" tal como usada aqui inclui, mas não está limitada a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalana ou nitrosouréia (BCNU ou Gliadel). Ciclofosfamida pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada CYCLOSTIN. Ifosfamida pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada HOLOXAN.

A expressão "inibidores de histona desacetilase" ou "inibidores de HDAC" refere-se a compostos que inibem a histona desacetilase e que possuem atividade antipreliferativa. Esta inclui compostos descritos em WO 10 02/22577, especialmente N-hidróxi-3-[4-[(2-hidroxetil)[2-(1H-indol-3-il)etila]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidróxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etila]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida e sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Ela também especialmente inclui ácido hidroxâmico de suberoinilida (SAHA).

15 A expressão "antimetabólito antineoplásico" inclui, mas não está limitada a, 5-fluorouracila ou 5-FU, capecitabina, gencitabina, agentes de desmetilação de DNA, tais como 5-azacitidina e decitabina, metotrexato e edatrexato. Capecitabina pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada XELODA. 20 Gencitabina pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada GEMZAR. Também incluído está anticorpo monoclonal trastuzumab que pode ser administrado, por exemplo na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada HERCEPTIN.

25 A expressão "composto de platina" tal como usada aqui inclui, mas não está limitada a, carboplatina, cis-platina, cisplatina e oxaliplatina. Carboplatina pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada CARBOPLAT. Oxaliplatina pode ser administrada, por exemplo, na forma como ela é comercializada, por exemplo sob a marca registrada ELOXATIN.

A expressão "compostos alvejando / diminuindo uma atividade de proteína ou lipídeo cinase e outros compostos antiangiogênicos" tal como

usada aqui inclui, mas não está limitada a: inibidores de proteína tirosina cinase e/ou serina e/ou treonina cinase ou inibidores de lipídeo cinase, por exemplo:

- a) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade dos receptores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de PDGFR, especialmente compostos que inibem o receptor de PDGF, por exemplo um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo imatinib, SU101, SU6668, e GFB-111;
- 5 b) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade dos receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR);
- c) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade do receptor 1 do fator de crescimento do tipo insulina (IGF-1R), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de IGF-IR, especialmente 15 compostos que inibem o receptor de IGF-1R, tais como aqueles compostos descritos em WO 02/092599;
- d) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade da família de tirosina cinase receptora de Trk;
- 20 e) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade da família de tirosina cinase receptora de Axl;
- f) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade do receptor c-Met;
- g) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade das 25 tirosina cinases receptoras de c-Kit –(parte da família de PDGFR), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de tirosina cinase receptora de c-Kit, especialmente compostos que inibem o receptor de c-Kit, por exemplo imatinib;
- h) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade de membros da família de c-Abl e seus produtos de fusão de genes (por exemplo BCR-Abl cinase), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem 30 a atividade de membros da família de c-Abl e seus produtos de fusão de genes, por exemplo um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo

imatrinib; PD180970; AG957; NSC 680410; ou PD173955 de ParkeDavis;

i) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade de membros da proteína cinase C (PKC) e família de Raf de serina / treonina cinases, membros de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK e membros da família de

5 Ras/MAPK, ou família de PI(3) cinase, ou da família de cinase relacionada com PI(3)-cinase, e/ou membros da família de cinase dependente de ciclina (CDK) e são especialmente aqueles derivados de estaurosporina descritos em US 5.093.330, por exemplo midostaurina; exemplos de outros compostos incluem por exemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 e RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compostos de isoquinolina tais como aqueles descritos em WO 00/09495; FTIs; PD184352 ou QAN697 (um inibidor de P13K);

j) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade de uma proteína-tirosina cinase, tais como mesilato de imatinib (GLI-

15 VEC/GLEEVEC) ou tifostina. Um tifostina é de preferência um composto de baixo peso molecular ($M_r < 1500$), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, especialmente um composto selecionada da classe de benzilideno malonitrila ou a classe de S-arylbenzenomalonirilo ou bissubstrato quinolina de compostos, mais especialmente qualquer composto selecionado do grupo que consiste em Tifostina A23/RG-50810; AG 99; Tifostina AG 213; Tifostina AG 1748; Tifostina AG 490; Tifostina B44; (+) enantiômero de Tifostina B44; Tifostina AG 555; AG 494; Tifostina AG 556, AG957 e adafostina (éster de adamantila de ácido 4-{{(2,5-diidróxifenil)metil]amino}-benzóico; NSC 680410, adafostina);

20 25 k) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade da família de fatores de crescimento epidérmico de tirosina cinases receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ou heterodímeros), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de receptores do fator de crescimento epidérmico são especialmente compostos, 30 proteínas ou anticorpos que inibem membros da família de tirosina cinase receptora de EGF, por exemplo receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 e ErbB4 ou ligação a EGF ou ligantes relacionados com EGF, e são em particular aque-

les compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais genericamente e especificamente descritos em WO 97/02266, por exemplo o composto de ex. 39, ou em EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5.747.498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 5 97/49688, WO 97/38983 e, especialmente, WO 96/30347 (por exemplo composto conhecido como CP 358774), WO 96/33980 (por exemplo ZD 1839) e WO 95/03283 (por exemplo composto ZM105180); por exemplo trastuzumab (HerpetinR), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ou E7.6.3, e derivados 10 de 7H-pirrol-[2,3-d]pirimidina que estão descritos em WO 03/013541; e

I) compostos alvejando, diminuindo ou inibindo a atividade dos receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), tais como PTK-787 ou Avastin.

Outros compostos antiangiogênicos incluem compostos que têm 15 outro mecanismo para a sua atividade, por exemplo não relacionado à inibição de proteína ou lipídeo cinase por exemplo talidomida (THALOMID) e TNP-470 ou RAD001.

Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de uma proteína ou lipídeo fosfatase são por exemplo inibidores de fosfatase 1, 20 fosfatase 2A, PTEN ou CDC25, por exemplo ácido ocadáico ou um derivado deste.

Compostos que induzem processos de diferenciação celular são por exemplo ácido retinóico, α -, γ - ou δ -tocoferol ou α -, γ - ou δ -tocotrienol.

A expressão "inibidor de ciclooxigenase" tal como usada aqui 25 inclui, mas não está limitada a, por exemplo Inibidores de Cox-2, ácido 2- arilaminofenilacético substituído por 5-alquila e derivados, tais como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib ou um ácido 5- alquil-2-arylaminofenilacético, por exemplo ácido acético de 5-metil-2-(2'- cloro-6'-fluoroanilino)fenila, lumiracoxib.

30 A expressão "inibidores de mTOR" refere-se a compostos que inibem o alvo mamífero de rapamicina (mTOR) e que possuem atividade antiproliferativa tais como sirolimo (Rapamune \circledR), everolimo (Certican $^{\text{TM}}$),

CCI-779 e ABT578.

O termo "bisfosfonatos" tal como usado aqui inclui, mas não está limitado a, ácido etridônico, clodrônico, tiludrônico, pamidrônico, alendrônico, ibandrônico, risedrônico e zoledrônico. "Ácido etridrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada DIDRONE. "Ácido clodrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada BONEFOS. "Ácido tiludrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada SKELID. "Ácido pamidrônico" pode ser administrado, por exemplo na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada AREDIA®. "Ácido alendrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada FOSAMAX. "Ácido ibandrônico" pode ser administrado, por exemplo na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada BONDRA-NAT. "Ácido risedrônico" pode ser administrado, por exemplo na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada ACTONEL. "Ácido zoledrônico" pode ser administrado, por exemplo na forma como ele é comercializado, por exemplo sob a marca registrada ZOMETA.

A expressão "inibidor de heparanase" tal como usada aqui refere-se à compostos que alvejam, diminuem ou inibem degradação de sulfato de heparina. O termo inclui, mas não está limitado a, PI 88.

A expressão "modificador de resposta biológica" tal como usada aqui refere-se a uma linfocina ou interferons, por exemplo interferon γ .

A expressão "inibidor de isoformas oncogênicas de Ras", por exemplo H-Ras, K-Ras, ou N-Ras, tal como usada aqui refere-se à compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade oncogênica de Ras por exemplo um "inibidor de farnesil transferase", por exemplo L-744832, DK8G557 ou R115777 (Zarnestra).

A expressão "inibidor de telomerase" tal como usada aqui refere-se à compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de telomerase. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de telomera-

se são especialmente compostos que inibem o receptor de telomerase, por exemplo telomestatina.

A expressão "inibidor de metionina aminopeptidase" tal como usada aqui refere-se à compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de metionina aminopeptidase. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de metionina aminopeptidase são por exemplo bengamida ou um derivado desta.

A expressão "inibidor de proteossoma" tal como usada aqui refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do proteossoma. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do proteossoma incluem por exemplo PS-341 e MLN 341.

A expressão "inibidor de metaloproteinase matriz" ou ("inibidor de MMP") tal como usada aqui inclui, mas não está limitada a, inibidores peptidomiméticos e não peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por exemplo inibidor peptidomimético de hidroxamato batimastate e seu análogo oralmente biodisponível marimastate (BB-2516), prinomastate (AG3340), metastate (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B ou AAJ996.

A expressão "agentes usados no tratamento de malignidades hematológicas" tal como usada aqui inclui, mas não está limitada a, inibidores de tirosina cinase do tipo FMS por exemplo compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3; interferon, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) e bissulfano; e inibidores de ALK por exemplo compostos que alvejam, diminuem ou inibem linfoma anaplásico cinase.

A expressão "compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3" são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem Flt-3, por exemplo PKC412, midostaurina, um derivado de estaurosporina, SU11248 e MLN518.

A expressão "inibidores de HSP90" tal como usada aqui inclui, mas não está limitada a, compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de ATPase intrínseca de HSP90; degradando, alvejando, diminuindo ou inibindo as proteínas clientes de HSP90 através da série de reações de

proteossoma de ubiquitina. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de ATPase intrínseca de HSP90 são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem a atividade de ATPase de HSP90 por exemplo, 17-alilamino,17-desmetóxi-geldanamicina (17AAG), um derivado de geldanamicina; outros compostos relacionados com geldanamicina; radical e inibidores de HDAC.

A expressão "anticorpos antiproliferativos" tal como usada aqui inclui, mas não está limitada a, a trastuzumab (Herceptin®), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva®), bevacizumab (Avastin®), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) e Anticorpo de 2C4. Por anticorpos é pretendido por exemplo anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos formados de pelo menos 2 anticorpos intactos, e fragmentos de anticorpos contanto que eles exibam a atividade biológica desejada.

Para o tratamento de leucemia mielóide aguda (AML), compostos de fórmula I podem ser usados em combinação com terapias padrões para leucemia, especialmente em combinação com terapias usadas para o tratamento de AML. Em particular, compostos de fórmula I podem ser administrados em combinação com por exemplo inibidores de farnesil transferase e/ou outros fármacos úteis para o tratamento de AML, tais como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposídeo, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatina e PKC412.

A estrutura dos agentes ativos identificados por números de código, nomes genéricos ou comerciais pode ser retirada da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou de bancos de dados, por exemplo o Internacional de Patentes (por exemplo Publicações Mundiais do IMS).

Os compostos acima mencionados, que podem ser usados em combinação com um composto da fórmula I, podem ser preparados e administrados conforme descrito na técnica tal como nos documentos citados acima.

Um composto da fórmula I também pode ser usado para auxiliar em combinação com processos terapêuticos conhecidos, por exemplo, a administração de hormônios ou especialmente radiação.

Um composto de fórmula I pode em particular ser usado como um radiosensibilizador, especialmente para o tratamento de tumores que apresentam fraca sensibilidade à radioterapia.

Por "combinação", neste contexto é pretendido ou uma combinação fixa em uma forma unitária de dosagem, ou um *kit* de partes para a administração combinada onde um composto da fórmula I e um parceiro de combinação podem ser administrados independentemente ao mesmo tempo ou separadamente em intervalos de tempo que especialmente permitam que os parceiros da combinação apresentem um efeito cooperativo, por exemplo sinérgico, ou fazendo uso de horários de administração representando qualquer combinação destes.

EXEMPLOS:

Os exemplos seguintes servem para ilustrar a invenção sem limitar o escopo desta:

15 *Abreviações*

Ac acetila

aq. aquoso

Boc terc-butóxicarbonila

Salmoura solução de cloreto de sódio saturada

20 marca registrada de Celite Corp. para auxiliar de filtragem com base em diatomito

concentrado

diclorometano

azodicarbóxilato de dietila

25 N,N-dimetilformamida

dimetilsulfóxido

cloreto de 4-(4,6-dimetóxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio

cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

espectrometria de massa por eletrovaporização

30 etila

acetato de etila

hora(s)

- 1-hidróxi-7-azabenzotriazol
cromatografia líquida de alta pressão
auxiliar de filtragem com base em terra diatomácea
isopropila
- 5 hidreto de alumínio de lítio
metila
minuto(s)
mililitro(s)
- Espectrometria de Massa
- 10 metóxilato de sódio
ressonância magnética nuclear
fenila
temperatura ambiente
tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilamônio
- 15 ácido trifluoroacético
tetraidrofurano
trimetilsilila
= EDC
solução de Anidrido Propilfosfônico em DMF
- 20 Síntese

A cromatografia instantânea é executada usando-se sílica-gel (Merck; 40 - 63 µm). Para a cromatografia em camada fina, placas de sílica-gel pré-revestidas (Merck 60 F254; Merck KgaA, Darmstadt, Alemanha) são usadas. Medições de ^1NMR são executadas em um espectrômetro Varian Gemini 400 ou Varian Gemini 300 usando tetrametilsilano como padrão interno. Os desvios químicos (δ) são expressos em ppm a jusante de tetrametilsilano. Os espectros de massa por eletrovaporização são obtidos com um Fisons Instruments VG Platform II. Solventes e produtos químicos comercialmente disponíveis são usados para as sínteses.

30 Condição A de HPLC

Coluna: Nucleosil 100-3 C18, 70 x 4,0 mm.

Taxa de fluxo: 1,0 ml/minuto

Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrila (0,1/100,v/v)

Gradiente: gradiente linear de 20% de B a 100% de B em 7 minutos

Detecção: UV a 215 nm

Condição B de HPLC

5 Coluna: Speed ROD RP18e, 50 x 4,6 mm.

Taxa de fluxo: 2,0 ml/minuto

Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrila (0,1/100,v/v)

Gradiente: gradiente linear de 0% de B a 100% de B em 2 minutos e em seguida 100% de B em 2 minutos

10 Detecção: UV a 215 nm

Condição C de HPLC

Coluna: ODS-AQ pacote YMC, 50 x 4,6 mm.

Taxa de fluxo: 2,5 ml/minuto

Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrila (0,1/100,v/v)

15 Gradiente: gradiente linear de 10% de B a 80% de B em 6 minutos e em seguida 80% de B em 2 minutos

Detecção: UV a 215 nm

Condição D de HPLC

Coluna: ODS-AQ pacote YMC, 50 x 4,6 mm.

20 Taxa de fluxo: 3,0 ml/minuto

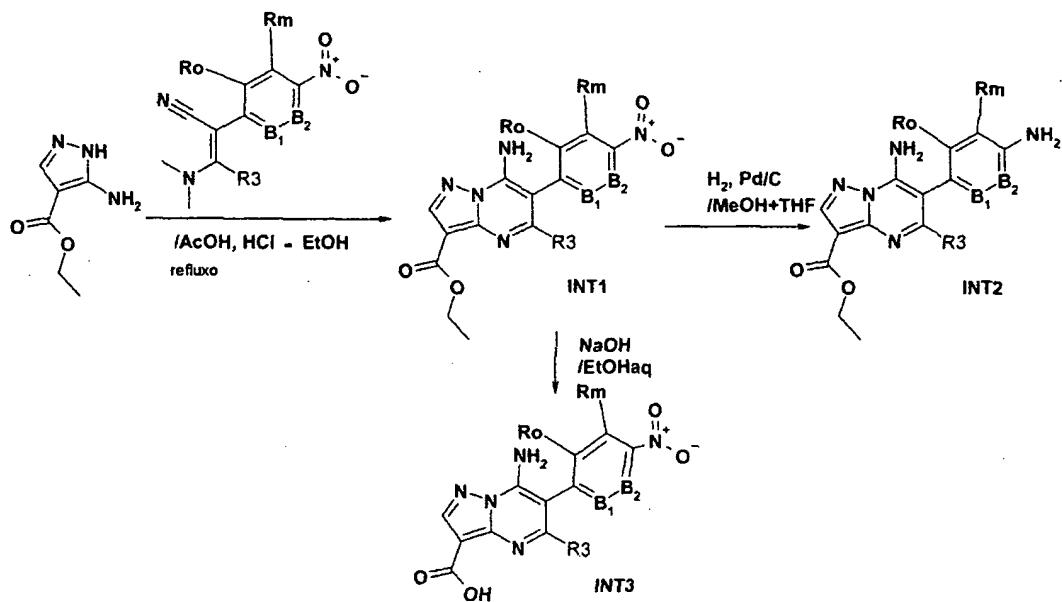
Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrila (0,1/100,v/v)

Gradiente: gradiente linear de 10% de B a 80% de B em 5 minutos e em seguida 80% de B em 1,5 minutos

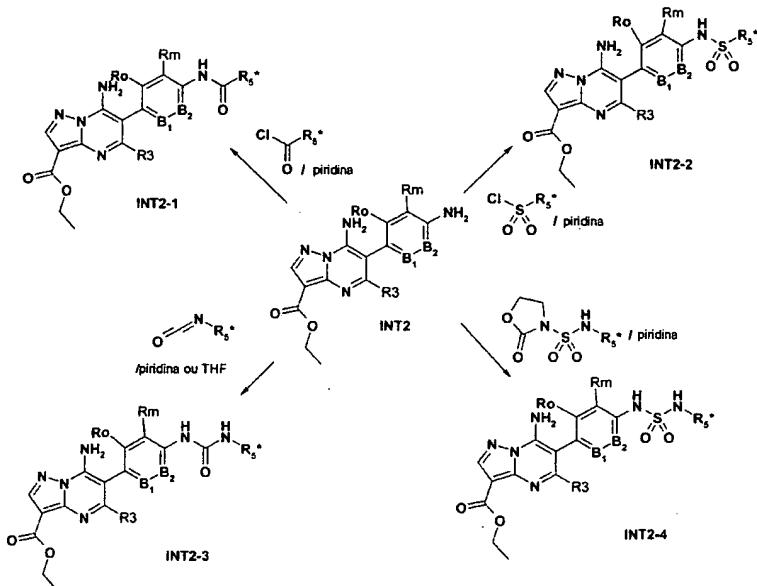
Detecção: UV a 215 nm

25 As condições A, B, C e D de HPLC podem ser identificadas pelos prefixos subscritos dos valores de T_{Ret} determinados nos exemplos. Por exemplo, B em $Bt_{Ret} =....$ minutos quer dizer condição B no caso de HPLC.

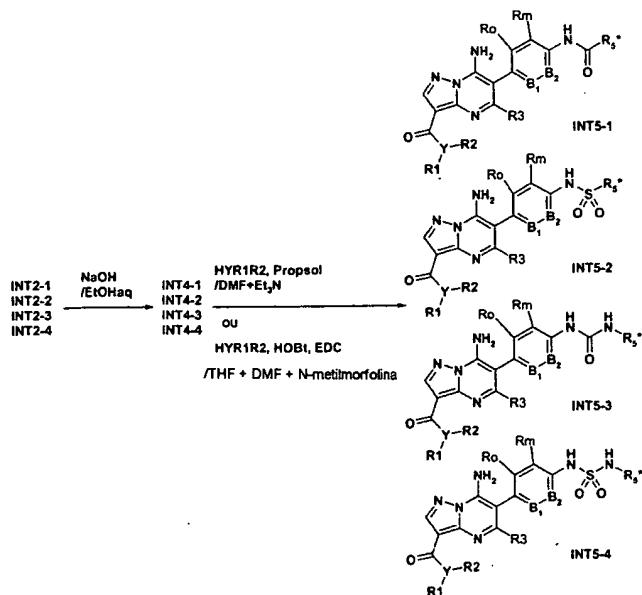
Esquema geral 1:



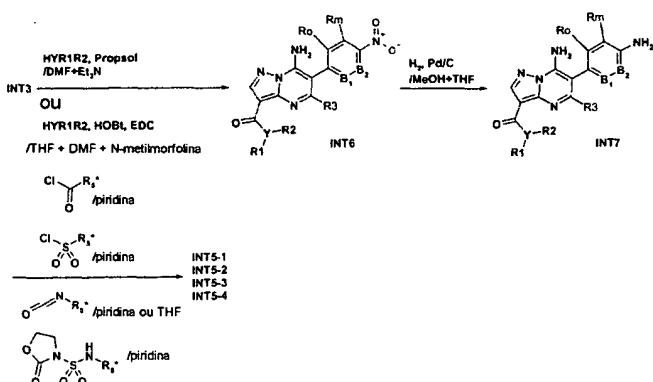
Esquema geral 2:



Esquema geral 3:



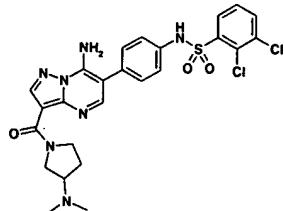
Esquema geral 4:



5 Os intermediários INT6, INT7 podem ser obtidos como uma mistura racêmica quando amina racêmica ou quiral for usada, ou a resolução óptica de INT6 e INT7 usando um ácido quiral adequado (tal como ácido tartárico etc.) pode fornecer os correspondentes INT6 e INT7 enantioméricos puros. E os produtos finais INT5-1, INT5-2, INT5-3 e INT5-4 podem ser
 10 separados nos enantiômeros puros através de técnicas comuns como cromatografia quiral.

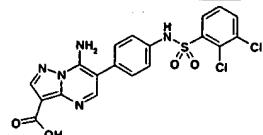
R1, R2, Ro, Rm, B₁, B₂ e Y (que é mais preferivelmente N) são de preferência como descritos na fórmula I e mais preferivelmente como descritos nos exemplos, R₅* é uma porção que complementa a fórmula dada nos esquemas de reação para produzir uma correspondente porção R₅ em um composto da fórmula I, especialmente como descrito nos exemplos.
 15

Exemplo 1 N-{4-[7-amino-3-(3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-fenil}-2,3-dicloro-benzenossulfonamida



Uma mistura de ácido 7-amino-6-[4-(2,3-dicloro-benzenossulfonamino)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (100 mg, 0,21 mmol), 3-(dimetilamino)-pirrolidina (48 mg, 0,42 mmol), EDC (61 mg, 0,32 mmol) e HOAt (44 mg, 0,32 mmol) em DMF (1,1 mL), Et₃N (0,29 mL, 2,1 mmols) é agitada durante 20 horas à temperatura ambiente e durante 2 horas a 40 °C. EtOAc é adicionado e a camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre MgSO₄ e evaporada a vácuo. A cromatografia instantânea em sílica-gel do resíduo produziu o composto do título como cristal incolor; ES-MS: M⁺ = 576,8; HPLC: At_{Ret} = 2,94 minutos.

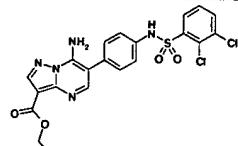
Intermediário 1.1 ácido 7-amino-6-[4-(2,3-dicloro-benzenossulfonilamino)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



15

Uma mistura de éster de etila de ácido 7-amino-6-[4-(2,3-diclorobenzenossulfonilamino)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (1,03 g, 2,03 mmols) e NaOH (2g) em EtOH (20 mL) e H₂O (5 mL) é refluxada durante 2 horas. A mistura resultante é vertida em uma mistura de gelo e água, e depois de neutralizada por AcOH, o produto é isolado através de filtragem e lavado com água, e seco sob pressão reduzida para produzir o composto do título como cristal incolor; ES-MS: M = 478,0; HPLC: At_{Ret} = 3,26 min.

Intermediário 1.2 éster de etila de ácido 7-amino-6-[4-(2,3-dicloro-benzenossulfonilamino)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



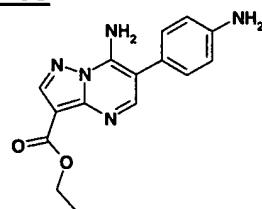
25

Uma mistura de éster de etila de ácido 7-amino-6-(4-amino-

fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (1,46 g, 4,37 mmols) e cloreto 2,3-diclorobenzenossulfonila (1,29 g, 5,24 mmols) em piridina (20 mL) é agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante é vertida em uma mistura de gelo e água, e o produto é isolado através de filtragem e

5 lavado com água, e seco sob pressão reduzida para produzir o composto do título como pó amarelo; ES-MS: $M+H = 507,8$; HPLC: $t_{R\text{et}} = 3,79$ min.

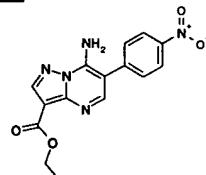
Intermediário 1.3 éster de etila de ácido 7-amino-6-(4-amino-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



10 Uma mistura de éster de etila de ácido 7-amino-6-(4-nitro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (2,0 g, 5,5 mmols) e Pd/C a 5% (0,1 g) em EtOH (200 mL) e THF (100 mL) é agitada sob uma atmosfera de H₂ (0,1 Mpa) (1 bar). Depois de 24 horas, a mistura reacional é filtrada através de Celite e cuidadosamente lavada com THF. A concentração a vácuo produziu

15 o composto do título como cristal incolor; ES-MS: $M+H = 298,1$; HPLC: $t_{R\text{et}} = 1,28$ min.

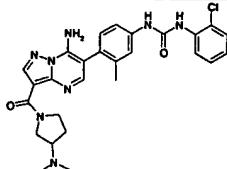
Intermediário 1.4 éster de etila de ácido 7-amino-6-(4-nitro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



20 Uma mistura de 3-dimetilamino-2-(4-nitro-fenil)-acrilonitrila (3,0 g, 13,8 mmols) (vide por exemplo Bulletin des Societes Chimiques Belges 1994, 103(12), 697-703) e éster de etila de ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (2,14 g, 13,8 mmols) em AcOH (25 mL) e solução de EtOH de HCl a 1,25M (25 ml) é refluxada durante 14 horas. A mistura resultante é

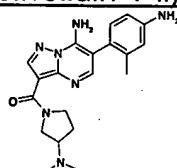
25 concentrada a vácuo, e o produto é isolado através de filtragem e lavado com CH₃CN, e seco sob pressão reduzida para produzir o composto do título como cristal incolor; ES-MS: $M+H = 328,0$; HPLC: $t_{R\text{et}} = 2,98$ minutos.

Exemplo 2 1-{4-[7-amino-3-(3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-3-metil-fenil}-3-(2-cloro-fenil)-uréia



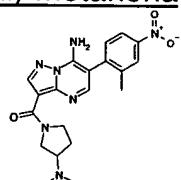
Uma mistura de [7-amino-6-(4-amino-2-metil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-(3-dimetila-amino-pirrolidin-1-il)-metanona (80 mg, 0,21 mmol) e 2-clorofenilisocianato (42 mg, 0,27 mmol) em piridina (1,1 mL) é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. EtOAc é adicionado e a camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$ e evaporada a vácuo. A cromatografia instantânea em sílica-gel do resíduo produziu o composto do título como cristal incolor; ES-MS: $M+ = 533,0$; HPLC: $t_{R\text{et}} = 3,06$ min.

Intermediário 2.1 [7-amino-6-(4-amino-2-metil-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-metanona



Uma mistura de [7-amino-6-(2-metil-4-nitro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-metanona (3,5 g, 8,55 mmols) e Pd/C a 10% (350 mg) em MeOH (200 mL) é agitada sob uma atmosfera de H₂ (0,1 Mpa) (1 bar). Depois de 3 horas, a mistura reacional é filtrada através de Celite e cuidadosamente lavada com MeOH e THF. A concentração a vácuo produziu o composto do título como pó incolor; ES-MS: $M+H = 380,1$; HPLC: $t_{R\text{et}} = 0,90$ min.

Intermediário 2.2 [7-amino-6-(2-metil-4-nitro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-metanona



Uma mistura de ácido 7-amino-6-(2-metil-4-nitro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (200 mg, 0,63 mmol), 3-(dimetilamino)-

pirrolidina (110 mg, 0,96 mmol), uma quantidade catalítica de DMAP e Propsol (0,74 mL, 2,52 mmols) em DMF (4 mL), Et₃N (4 mL) é agitada durante 17 horas à temperatura ambiente. EtOAc é adicionado e a camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre MgSO₄ e evaporada a vácuo. A cromatografia instantânea em sílica-gel do resíduo produziu o composto do título como pó incolor; ES-MS: M+H = 410,1; HPLC: $t_{\text{R}} = 1,67$ min.

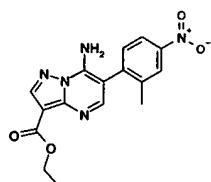
5 Intermediário 2.3 ácido 7-amino-6-(2-metil-4-nitro-fenil)-pirazol[1,5-alpirimidina-3-carboxílico



MW: 313.2749

10 Uma mistura de Intermediário 2.4 (4,0 g, 11,7 mmols) em EtOH (36 mL) e NaOH a 4M aquoso (15 mL) é refluxada durante 6,5 horas. A mistura resultante é vertida em uma mistura de gelo e água, e depois de neutralizada por AcOH, o produto é isolado através de filtragem e lavado com água, e seco sob pressão reduzida para produzir o Intermediário 2.3 como cristal branco; ES-MS: M = 313,1; HPLC: $t_{\text{R}} = 2,23$ minutos.

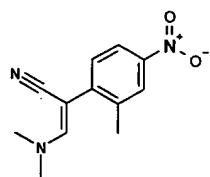
Intermediário 2.4



Uma mistura de 3-dimetilamino-2-(3-metil-4-nitro-fenil)-acrilonitrila (1,2 g, 5,19 mmols) (vide por exemplo Bulletin des Societes Chimiques Belges 1994, 103(12), 697-703) e éster de etila de ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (810 mg, 5,19 mmols) em AcOH (15 mL) e solução de EtOH de HCl a 1,25M (15 ml) é refluxada durante 5,5 horas. A mistura resultante é concentrada a vácuo, e o produto é isolado através de filtragem e lavado com CH₃CN, e seco sob pressão reduzida para produzir o Intermediário 2.4

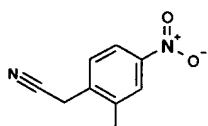
20 como cristal incolor; ES-MS: M+H = 232,1; HPLC: $t_{\text{R}} = 3,12$ min.

25 Intermediário 2.5



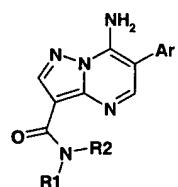
O Intermedeie 2.6 (1,61 g, 9,13 mmols) é dissolvido em tolueno (20 mL) e acetal de dimetil de formamida de N,N-dimetila (2,4 mL, 18,2 mmols) é adicionado à temperatura ambiente. A reação é em seguida aquecida a 120°C e agitada durante 12 horas. Ela é resfriada subseqüentemente novamente e todos os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O produto bruto restante é seco sob vácuo elevado para produzir o composto do título como um óleo amarelo e diretamente usado para a próxima etapa. ES-MS: M+H = 232,1.

10 Intermediário 2.6

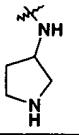
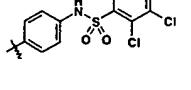
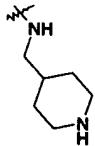
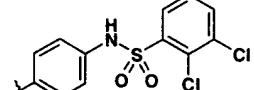
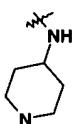
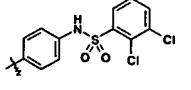
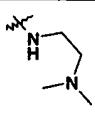
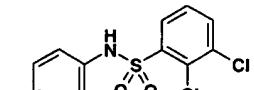
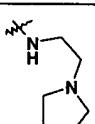
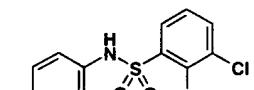
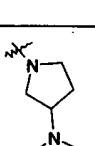
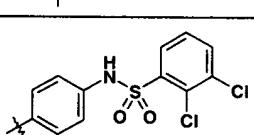
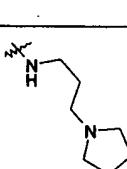
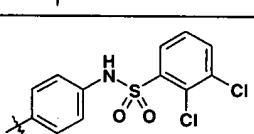
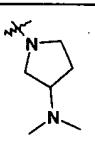
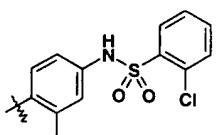
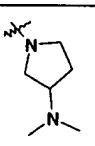
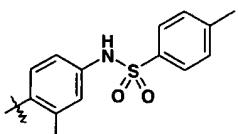
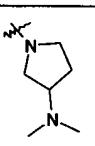
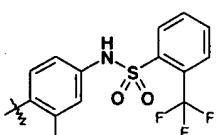
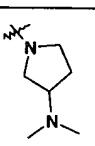
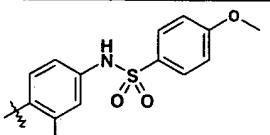


O composto do título é preparado no mesmo método a partir de 4-flúor-3-metil-nitrobenzeno (vide WO2005/054238) e sulfonilacloreto de 2,3-diclorobenzene. ES-MS: M-H = 174,9, HPLC: At_{Ret} = 3,90 min.

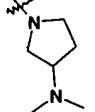
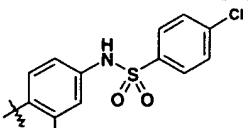
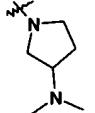
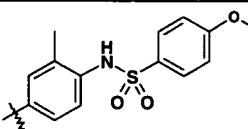
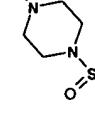
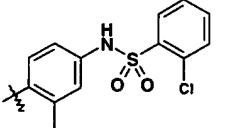
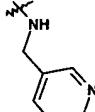
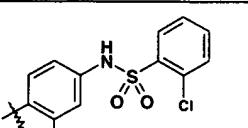
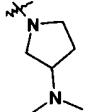
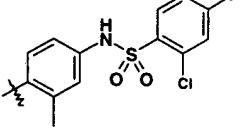
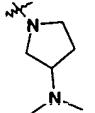
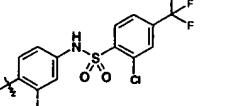
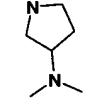
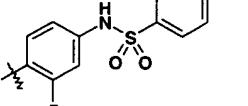
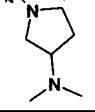
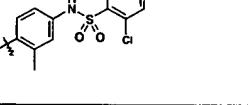
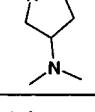
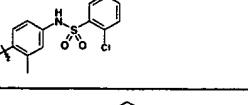
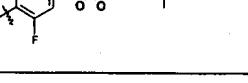
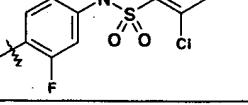
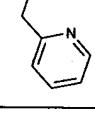
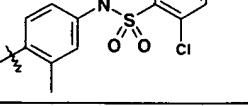
15 Etapa 1: os seguintes exemplos são preparados em analogia aos exemplos 1 ou 2 e/ou como descrito aqui, usando os materiais de partida adequadamente substituídos:

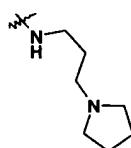
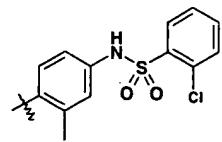
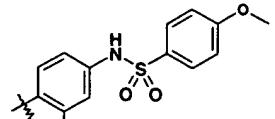
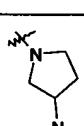
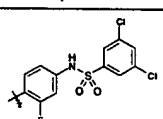
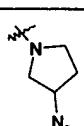
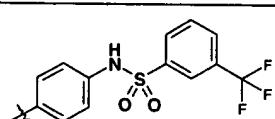
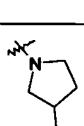
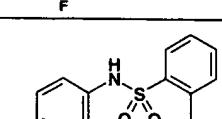
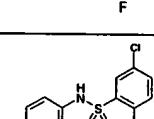
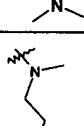
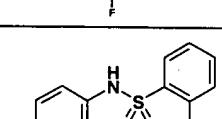
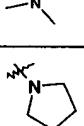
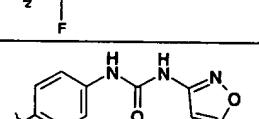
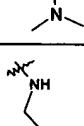
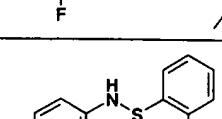
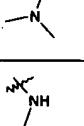
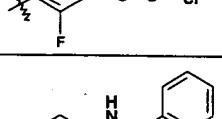
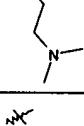
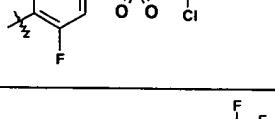


Exemplo	$\text{N}-\text{R}2$ R1	Ar	Dados analíticos MS/HPLC/ponto de fusão
3			M+H = 561,8 At _{Ret} = 3,01 min
4			M+H = 589,9 At _{Ret} = 3,00 min
5			M+H = 563,9 At _{Ret} = 3,26 min

6			M+H = 548,8 At _{Ret} = 3,15 min
7			M+H = 576,9 At _{Ret} = 3,20 min
8			M+H = 575,8 At _{Ret} = 3,20 min
9			M+H = 549,8 At _{Ret} = 3,24 min
10			M+H = 559,8 At _{Ret} = 3,41 min
11			M+H = 589,8 At _{Ret} = 3,05 min
12			M+H = 603,8 At _{Ret} = 3,43 min
13			M+H = 555,9 At _{Ret} = 2,72 min
14			M+H = 534,1 Ct _{Ret} = 4,45 min
15			M+H = 588,0 Ct _{Ret} = 4,58 min
16			M+H = 550,1 Ct _{Ret} = 4,34 min

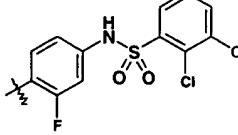
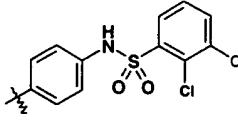
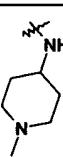
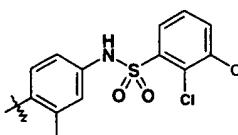
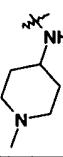
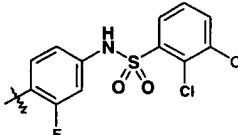
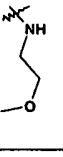
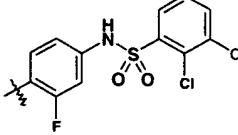
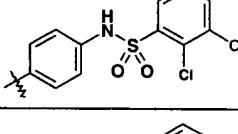
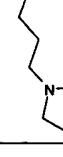
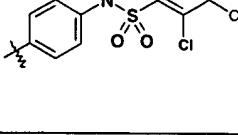
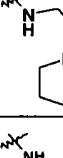
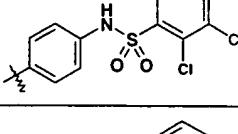
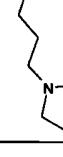
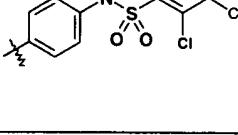
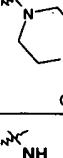
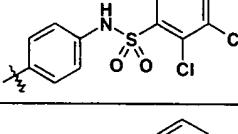
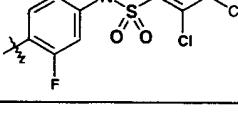
17			M+H = 534,1 Ct _{Ret} = 4,03 min
18			M+ = 514,9 Ct _{Ret} = 4,13 min
19			M+ = 528,9 Ct _{Ret} = 3,85 min
20			M+H = 550,1 Ct _{Ret} = 4,71 min
21			M+ = 588,0 Ct _{Ret} = 4,80 min
22			M+H = 580,1 Ct _{Ret} = 2,78 min
23			M+H = 534,1 Ct _{Ret} = 4,41 min
24			M+ = 588,0 Ct _{Ret} = 4,04 min
25			M+H = 588,1 Ct _{Ret} = 3,99 min
26			M+H = 534,0 Ct _{Ret} = 4,22 min
27			M+H = 588,0 Ct _{Ret} = 3,97 min

28			M+ = 554,0 ct _{Ret} = 5,69 min
29			M+H = 550,1 ct _{Ret} = 3,03 min
30			M+ = 603,9 ct _{Ret} = 4,27 min
31			M+ = 547,9 ct _{Ret} = 3,21 min
32			M+ = 572,0 ct _{Ret} = 3,73 min
33			M+ = 622,0 ct _{Ret} = 4,34 min
34			M+ = 558,0 ct _{Ret} = 3,17 min
35			M+ = 588,0 ct _{Ret} = 3,18 min
36			M+ = 622,0 ct _{Ret} = 3,44 min
37			M+H = 554,0 ct _{Ret} = 2,88 min
38			M+ = 490,0 279-280°C
39			M+ = 548,0 ct _{Ret} = 3,33 min

40			M+ = 568,1 ct _{Ret} = 3,60 min
41			M+H = 554,0 ct _{Ret} = 3,21 min
42			M+ = 592,0 Ct _{Ret} = 3,51 min
43			M+H = 592,0 ct _{Ret} = 2,73 min
44			M-H = 590,3 ct _{Ret} = 3,18 min
45			M+ = 592,0 ct _{Ret} = 3,28 min
46			M+ = 547,0 164-165°C
47			M+ = 549,0 Bt _{Ret} = 1,95min
48			M+H = 549,5 157-158°C
49			M+H = 563,5 159-160°C
50			M+H = 592,1 ct _{Ret} = 3,93 min

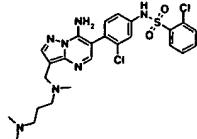
51			M+ = 592,0 ct _{Ret} = 3,72 min
52			M+ = 558,0 ct _{Ret} = 3,70 min
53			M+ = 576,3 ct _{Ret} = 3,34 min
54			M+ = 592,0 ct _{Ret} = 3,90 min
55			M+ = 579,0 ct _{Ret} = 3,30 min
56			M+ = 583,0 ct _{Ret} = 3,35 min
57			M+ = 588,0 ct _{Ret} = 4,16 min
58			M+ = 588,0 ct _{Ret} = 2,57 min
59			M+ = 626,0 ct _{Ret} = 407 min
60			M-H = 621,9 ct _{Ret} = 4,22 min
61			M+H = 577,9 138-140°C

62			M+H = 577,9 150-152°C
63			M+ = 595,5 143-146°C
64			M+ = 502,0 270-271°C
65			M+ = 490,0 279-280°C
66			M+ = 567,5 168-170°C
67			M+ = 580,1 ct _{Ret} = 2,17 min
68			M+ = 588,0 ct _{Ret} = 4,03 min
69			M+ = 588,0 ct _{Ret} = 2,36 min
70			M+ H = 550,1 ct _{Ret} = 2,53 min
71			M+ = 586,0 ct _{Ret} = 3,87 min
72			M+ = 586,0 ct _{Ret} = 2,84 min

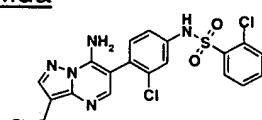
73			M+ = 567,0 ct _{Ret} = 2,56 min
74			M+ = 549,0 ct _{Ret} = 4,29 min
75			M+ = 592,1 ct _{Ret} = 3,74 min
76			M+ = 592,1 ct _{Ret} = 3,74 min
77			M+ H = 554,9 ct _{Ret} = 4,14 min
78			M+ = 535,0 ct _{Ret} = 4,14 min
79			M+ = 588,2 ct _{Ret} = 3,78 min
80			M+ = 574,1 ct _{Ret} = 3,81 min
81			M+ = 601,9 ct _{Ret} = 3,11 min
82			M-H = 622,2 ct _{Ret} = 3,78 min
83			M+ = 606,1 ct _{Ret} = 3,78 min

84			M+ = 642,0 ct _{Ret} = 4,06 min
85			M+ = 612,9 ct _{Ret} = 2,94 min
86			M+ = 568,0 ct _{Ret} = 3,78 min
87			M+ = 588,0 ct _{Ret} = 2,45 min
88			M+ = 579,1 ct _{Ret} = 3,07 min
89			M+ = 622,1 ct _{Ret} = 3,76 min
90			M+ = 588,1 ct _{Ret} = 3,79 min
91			M+ = 593,2 ct _{Ret} = 3,70 min
92			M+ = 586,1 ct _{Ret} = 3,92 min
93			M+ = 606,1 ct _{Ret} = 3,78 min
94			M+ = 574,9 ct _{Ret} = 2,55 min

Exemplo 95N-[4-(7-amino-3-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-metil]-

pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-2-cloro-benzenossulfoneamida

Sulfonamida de N-[4-(7-amino-3-clorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-benzeno (195 mg, 0,40 mmol) é dissolvida em THF (4 mL) e N,N,N-trimetil-1,3-propildiamina (0,077 mL, 0,52 mmol) é adicionado à temperatura ambiente. A reação é agitada durante 2 horas e em seguida é concentrada. O resíduo sólido é dissolvido em H₂O e basificado com NaOH diluído conduzindo a formação de um precipitado branco do composto do título que é isolado através de filtragem e seco a vácuo. ¹H RMN (DMSO-d₆) 10 8,33 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 4H), 6,98 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,19 - 2,14 (m, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 2H).

Intermediário 95,1 N-[4-(7-amino-3-clorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-benzenossulfonamida

15 Amida de N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-benzenossulfona (150 mg, 0,32 mmol) é dissolvido em THF (3 mL) e tratado com tionilcloreto (0,154 mL, 1,29 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional é agitada durante 1,5 horas e em seguida submetida a elaboração aquosa. Para produzir o composto do título como um sólido amarelo, que é submetido diretamente à próxima etapa.

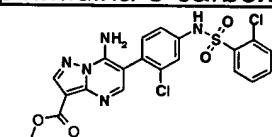
Intermediário 95,2 N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-benzenossulfonamida

25 éster de etila de ácido 7-amino-6-[2-cloro-benzeno sulfonilamino]3-cloro-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (500 mg, 0,98 mmol) é dissolvido em THF (6 mL) à temperatura ambiente. Ele é tratado com LAH (112 mg, 2,97 mmols) em pequenas porções e agitada durante 2 horas. A

mistura reacional é submetida a elaboração aquosa. As camadas orgânicas são combinadas, secas e concentradas para produzir o composto do título como um sólido amarelo. ES-MS: M⁺ = 463,6, HPLC: *t*_{Ret} = 1,00 min.

Intermediário 95,3 éster de etila de ácido 7-amino-6-[2-cloro-benzeno sulfo-

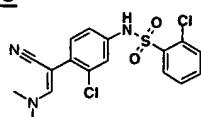
5 nilamino)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



Sulfonamida de 2-cloro-N-[3-cloro-4-(1-ciano-2-dimetilamino-vinil)fenil]-benzeno (3,3 g, 8,0 mmols) é dissolvido em HCl/EtOH (a 1,25 M) e tratado com éster de etila de ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (1,2 g,

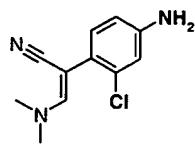
10 8,0 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional é em seguida agitada durante a noite a 100°C e deixada resfriar novamente à temperatura ambiente. Ela é diluída com H₂O, conduzindo a formação de um precipitado amarelo do composto do título que é isolado através de filtragem e seco a vácuo para produzir um pó amarelo. ES-MS: M⁺ = 506,1; ¹H RMN (MeOH-d₄) 8,49 (s, 1H), 8,23, (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,39 (d, 2H), 1,42 (t, 3H).

15 Intermediário 95,4 Sulfonamida de 2-cloro-N-[3-cloro-4-(1-ciano-2-dimetilamino-vinil)fenil]-benzeno



20 (Z)-2-(4-amino-2-chloro-fenil)-3-dimetilaminoacrilonitrila (1,57 g, 7,1 mmol) é dissolvido em piridina (30 mL). Sulfonilacloreto de 2-clorobenzene (0,98 mL, 7,1 mmols) é adicionado gota a gota à temperatura ambiente e a mistura reacional é agitada durante 45 minutos. Ela é concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto residual purificado através de 25 cromatografia instantânea (SiO₂, gradiente CH₂Cl₂/MeOH: MeOH a 0 - 5%) para produzir o composto do título como um sólido amarelo. ES-MS: M⁺ = 341,9, HPLC: *t*_{Ret} = 2,27 minutos.

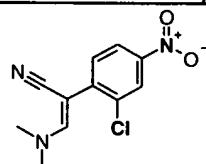
Intermediário 95,5 (Z)-2-(4-amino-2-chloro-fenil)-3-dimetilaminoacrilonitrila



(Z)-2-(2-Chloro-4-nitro-fenil)-3-dimetilaminoacrilonitrila (2,9 g, 11,5 mmols) é dissolvido em MeOH (150 mL) e submetido à hidrogenação sobre Níquel de Raney (0,8 g) a pressão ambiente e temperatura durante 4 horas.

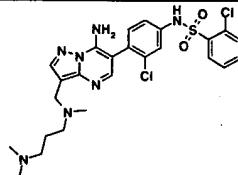
- 5 A mistura reacional é em seguida filtrada sobre um almofada de celite. O filtrado é concentrado e seco a vácuo para produzir o composto do título como um sólido marrom. ES-MS: M+ = 222,1, HPLC: $t_{R\text{et}} = 1,61$ min

Intermediário 95,6 (Z)-2-(2-Chloro-4-nitro-fenil)-3-dimetilaminoacrilonitrila



- 10 2-Chloro-4-nitro-fenil-acetonitrila (vide WO2005/054238, ex 57b; 5,5 g, 26 mmols) é dissolvido em tolueno (55 mL) e tratado com amina de dimetóximetil-dimetila (3,0 g, 26 mmols). A mistura reacional é aquecida subseqüentemente ao refluxo durante 6 horas, e esfriada novamente à temperatura ambiente e concentrada para produzir o composto do título como
15 um óleo marrom que foi diretamente usado para a próxima etapa. ES-MS: M+ = 253,7; ^1H RMN (CDCl_3) 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H).

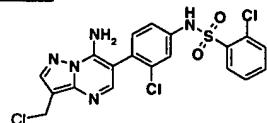
Exemplo 96N-[4-(7-amino-3-{[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-metil}-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-2-cloro-benzenossulfoneamida



- 20 Sulfonamida de N-[4-(7-amino-3-clorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-benzeno (195 mg, 0,40 mmol) é dissolvida em THF (4 mL) e N,N,N-trimetil-1,3-propildiamina (0,077mL, 0,52 mmol) é adicionado à temperatura ambiente. A reação é agitada durante 2 horas e em
25 seguida concentrada. O resíduo sólido é dissolvido em H_2O e basificado com NaOH diluído conduzindo a formação de um precipitado branco do

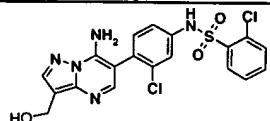
composto do título que é isolado através de filtragem e seco a vácuo. ^1H RMN (DMSO-d₆) 8,33 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 4H), 6,98 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,01 -1,93 (m, 2H).

5 Intermediário 96,1 N-[4-(7-amino-3-clorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-benzenossulfonamida



Amida de N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-benzenossulfona (150 mg, 0,32 mmol) é dissolvida em THF (3 mL) e tratado com tionilcloreto (0,154 mL, 1,29 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional é agitada durante 1,5 hora e em seguida submetida a elaboração aquosa. Para produzir o composto do título como um sólido amarelo que é submetido diretamente à próxima etapa.

15 Intermediário 96,2 (composto da fórmula XIII) N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-benzenossulfonamida



éster de etila de ácido 7-amino-6-[2-cloro-benzeno sulfonilamino)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (500 mg, 0,98 mmol) é dissolvido em THF (6 mL) à temperatura ambiente. Ele é tratado com LAH (112 mg, 2,97 mmols) em porções pequenas e agitado durante 2 horas. A mistura reacional é submetida à elaboração aquosa. As camadas orgânicas são combinadas, secas e concentradas para produzir o composto do título como um sólido amarelo. ES-MS: M+ = 463,6, HPLC: $t_{\text{R}} = 1,00 \text{ min}$.

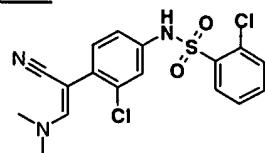
25 Intermediário 96,3 (Composto da fórmula XII) éster de etila de ácido 7-amino-6-[2-cloro-benzeno sulfonilamino)-3-cloro fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



Sulfonamida de 2-cloro-N-[3-cloro-4-(1-ciano-2-dimetilamino-

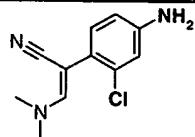
vinil)fenil]-benzeno (3,3 g, 8,0 mmols) é dissolvida em HCl/EtOH (a 1,25 M) e tratado com éster de etila de ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (1,2 g, 8,0 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional é em seguida agitada durante a noite a 100°C e deixada resfriar novamente à temperatura ambiente. Ela é diluída com H₂O, conduzindo à formação de um precipitado amarelo do composto do título que é isolado através de filtragem e seco a vácuo para produzir um pó amarelo. ES-MS: M⁺ = 506,1; ¹H RMN (MeOH-d₄) 8,49 (s, 1H), 8,23, (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,39 (d, 2H), 1,42 (t, 3H).

10 Intermediário 96,4 Sulfonamida de 2-cloro-N-[3-cloro-4-(1-ciano-2-dimetilamino-vinil)fenil]-benzeno



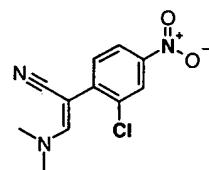
(Z)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-3-dimetilaminoacrilonitrila (1,57g, 7,1 mmols) é dissolvida em piridina (30 mL). sulfonilacloreto de 2-clorobenzene (0,98 mL, 7,1 mmols) é adicionado gota a gota à temperatura ambiente e a mistura reacional é agitada durante 45 minutos. Ela é concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto residual purificado através de cromatografia instantânea (SiO₂, gradiente CH₂Cl₂/MeOH: MeOH a 0 - 5%) para produzir o composto do título como um sólido amarelo. ES-MS: M⁺ = 341,9, HPLC: t_R = 2,27 min.

Intermediário 96,5 (Z)-2-(4-amino-2-cloro-fenil)-3-dimetilaminoacrilonitrila

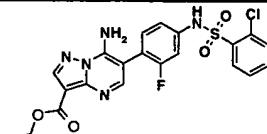


(Z)-2-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-3-dimetilaminoacrilonitrila (2,9 g, 11,5 mmols) é dissolvida em MeOH (150 mL) e submetida à hidrogenação sobre Níquel de Raney (0,8 g) a pressão e temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional é em seguida filtrada sobre uma almofada de celite. O filtrado é concentrado e seco a vácuo para produzir o composto do título como um sólido marrom. ES-MS: M⁺ = 222,1, HPLC: t_R = 1,61 min

Intermediário 96,6 (Z)-2-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-3-dimetilaminoacrilonitrila

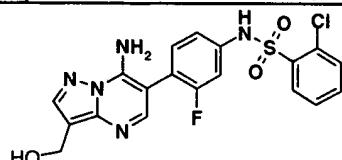


- 2-Chloro-4-nitro-fenil-acetonitrila (vide WO2005/054238, ex 57b; 5,5 g, 26 mmols) é dissolvido em tolueno (55 mL) e tratado com amina de dimetóximetil-dimetila (3,0 g, 26 mmols). A mistura reacional é aquecida 5 subseqüentemente ao refluxo durante 6 horas, resfriada novamente à temperatura ambiente e concentrada para produzir o composto do título como um óleo marrom que foi diretamente usado para a próxima etapa. ES-MS: $M+ = 253,7$; ${}^1\text{H RMN} (\text{CDCl}_3)$ 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H).
- 10 Exemplo 97 (componha da fórmula XII - também útil como intermediário para os compostos da fórmula I): éster de etila de ácido 7-amino-6-[2-cloro-benzeno sulfonilamino)-3-flúor-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



- O composto do título é preparado em analogia ao intermediário 15 96,3 iniciando de 2-flúor-4-nitro-fenil-acetonitrila (vide WO2005/054238). ES-MS: $M+ = 490,9$, ponto de fusão 271 - 273°C

Exemplo 98 (composto da fórmula XIII - também útil como intermediário para compostos da fórmula I): N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil]-2-cloro-benzenossulfonamida



- O composto do título é preparado em analogia ao intermediário 20 96,2 de éster de etila de ácido 7-amino-6-[2-cloro-benzeno sulfonilamino)-3-flúor-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. ES-MS: $M+ = 448,6$, ponto de fusão 204 - 208°C

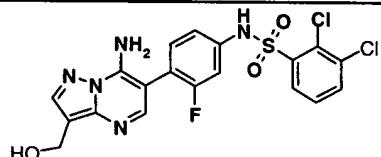
- 25 Exemplo 99 (composto da fórmula XII - também útil como intermediário para combinações da fórmula I): éster de etila de ácido 7-amino-6-[2,3-dicloro-

benzeno sulfonilamino)-3-flúor-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



O composto do título é preparado em analogia ao intermediário 96,3 a iniciando de 2-flúor-4-nitro-fenil)-acetonitrila (vide WO2005/054238) e 5 sulfonilacloreto de 2,3-diclorobenzene. ES-MS: M+ = 525,4, ponto de fusão 200-205°C

Exemplo 100 (composto da fórmula XIII - também útil como intermediário para compostos da fórmula I): N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil]-2,3-dicloro-benzenossulfonamida



10

O composto do título é preparado em analogia ao intermediário 96,2 de éster de etila de ácido 7-amino-6-[2,3-dicloro-benzeno sulfonilamino)-3-flúor-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. ES-MS: M+ = 481,6; HPLC: $t_{R\text{et}}$ = 2,00 min.

15

Exemplo 101 (exemplo para um composto da fórmula XIII com hidróxi eterificado): N-[4-(7-amino-3-metóximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil]-2,3-di cloro-benzenossulfonamida

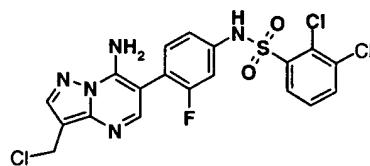


20

O composto do título é preparado em analogia ao exemplo 96 por extinção direta de amida de N-[4-(7-amino-3-clorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-2,3-diclorofenil]-benzenossulfona com MeOH à temperatura ambiente. ES-MS: M+ = 495,6; ^1H RMN (MeOH-d₄) 8,19 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,11 - 7,09 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). HPLC: $t_{R\text{et}}$ = 2,03 min.

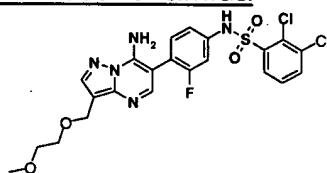
25

Intermediário 101,1: N-[4-(7-amino-3-clorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-2,3-diclorofenil]-benzenossulfoneamida



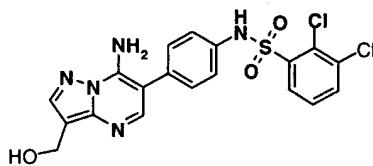
preparado em analogia ao intermediário 96,1 de N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil]-2,3-diclorobenzenossulfonamida e diretamente usado para a próxima etapa.

- 5 Exemplo 102: (exemplo para um composto da fórmula XIII com hidróxi eterificado) N-[4-(7-amino-3-(2-metóxietoximetil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil]-2,3-dicloro-benzenossulfonamida



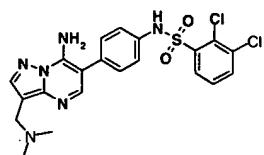
- O composto do título é preparado em analogia ao exemplo 96
 10 por extinção direta de amida de N-[4-(7-amino-3-clorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-2,3-diclorofenil]-benzenossulfona com metóxietanol à temperatura ambiente. ES-MS: M⁺ = 539,8; ¹H RMN (MeOH-d₄) 8,19 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H) 3,28 (s, 3H). HPLC: t_{Ret} = 2,09 min.

- Exemplo 103: (exemplo para um composto da fórmula XIII) N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-fenil]-2,3-diclorobenzenossulfonamida



- O composto do título é preparado em analogia ao intermediário 96,2 de éster de etila de ácido 7-amino-6-[2,3-dicloro-benzeno sulfonilamino]-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (intermediário 1,1). ES-MS: M⁺ = 463,7; HPLC: t_{Ret} = 1,99 min

- Exemplo 104: N-[4-(7-amino-3-dimetilaminometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-fenil]-2,3-dicloro-benzenossulfonamida



O composto do título é preparado em analogia ao exemplo 96 por extinção direta de sulfoneamida de N-[4-(7-amino-3-clorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-2,3-diclorofenil]-benzeno com solução a 2M de
 5 dimetilamina em THF à temperatura ambiente. ES-MS: M⁺ = 445,7; HPLC:
 t_{Ret} = 1,94 min.

Exemplo 105: Cápsulas Macias

5000 cápsulas de gelatina macia, cada uma compreendendo como ingrediente ativo 0,05 g de um dos compostos da fórmula I mencionados em qualquer um dos exemplos precedentes, são preparadas como segue:

Composição

Ingrediente ativo 250 g

Lauroglicol 2 litros

15 Processo de preparação: o ingrediente ativo pulverizado é suspenso em Lauroglicol * (laurato de propileno glicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, França) e moído em pulverizador por umidade para produzir um tamanho de partícula de cerca de 1 a 3 µm. 0,419 g de porções da mistura são em seguida introduzidos em cápsulas de gelatina macia usando uma máquina de enchimento de cápsula.
 20

Exemplo 106: comprimidos compreendendo compostos da fórmula I

Comprimidos, compreendendo, como ingrediente ativo, 100 mg de qualquer um dos compostos da fórmula I de Exemplos 1 a 132 são preparados com a seguinte composição, seguindo procedimentos padrão:

25 Composição

Ingrediente ativo	100 mg
lactose cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg

estearato de magnésio 5 mg

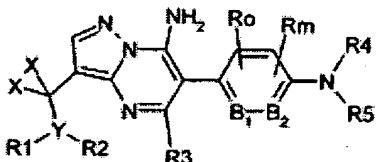
447 mg

- Fabricação: o ingrediente ativo é agitado com os materiais-
5 veículo e prensados por meio de uma máquina de tabletagem (Korsch EKO,
Stempeldurchmesser 10 mm).

Avicel® é celulose microcristalina (FMC, Filadélfia, E.U.A.).
PVPPXL é polivinilpolipirrolidona, reticulada (BASF, Alemanha). Aerosil® é
dióxido de silício (Degussa, Alemanha).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a fórmula I,



(I)

em que

ou

5 cada um dentre R1 e R2 é, independentemente do outro, alquil inferior não-substituída ou substituída, C₃-C₁₀-cicloalquila não-substituída ou substituída, C₆-C₁₄-arila não-substituída ou substituída ou heterociclila não-substituída ou substituída com 3 a 14 átomos de anel e Y é N,

10 ou R1, Y e R2 juntos formam uma heterociclila não-substituída ou substituída com 3 a 14 átomos de anel e pelo menos um heteroátomo de nitrogênio que é ligado por meio de um nitrogênio de anel;

cada um dos dois X representa hidrogênio ou ambos juntos formam oxo ou tioxo;

R3 é hidrogênio ou alquil inferior;

15 R4 é hidrogênio ou alquil inferior não-substituída ou substituída;

R5 é acila;

B₁ é N ou CRo,

B₂ é N ou CRM,

e cada um dentre Ro e Rm, independentemente do(s) outro(s), é 20 hidrogênio, alquil inferior, halo ou alcóxi inferior; ou um sal do mesmo.

2. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 em que

R5 é C₆-C₁₄-arilaminocarbonila não-substituída ou substituída 25 que é especialmente preferida, heterocyclilaminocarbonila não-substituída ou substituída que especialmente é preferida e em que heterociclila tem 3 a 14 átomos de anel, C₆-C₁₄-arilamino-sulfonila não-substituída ou substituída, heterocyclilaminossulfonila não-substituída ou substituída em que heterocycli

la tem de 3 a 14 átomos de anel, alcanossulfonila inferior não-substituída ou substituída que é especialmente preferida, C₆-C₁₄-arilsulfonila não-substituída ou substituída que é especialmente preferida, heterociclicssulfonila não-substituída ou substituída em que heterociclica tem 3 a 14 átomos de anel, ou C₆-C₁₄-arilcarbonila não-substituída ou substituída,

5 e os outros símbolos R₁, R₂, Y, X, R₃, R₄, B₁, B₂, R_o e R_m têm os significados dados na reivindicação 1,
ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) do mesmo.

10 3. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

R₅ é fenilaminocarbonila em que fenila é não-substituída ou substituída por um ou mais porções independentemente selecionadas de alquil inferior, halo (mais preferido), especialmente cloro; haloalquila inferior,
15 alcóxi inferior e ciano;

pirazolil-aminocarbonila ou isoxazolilaminocarbonila em que pirazolila ou isoxazolila é não-substituída ou substituída por uma ou duas porções independentemente selecionadas do grupo que consiste em alquil inferior e fenila que é não-substituída ou substituída com halo, alcóxi inferior,
20 piperazino-alquil inferior, 4-alquilpiperazino inferior-alquil inferior e morfolino-alquil inferior;

pirazolil-aminossulfonila ou isoxazolil aminossulfonila, em que cada pirazolila ou isoxazolila é não-substituída ou substituída por uma ou duas porções independentemente selecionadas do grupo consistindo em alquil inferior e fenila que é não-substituída ou substituída com halo, alcóxi inferior, piperazino-alquil inferior, 4-alquilpiperazino inferior-alquil inferior e morfolino-alquil inferior;

25 fenila-alcanossulfonila inferior, em que fenila é não-substituída (preferida) ou substituída com um ou mais, por exemplo, até três, porções independentemente selecionadas do grupo que consiste em alquil inferior, halo (especialmente preferido), haloalquila inferior, alcóxi inferior e ciano;

30 fenilsulfonila em que a fenila é não-substituída ou substituída por

uma ou mais porções independentemente selecionadas do grupo que consiste em alquil inferior, halo (preferido), haloalquila inferior, alcóxi inferior e ciano;

e os outros símbolos R1, R2, X, Y, R3, R4, B₁, B₂, Ro e Rm têm
 5 os significados dados na reivindicação 1,
 ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) do mesmo.

4. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 em que

10 R5 é 3-trifluorometil-fenilaminocarbonila, 4-fluorofenilaminocarbonila, 3 - ou 2-clorofenilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-metóxifenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-(4-metil-piperazinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(3-(4-metil-piperazinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-(morfolinometil)-fenil)-pirazol-5-ilaminocarbonila, 5-terc-butil-isoxazol-3-ilaminocarbonila, 3-terc-butil-1-(4-fluorofenil)-pirazol-5-ilaminossulfonila, fenilmetilsulfonila ou 2-feniletilsulfonila, 2,3-dimetilfenilsulfonila, 2-, 3- ou 4-metilfenilsulfonila, 2-, 3- ou 4-metóxifenilsulfonila, 2-metil-4,5-dimetóxifenilsulfonila, 2,5-dimetóxifenilsulfonila, 2-, 3- ou 4-trifluorometilfenilsulfonila, 2-cloro-5-trifluorometilfenilsulfonila, 2-cloro-4-trifluorometilfenilsulfonila, ou especialmente 2, -3 - ou 4-clorofenilsulfonila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,5- ou 2,6-diclorofenilsulfonila, 2-cloro-4-cianofenilsulfonila ou 4-flúor-2-clorofenilsulfonila;

25 e os outros símbolos R1, R2, X, Y, R3, R4, B₁, B₂, Ro e Rm têm os significados dados na reivindicação 1,
 ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) do mesmo.

30 5. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4 em que

R1R2Y - considerado junto - é alquilamino inferior, di-(alquil inferior)-amino, amino-alquilamino inferior não-substituído, N-mono-, N,N-di- ou

- N,N,N'-tri-(alquil inferior)-amino-alquil amino inferior, alcóxi inferior- alquila-
mino inferior, pirrolidinil-alquilamino inferior, oxopirrolidinil-alquilamino inferi-
or, piperidinil-alquilamino inferior, (N-alquilpiperidinil inferior)- alquilamino
inferior, piridil-alquilamino inferior, C₃-C₆-cicloalquilamino, piperidinilamino,
5 N-alquilpiperidinilamino inferior, pirrolidino, amino-, N-alquilamino inferior- ou
N,N-dialquilamino inferior-pirrolidino, amino-, N-alquilamino inferior- ou N,N-
dialquilamino piperidino inferior, piperazino, N-alquilpiperazino inferior, N-
alcanoil piperazino inferior, N-alcanossulfonila piperazino inferior, morfolino,
tiomorfolino ou S,S-dioxotiomorfolino;
- 10 R5 é tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a
4;
e os outros símbolos R3, R4, X, B₁, B₂, Ro e Rm têm os signifi-
cados dados na reivindicação 1,
ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) do
15 mesmo.
6. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das rei-
vindicações de 1 a 5 em que
R1, R2 e Y são como definidos em qualquer uma das reivindica-
ções 1 ou 5,
- 20 R 5 é como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a
4,
R3 é hidrogênio ou metila,
R4 é hidrogênio,
cada X representa hidrogênio,
25 B₁ é N ou CRo,
B₂ é CRm,
e cada um dentre Ro e Rm, independentemente do outro, é hi-
drogênio, metila, flúor, cloro ou metóxi, de preferência cloro,
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.
- 30 7. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das rei-
vindicações de 1 a 5 em que
R1, R2 e Y são como definidos em qualquer um das reivindica-

ções 1 ou 5,

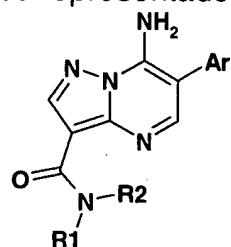
R5 é como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4,

R3 é hidrogênio ou metila,
 5 R4 é hidrogênio,
 ambos os X juntos formam oxo,
 B₁ é N ou CR₀,
 B₂ é CR_m,
 e cada um dentre Ro e Rm, independentemente do outro, é hidrogênio, metila, flúor, cloro ou metóxi, de preferência cloro,
 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 selecionado do grupo de compostos com os nomes

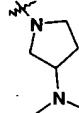
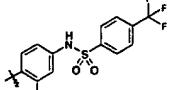
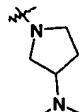
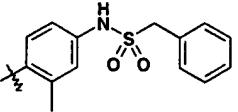
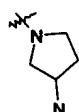
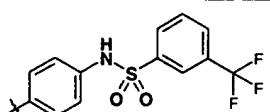
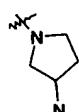
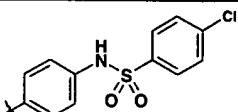
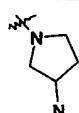
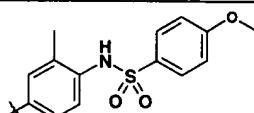
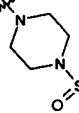
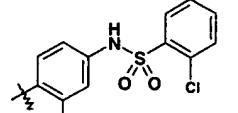
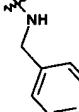
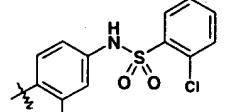
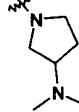
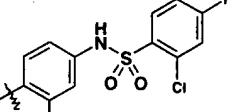
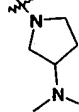
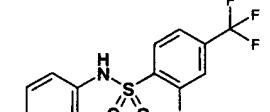
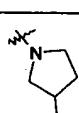
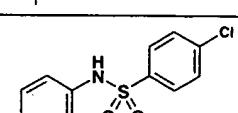
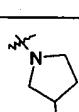
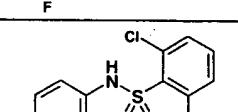
N-[4-[7-amino-3-(3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-
 15 pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-fenil]-2,3-dicloro-benzenossulfonamida
 1-{4-[7-amino-3-(3-dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-
 pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-3-metil-fenil}-3-(2-cloro-fenil)-uréia
 N-[4-(7-amino-3-{{(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-metil}-
 pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-2-cloro-benzenossulfonamida, e
 20 N-[4-(7-amino-3-{{(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-metil}-
 pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-2-cloro-benzenossulfonamida
 N-[4-(7-amino-3-dimetilaminometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-
 fenil]-2,3-dicloro-benzenossulfonamida;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 9. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, selecionado do grupo de compostos representados na tabela seguinte:

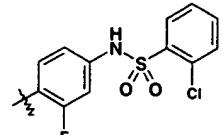
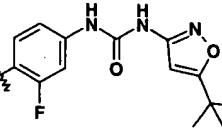
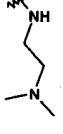
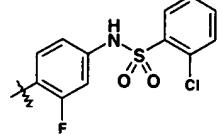
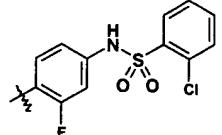
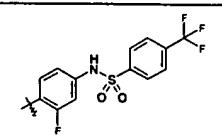
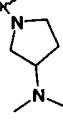
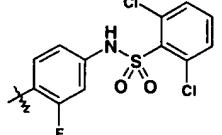
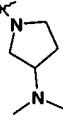
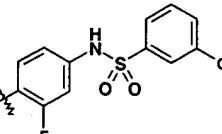
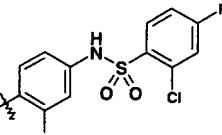
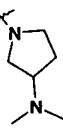
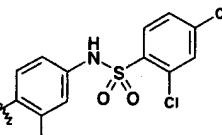
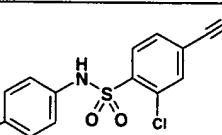
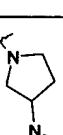
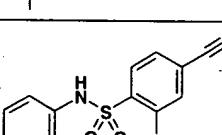


composto	$\text{N}^{\text{H}}\text{R}_2$ R_1	Ar
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		

14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		

25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		

36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		

46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		

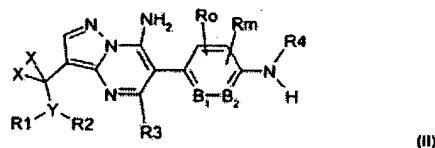
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		

68		
69		
70		
71		

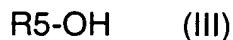
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Processo para a fabricação de um composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, compreendendo, reação

- 5 a) um composto da fórmula II,

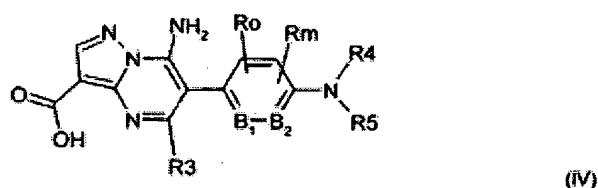


em que R1, R2, X, R3, B₁, B₂, Ro, Rm e R4 são tais como definidos para um composto da fórmula I, com um ácido da fórmula III,



10 em que R5 é tal como definido para um composto da fórmula I, ou um derivado reativo do mesmo capaz de introduzir uma porção R5 como definido para um composto da fórmula I, ou

b) para a fabricação de um composto da fórmula I em que os dois símbolos X juntos são oxo (= O) e os símbolos restantes são como definidos para um composto da fórmula I, um ácido da fórmula IV,

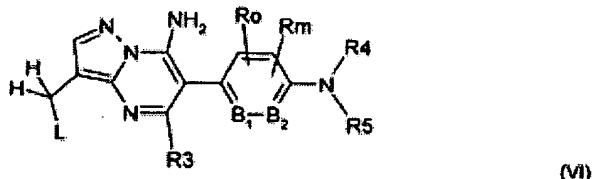


em que R₂, R₀, R_m, B₁, B₂, R₄ e R₅ são tais como definidos para um composto da fórmula I, ou um derivado reativo do mesmo, com um composto da fórmula V,



em que R₁, R₂ e Y são tais como definidos para um composto da fórmula I,
5 ou

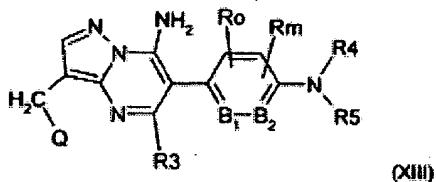
c) para a fabricação de um composto da fórmula I em que cada X é hidrogênio e os outros símbolos são tais como definidos para um composto da fórmula I, um composto da fórmula VI,



em que L é um grupo de partida e R₃, R₀, R_m, R₄, R₅, B₁ e B₂ são tais como definidos para um composto da fórmula I, com um composto da fórmula V como definido sob b);

e, se desejado, transformando um composto de fórmula I em um composto diferente da fórmula I, transformando um sal de um composto obtêivel de fórmula I no composto livre ou um sal diferente, transformando um
15 composto livre obtêivel de fórmula I em um sal do mesmo, e/ou separação de uma mistura obtêivel de isômeros de um composto da fórmula I em isômeros individuais.

11. Composto da fórmula XIII,



em que Q é hidroxila ou hidroxila eterificada ou esterificada e R₃, R₄, R₅,
20 B₁, B₂, R₀ e R_m são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto da fórmula XIII de acordo com a reivindicação 11 em que Q é hidroxila, alcóxi inferior ou alcóxi inferior-alcóxi inferior e R₃, R₄,

R₅, B₁, B₂, R₀ e R_m são como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto da fórmula XIII de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 ou 12, selecionados do grupo de compostos com os seguintes nomes:

N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-clorofenil]-benzenossulfonamida;

N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil]-2-cloro-benzenossulfonamida;

10 N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil]-2,3-dicloro-benzenossulfonamida;

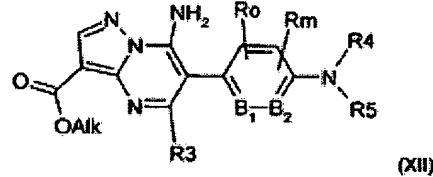
N-[4-(7-amino-3-metóximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil]-2,3-dicloro-benzenossulfonamida;

15 N-[4-(7-amino-3-(2-metóxietóximetil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-fluorofenil]-2,3-dicloro-benzenossulfonamida; e

N-[4-(7-amino-3-hidróximetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il)-fenil]-2,3-dicloro-benzenossulfonamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Composto da fórmula XII,



20 em que Alq é alquil inferior não-substituída ou substituída, de preferência alquil inferior, e R₃, R₄, R₅, B₁, B₂, R₀ e R_m são tais como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9.

15. Composto da fórmula XII de acordo com a reivindicação 14 selecionado do grupo de compostos com os nomes

25 éster de etila de ácido 7-amino-6-[2-cloro-benzeno sulfonilamino)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico; e

éster de etila de ácido 7-amino-6-[2,3-dicloro-benzeno sulfonilamino)-3-flúor-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Uso de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, um composto da fórmula XIII, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 11 a 13 ou um composto da fórmula XII, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 14 ou 15, para a fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença que depende de atividade de uma proteína cinase, especialmente Tie-2 cinase.

17. Uso de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, um composto da fórmula XIII, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicação de 11 a 13 ou um composto da fórmula XII, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 14 ou 15, para o tratamento de uma doença que depende da atividade de uma proteína cinase, especialmente Tie-2 cinase.

18. Formulação farmacêutica, compreendendo um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, um composto da fórmula XIII, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 11 a 13 ou um composto da fórmula XII, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 14 ou 15, e pelo menos um material -veículo farmaceuticamente aceitável.

19. Método de tratamento de uma doença que depende da atividade de uma cinase, especialmente Tie-2 cinase, compreendendo administrar a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, com necessidade de tal tratamento uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, um com-

posto da fórmula XIII, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11 ou um composto da fórmula XII, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 12.

20. Composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, um composto da fórmula XIII, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 11 a 13 ou um composto da fórmula XII, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 14 ou 15, para uso no diagnóstico ou tratamento terapêutico de um corpo animal ou de humano, especialmente para tratamento de uma doença dependente de cina-se, de preferência uma doença que dependente de Tie-2.

PZ021 0293-3

RESUMO

Patente de Invenção: "N-(ARIL- OU HETEROARIL)-PIRAZOL[1,5-a]PIRIMIDINAS 3-SUBSTITUÍDAS COMO INIBIDORES DE CINASE".

A presente invenção refere-se aos compostos de N-(aril- ou heteroaril)-pirazol[1,5-a]pirimidina 3-substituída, seu uso como inibidores de cinase, novas formulações farmacêuticas compreendendo os referidos compostos, os referidos compostos para uso no diagnóstico ou tratamento terapêutico de animais de sangue quente, especialmente seres humanos, seu uso no tratamento de doenças ou para a fabricação de formulações farmacêuticas úteis no tratamento de doenças que respem quem à modulação de atividade de cinase, especialmente tie-2 cinase, métodos de tratamento compreendendo a administração dos referidos compostos a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, e processos para a fabricação dos referidos compostos.