

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

(21) PI0610863-6 A2



(22) Data de Depósito: 18/05/2006  
(43) Data da Publicação: 03/08/2010  
(RPI 2065)

(51) Int.Cl.:  
C07D 487/04  
A61K 31/4985  
A61P 35/00

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DE RAF E  
MÉTODOS PARA SUA UTILIZAÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 20/05/2005 US 60/683,175

(73) Titular(es): ARRAY BIOPHARMA, INC.

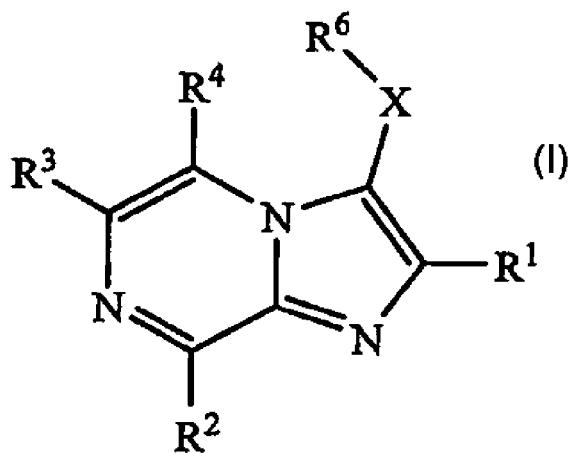
(72) Inventor(es): BRAD NEWHOUSE, ELLEN LAIRD, GEORGE  
TOPALOV, JONAS GRINA, JOSEPH P. LYSSIKATOS, JOSH  
HANSEN, MIKE WELCH

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006019280 de 18/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/125101 de 23/11/2006

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a compostos de Fórmula (1) que são úteis para a inibição de Raf quinase e para o tratamento de distúrbios por ela mediados. Métodos de utilização dos compostos de Fórmula (1), e estereoisômeros, tautômeros, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, para diagnóstico, prevenção ou tratamento in vitro, in situ e in vivo, desses distúrbios em células mamíferas, ou condições patológicas associadas.



Ret 020080010 175  
PI 0610863-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS INIBIDORES DE RAF E MÉTODOS PARA SUA UTILIZAÇÃO".

REFERÊNCIA CRUZADA COM PEDIDO RELACIONADO

Este pedido está relacionado e reivindica prioridade sob o §119(e) de 35 U.S.C. para o Pedido U.S. Provisório Nº 60/683.175, depositado em 20 de maio de 2005, que é aqui incorporado por referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

1. Campo da Invenção

Em um aspecto, a invenção está relacionada aos compostos que são inibidores de Raf-quinase, bem como a composições que contêm esses compostos, e métodos de utilização. Os compostos são úteis para a inibição de Raf-quinase e para o tratamento de distúrbios por ela mediados. A invenção também está relacionada aos métodos de utilização dos compostos da presente invenção para diagnóstico ou tratamento *In vitro*, *In situ* e *In vivo* de células mamíferas, ou de condições patológicas associadas.

2. Descrição do estado da técnica

A cascata Raf/MEK/ERK (quinase regulada por sinal extracelular) quinase é crucial na transmissão de sinais de receptores da membrana para a transcrição de fatores que controlam a expressão gênica que culmina na regulação da progressão do ciclo celular (Robinson, M.J. e Cobb, M.H. (1997) *Curr. Opin. Cell Biol.* 9: 180-186). Essa cascata pode evitar a morte celular através da ativação de ERK2 e p90(Rsk) e fosforilação de proteínas apoptóticas e reguladoras do ciclo celular (Shelton, J.G. et. al. (2003) *Oncogene* 22(16): 2.478-92). A cascata PI3K/Akt quinase também controla a apoptose e pode fosforilar muitas proteínas apoptóticas e reguladoras do ciclo celular. Essas vias são entrelaçadas, uma vez que Akt pode fosforilar Raf e resultar em sua inativação, e Raf pode ser necessária para os efeitos antia apoptóticos de Akt. Raf é uma proteína serina-treonina quinase fundamental que participa na transmissão de mensagens de crescimento, antiapoptóticas e de diferenciação. Esses sinais podem ser identificados após a ligação ao receptor, e são transmitidos aos membros da cascata MAP quinase que subseqüentemente ativam fatores de transcrição que controlam a expressão

gênica. Raf é uma família multigênica que expressa oncoproteína-quinases: Raf-1, A-Raf e B-Raf (McCubrey, J.A., et. al. (1998) *Leukemia* 12(12): 1.903-1.929; Ikawa, et. al. (1988) *Mol. e Cell. Biol.* 8(6): 2.651-2.654; Sithanandam, et. al. (1990) *Oncogene* 5: 1.775-1.780; Konishi, et. al. (1995) *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* 216(2): 526-534). Todas as três Raf-quinases estão funcionalmente presentes em certas células hematopoiéticas humanas, e sua expressão aberrante pode resultar na abolição da dependência de citoquina. Seus mecanismos reguladores diferem, pois C-Raf e A-Raf exigem uma fosforilação adicional de serina e tirosina dentro da região N do domínio quinase para uma atividade completa (Mason et. al. (1999) *EMBO J.* 18: 2.137-2.148), e B-Raf tem uma atividade de quinase basal bem mais elevada do que A-Raf ou C-Raf. As três oncoproteínas Raf têm participações fundamentais na transmissão de sinais mitogênicos e antiapoptóticos. Recentemente, foi demonstrado que B-Raf está freqüentemente mutada em vários cânceres humanos (Wan, et. al. (2004) *Cell* 116: 855-867). O desenvolvimento de inibidores de Raf específicos pode se mostrar eficaz na terapia do câncer. A serina/treonina quinase B-Raf citoplasmática e receptores tirosina quinases da família do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) são freqüentemente ativados no câncer por mutações de um aminoácido equivalente. Estudos estruturais forneceram informações importantes sobre por que essas quinases muito diferentes compartilham pontos oncogênicos similares e por que a região justamembrana de PDGFR é também um alvo oncogênico freqüente (Dibb, NJ (2004) *Nature Reviews Cancer* 4(9): 718-27).

A transformação de melanócitos normais em células de melanoma é obtida pela ativação de vias estimulantes do crescimento, que tipicamente levam à proliferação celular e à inativação de vias apoptóticas e de supressão tumoral. Inibidores de pequena molécula de proteínas nas vias estimulantes do crescimento estão sendo ativamente investigados, e sua aplicação em pacientes com melanoma representaria uma nova estratégia de tratamento para inibição da proliferação celular ou indução de morte celular (Polsky, D., (2003) *Oncogene* 22(20): 3.087-3.091; Konopleva, M., et. al.

(2003) *Blood* 102(11):625a).

B-Raf codifica uma quinase regulada por RAS que medeia o crescimento celular e a ativação da via quinase de transformação maligna. Mutações que ativam B-Raf foram identificadas em 66% dos melanomas e 5 em uma menor percentagem de muitos outros cânceres humanos. Mutações de B-Raf também são responsáveis pela ativação da via de MAP quinase comum em carcinomas pulmonares de células não pequenas (NSCLCs), incluindo V600E e outras mutações identificadas como inéditas, alterando de resíduos importantes na fosforilação de B-Raf mediada por AKT, o que sugere 10 que a ruptura da inibição de B-Raf induzida por AKT pode ter uma participação na transformação maligna. Embora >90% das mutações de B-Raf no melanoma envolvam o códon 600 (57 de 60), 8 de 9 mutações de B-Raf relatadas até hoje no NSCLC são diferentes de V600 (89%; P < 10(-7)), o que sugere fortemente que mutações de B-Raf no NSCLC são qualitativamente 15 diferentes daquelas observadas no melanoma; dessa forma, pode haver diferenças terapêuticas entre o câncer de pulmão e melanoma na resposta aos inibidores de RAF. Embora incomuns, as mutações de B-Raf em cânceres pulmonares humanos podem identificar um subconjunto de tumores sensíveis à terapia direcionada (Brose, MS, et. al., (2002) *Cancer Research* 20 62(23): 6.997-7.000).

Proteínas Raf-quinases são componentes cruciais das vias de transdução de sinal através das quais estímulos extracelulares específicos despertam respostas celulares precisas em células mamíferas. Receptores da superfície celular ativam proteínas ras/rap na face interna da membrana 25 plasmática, as quais, por sua vez, recrutam e ativam proteínas Raf. Proteínas Raf ativadas fosforilam e ativam as proteína-quinases intracelulares MEK1 e MEK2. Por sua vez, MEKs ativadas catalisam a fosforilação e ativação da proteína-quinase ativada por mitógeno p42/p44 (MAPK). São conhecidos diversos substratos citoplasmáticos e nucleares de MAPK ativada que 30 contribuem, direta ou indiretamente, para a resposta celular às alterações ambientais. Foram identificados três genes distintos em mamíferos que codificam proteínas Raf; A-Raf, B-Raf e C-Raf (também conhecido como Raf-1),

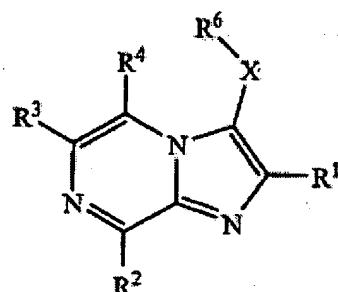
e são conhecidas variantes isofórmicas que resultam da junção diferencial de mRNA.

Inibidores de Raf-quinases foram sugeridos para uso em ruptura de crescimento de células tumorais e, portanto, no tratamento de cânceres, 5 por exemplo, linfoma histiocítico, adenocarcinoma de pulmão, câncer de pulmão de pequena célula e carcinoma pancreático e de mama; e também no tratamento e/ou na profilaxia de distúrbios associados à degeneração neuronal resultante de eventos isquêmicos, incluindo isquemia cerebral após parada cardíaca, acidente vascular cerebral e demência multienfartos, e 10 também após eventos isquêmicos cerebrais, tais como os que resultam de trauma craniocerebral, cirurgia e/ou durante o parto (neurotrauma). Em particular, foi sugerido que B-Raf é a principal isoforma de Raf ativada pela neurotrofina, fator de crescimento de nervos (NGF), para sinalização extracelular induzida por NGF por ativação de quinase (York, et. al. (2000) *Mol. and Cell. Biol.* 20(21): 8.069-8.083).

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção está relacionada aos compostos que são inibidores de Raf-quinases, em particular inibidores de B-Raf-quinase. Certos distúrbios hiperproliferativos são caracterizados por hiperativação da função de 20 Raf-quinase, por exemplo, por mutações ou superexpressão da proteína. Conseqüentemente, os compostos da invenção podem ser usados no tratamento de distúrbios hiperproliferativos como, por exemplo, câncer.

Mais especificamente, um aspecto da invenção fornece compostos que possuem a Fórmula I:



I

25

(I)

e estereoisômeros, tautômeros, solvatos e sais farmaceuticamente aceitá-

veis deste, em que:

X é NR<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub> ou CO;

R<sup>1</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-arila, heteroarila, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

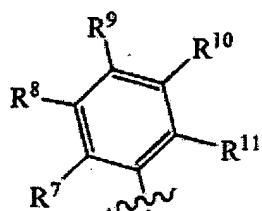
5 NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(=O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(=O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, S(O)R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup> ou -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, em que as referidas porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados independentemente de F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, oxo (desde que ele não esteja no referido arila ou heteroarila), alquila, Z<sub>n</sub>-arila, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-heteroarila, Z<sub>n</sub>-CN, Z<sub>n</sub>-OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-C(O)R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-C(O)-heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)-heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-

15 C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>C(=O)NR<sup>13</sup> Z<sub>n</sub>-R<sup>16</sup>, e Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são selecionados independentemente de H, F, Cl, Br, I, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>, -OR<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)-R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> e -NR<sup>12</sup>-C(O)OR<sup>13</sup>;

R<sup>5</sup> é H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquinila, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> heterocicloalquila, -C(O)R<sup>12</sup> ou -C(O)OR<sup>12</sup>, em que as referidas porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila e amino;

R<sup>6</sup> é



em que

- (i)  $R^7$  e  $R^8$  formam um anel carbocíclico fundido de 5 ou 6 membros substituídos por =Y, e  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são selecionados independentemente de H, F, Cl, Br e I, ou
- (ii)  $R^8$  e  $R^9$  formam um anel carbocíclico fundido de 5 ou 6 membros substituídos por =Y, e  $R^7$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são selecionados independentemente de H, F, Cl, Br e I;
- Y é O ou N-OH;
- $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são selecionados independentemente de H, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, hetero-10 cicloalquila, arila e heteroarila, em que as referidas alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila, amino, alquilamino e dialquilamino;
- 15  $R^{15}$  é H,  $-SO_2$ -alquila,  $-SO_2NR^{13}R^{14}$ , ( $C_1-C_6$  alquil)-OH,  $-C(O)O$ -alquila, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que as referidas porções alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila, amino, alquilamino e dialquilamino;
- 20  $R^{16}$  é heteroarila que é substituído por um ou mais de alquila, alquenila ou alquinila;
- Z é alquíleno que possui de 1 a 4 carbonos, ou alqueníleno ou alquiníleno, 25 cada um tendo de 2 a 4 carbonos, em que os referidos alquíleno, alqueníleno e alquiníleno são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila e amino; e
- n é 0, 1, 2, 3 ou 4.

Outro aspecto da invenção fornece métodos de inibição de atividade de Raf-quinase, que compreende o contato de uma Raf-quinase com uma quantidade inibidora eficaz de um composto de Fórmula I ou uma composição que contém o composto de Fórmula I.

Outro aspecto da invenção fornece métodos de prevenção ou tratamento de uma doença ou um distúrbio modulado por Raf-quinases que compreendem a administração a um mamífero que necessita de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou de uma composição que contém um composto de Fórmula I. Exemplos de tais doenças e distúrbios incluem, sem limitação, distúrbios hiperproliferativos, neurodegeneração, hipertrofia cardíaca, dor, enxaqueca ou doença neurotraumática.

Outro aspecto da invenção fornece métodos de prevenção ou tratamento de câncer que compreendem a administração a um mamífero que necessita de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I isoladamente ou em combinação com um ou mais compostos adicionais que possuem propriedades anticâncer.

Outro aspecto da invenção fornece um composto de Fórmula I para uso em terapia médica.

Outro aspecto da invenção fornece um composto de Fórmula I para uso como um medicamento para o tratamento de uma condição de crescimento celular anormal em um ser humano ou animal.

Outro aspecto da invenção fornece o uso de um composto de Fórmula I na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição de crescimento celular anormal em um ser humano ou animal.

Outro aspecto da invenção inclui artigos de manufatura, ou seja, kits, que compreendem um composto de Fórmula I, um recipiente e uma bucha ou um rótulo que indica um tratamento.

Outro aspecto da invenção inclui métodos de preparação de compostos de Fórmula I.

#### DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

##### COMPOSTOS DE INIBIDOR DE RAF

A presente invenção fornece compostos, e formulações farmacêuticas destes, que são potencialmente úteis no tratamento de doenças, condições e/ou distúrbios modulados por Raf-quinases.

O termo "alquila", da forma aqui utilizada, refere-se a um radical

hidrocarboneto monovalente saturado de cadeia linear ou ramificada de 1 a 12 átomos de carbono, em que o radical alquila pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes descritos abaixo. Exemplos de grupos alquila incluem, sem limitação, metila (Me, -CH<sub>3</sub>), etila (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propila (n-Pr, n-propila, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propila (i-Pr, i-propil, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butila (n-Bu, n-butila, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propila (i-Bu, i-butila, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butila (s-Bu, s-butil, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propila (t-Bu, t-butila, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentila (n-pentila, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentila (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentila (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butila (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butila (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butila (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butila (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexila (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexila (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexila (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentila (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentila (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentila (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentila (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentila (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butila (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butil (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-heptila, 1-octila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e ciclooctila.

O termo "alquenila" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada de 2 a 12 átomos de carbono com pelo menos um sítio de insaturação, ou seja, uma ligação dupla sp<sup>2</sup>, carbono-carbono, em que o radical alquenila pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes aqui descritos, e inclui radicais que possuem orientações "cis" e "trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z". Exemplos incluem, sem limitação, etileno ou vinila (-CH=CH<sub>2</sub>), alila (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1-ciclopent-1-enila, 1-ciclopent-2-enila, 1-ciclopent-3-enila, 5-hexenila (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1-ciclohex-1-enila, 1-ciclohex-2-enila e 1-ciclohex-3-enila.

O termo "alquinila" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado de 2 a 12 átomos de carbono com pelo menos um sítio de insaturação, ou seja, uma ligação tripla sp, carbono-carbono, em

que o radical alquinila pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes aqui descritos. Exemplos incluem, sem limitação, acetilênico ( $-C\equiv CH$ ) e propargila ( $-CH_2C\equiv CH$ ).

O termo "alquíleno" refere-se a um radical hidrocarboneto saturado, de cadeia ramificada ou linear ou cílico, de 1-18 átomos de carbono, e que possui dois centros do radical monovalente derivado pela remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo átomo de carbono ou de dois átomos de carbono diferentes de um alcano parente. Radicais alquíleno típicos incluem, sem limitação: metíleno ( $-CH_2-$ ) 1,2-etila ( $-CH_2CH_2-$ ), 1,3-propila ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), 1,4-butila ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ), e similares.

O termo "alquenileno" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado, de cadeia ramificada ou linear ou cílico, de 2-18 átomos de carbono, e que possui dois centros do radical monovalente derivado pela remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo átomo de carbono ou de dois átomos de carbono diferentes de um alqueno parente. Radicais alquenileno típicos incluem, sem limitação, 1,2-etileno ( $-CH\equiv CH-$ ).

O termo "alquinileno" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado, de cadeia ramificada ou linear ou cílico, de 2-18 átomos de carbono, e que possui dois centros do radical monovalente derivado pela remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo átomo de carbono ou de dois átomos de carbono diferentes de um alquino parente. Radicais alquinileno típicos incluem, sem limitação, acetileno ( $-C\equiv C-$ ), propargila ( $-CH_2C\equiv C-$ ) e 4-pentinila ( $-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$ ).

"Carbociclo" e "carbociclila" significam um anel não aromático, saturado ou insaturado, que possui 3 a 12 átomos de carbono como um anel monocíclico, ou 7 a 12 átomos de carbono como um anel bicíclico. Carbociclos bicíclico possuem de 7 a 12 átomos no anel, por exemplo, dispostos como um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6], ou 9 ou 10 átomos no anel dispostos como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6], ou como sistemas em ponte como, por exemplo, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano e biciclo[3,2,2]nonano. Exemplos de carbociclos monocíclicos incluem, sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, 1-ciclopent-1-enila, 1-ciclopent-2-

enila, 1-ciclopent-3-enila, ciclohexila, 1-ciclohex-1-enila, 1-ciclohex-2-enila, 1-ciclohex-3-enila, ciclohexadienila, cicloheptila, ciclooctila, ciclononila, ciclodecila, cicloundecila e ciclododecila.

"Arila" significa um radical hidrocarboneto monovalente aromático de 6-20 átomos de carbono derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de carbono de um sistema de anel aromático parente. Alguns grupos arila são representados nas estruturas exemplares como "Ar". Arila inclui um radical bicíclico que compreende um anel aromático com um anel fundido não aromático ou parcialmente saturado. Grupos arila típicos incluem, sem limitação, radicais derivados de benzeno, benzeno substituído, naftaleno, antraceno, bifenila, indenila, indanila, 1,2-diidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftila, e similares.

O termo "heteroalquila" refere-se ao radical hidrocarboneto monovalente saturado de cadeia linear ou ramificada de 1 a 12 átomos de carbono, em que pelo menos um dos átomos de carbono é substituído por um heteroátomo selecionado de N, O ou S, e em que o radical pode ser um radical carbono ou radical heteroátomo (ou seja, o heteroátomo pode aparecer no meio ou na extremidade do radical). O radical heteroalquila pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes aqui descritos. O termo "heteroalquila" engloba radicais alcóxi e heteroalcóxi.

O termo "heteroalquenila" refere-se ao radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada de 2 a 12 átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação dupla, por exemplo, etenila, propenila, e similares, em que pelo menos um dos átomos de carbono é substituído por um heteroátomo selecionado de N, O ou S, e em que o radical pode ser um radical carbono ou radical heteroátomo (ou seja, o heteroátomo pode aparecer no meio ou na extremidade do radical). O radical heteroalquenila pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes aqui descritos, e inclui radicais que possuem orientações "cis" e "trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z".

O termo "heteroalquinila" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado de 2 a 12 átomos de carbono que contém

pelo menos uma ligação tripla. Exemplos incluem, sem limitação, etinila, propinila, e similares, em que pelo menos um dos átomos de carbono é substituído por um heteroátomo selecionado de N, O ou S, e em que o radical pode ser um radical carbono ou radical heteroátomo (ou seja, o heteroátomo pode aparecer no meio ou na extremidade do radical). O radical heteroalquinila pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes aqui descritos.

Os termos "heterocicloalquila", "heterociclo" ou "heterociclica" referem-se a um radical carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos no anel, no qual pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, os átomos restantes do anel sendo C, em que um ou mais átomos no anel podem ser opcionalmente substituídos independentemente por um ou mais substituintes descritos abaixo. O radical pode ser um radical carbono ou radical heteroátomo. O termo ainda inclui sistemas em anel fundido bicíclicos e tricíclicos que incluem um heterociclo fundido a um ou mais anéis carbocíclicos ou heterocíclicos. "Heterocicloalquila" também inclui radicais nos quais os radicais heterociclo estão fundidos com anéis aromáticos ou heteroaromáticos. Exemplos de anéis heterocicloalquila incluem, sem limitação, pirrolidinila, tetrahidrofurila, diidrofuranila, tetrahidrotienila, tetrahidropiranila, diidropiranila, tetrahidrotiopiranila, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanila, piperazinila, homopiperazinila, azetidinila, oxetanila, tietanila, homopiperidinila, oxepanila, tiepanila, oxazepinila, diazepinila, tiazepinila, 1,2,3,6-tetrahidropiridinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, indolinila, 2H-piranila, 4H-piranila, dioxanila, 1,3-dioxolanila, pirazolinila, ditianila, ditiolanila, diidropiranila, diidrotienila, diidrofuranila, pirazolidinilimidazolinila, imidazolidinila, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanila, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanila, azabiciclo[2.2.2]hexanila, 3H-indolila e quinolizinila. Porções espiro também estão incluídas dentro do escopo desta definição. Os grupos citados anteriormente, como derivados dos grupos listados acima, podem ser anexados ao C ou anexados ao N, quando isso for possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrol pode ser pirrol-1-il (anexado ao N) ou pirrol-3-il (anexado ao C). Além disso, um grupo derivado de imida-

zol pode ser imidazol-1-il (anexado ao N) ou imidazol-3-il (anexado ao C). Um exemplo de um grupo heterocíclico em que 2 átomos no anel de carbono são substituídos por porções oxo (=O) é 1,1-dioxo-tiomorfolinila. Os grupos heterociclo aqui apresentados são não substituídos ou, como especificado, substituídos em uma ou mais posições substituíveis por vários grupos.

O termo "heteroarila" refere-se a um radical monovalente aromático de anéis de 5, 6 ou 7 membros que inclui sistemas fundidos em anel (pelo menos um dos quais é aromático) de 5-10 átomos, que contém pelo menos um a até quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Exemplos de grupos heteroarila incluem, sem limitação, piridinila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, piridazinila, triazinila, isoindolila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, tiadiazolila, furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila e furopiridinila. Porções espiro também estão incluídas dentro do escopo desta definição. Grupos heteroarila são opcionalmente mono-, di-, ou trissubstituídos por, por exemplo, halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalquila, arila, heteroarila e hidróxi.

Como forma de exemplo, e não de limitação, heterociclos e heteroarais ligados por carbono são unidos na posição 2, 3, 4, 5 ou 6 de uma piridina, posição 3, 4, 5 ou 6 de uma piridazina, posição 2, 4, 5, ou 6 de uma pirimidina, posição 2, 3, 5 ou 6 de uma pirazina, posição 2, 3, 4 ou 5 de um furano, tetrahidofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou tetrahidropirrol, posição 2, 4 ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, posição 3, 4 ou 5 de um isoxazol, pirazol ou isotiazol, posição 2 ou 3 de uma aziridina, posição 2, 3 ou 4 de uma azetidina, posição 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de uma quinolina ou posição 1, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de uma isoquinolina. Exemplos de heterociclos ligados por carbono incluem, sem limitação, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 5-piridila, 6-piridila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 5-piridazinila, 6-piridazinila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2-pirazinila, 3-pirazinila, 5-

pirazinila, 6-pirazinila, 2-tiazolila, 4-tiazolila ou 5-tiazolila.

Como forma de exemplo, e não de limitação, heterociclos e heteroarils ligados por nitrogênio são unidos na posição 1 de uma aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posição 2 de um isoindol ou isoindolina, posição 4 de um morfolino, e posição 9 de um carbazol ou  $\beta$ -carbolina. Exemplos de heterociclos ligados por nitrogênio incluem 1-aziridila, 1-azetedila, 1-pirrolila, 1-imidazolila, 1-pirazolila e 1-piperidinila.

"Alquila substituída", "arila substituída", "heterocyclila substituída" e "cicloalquila substituído" significam alquila, arila, heterocyclila e cicloalquila, respectivamente, nos quais um ou mais átomos de hidrogênio são, cada um independentemente, substituídos por um substituinte. Substituintes típicos incluem, sem limitação, F, Cl, Br, I, OH, OR, R, =O, =S, =NR, =N<sup>+</sup>(O)(R), N(OR), =N<sup>+</sup>(O)(OR), =N-NRR', -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NRR', -NRR', -N<sup>+</sup>RR'R", N(R)C(=O)R', -N(R)C(=O)OR', -N(R)C(=O)NR'R", -SR, -OC(=O)R, -OC(=O)OR, -OC(=O)NRR', -OS(O)2(OR), -OP(=O)(OR)<sub>2</sub>, -OP(OR)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR)NR'R", -S(O)R, -S(O)2R, -S(O)2NR, -S(O)(OR), -S(O)2(OR), -SC(=O)R, -SC(=O)OR, =O e -SC(=O)NRR'; em que cada R, R' e R" é independentemente selecionado de H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquenila, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquinila, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arila e C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> heterociclo. Grupos alquenila, alquinila, alquileno, alquenileno e alquinileno como descritos acima também podem ser similarmente substituídos.

Em uma modalidade, a invenção também fornece compostos de

25 Fórmula I em que:

X é NR<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub> ou CO;

R<sup>1</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquinila, cicloalquila, heterocycloalquila, Z<sub>n</sub>-arila, heteroarila, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(=O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)R<sup>14</sup>, -S(O)2R<sup>14</sup> ou -S(O)2NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, em que as referidas porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocycloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos

- selecionados independentemente de F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, oxo (desde que ele não esteja no referido arila ou heteroarila) alquila, Z<sub>n</sub>-arila, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-heteroarila, Z<sub>n</sub>-CN, Z<sub>n</sub>-OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-C(O)R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-C(O)-heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>15</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>13</sup>,
- 5 Z<sub>n</sub>-SR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>C(=O)NR<sup>13</sup> e Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;
- 10 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são selecionados independentemente de H, F, Cl, Br, I, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>, -OR<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)O R<sup>12</sup>, -OC(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)-R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> e -NR<sup>12</sup>-C(O)OR<sup>13</sup>;
- 15 R<sup>5</sup> é H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquinila, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> heterocicloalquila, -C(O)R<sup>12</sup> ou -C(O)OR<sup>12</sup>, em que as referidas porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila e amino;
- 20 R<sup>6</sup> é
- 
- 20 em que
- (i) R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> formam um anel carbocíclico fundido de 5 ou 6 membros substituídos por =Y, e R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são selecionados independentemente de H, F, Cl, Br e I, ou
- (ii) R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> formam um anel carbocíclico fundido de 5 ou 6 membros substituídos por =Y, e R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são selecionados independentemente de H, F, Cl, Br e I;
- 25 Y é O ou N-OH;
- R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são selecionados independentemente de H, alquila, alquenila,

alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, hetero-cicloalquila, arila e heteroarila, em que os referidos alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila, amino, alquilamino e dialquilamino;

5 R<sup>15</sup> é H, -SO<sub>2</sub>-alquila, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-OH, -C(O)O-alquila, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que as referidas porções

10 alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila e amino;

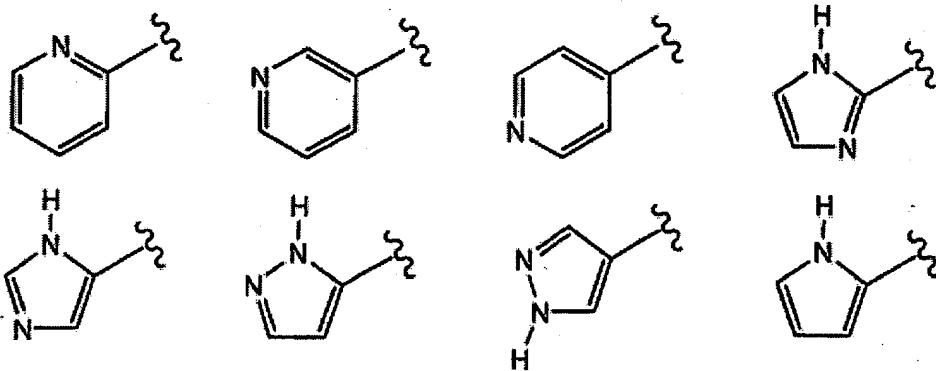
Z é alquíleno que possui de 1 a 4 carbonos, ou alquenileno ou alquinileno,

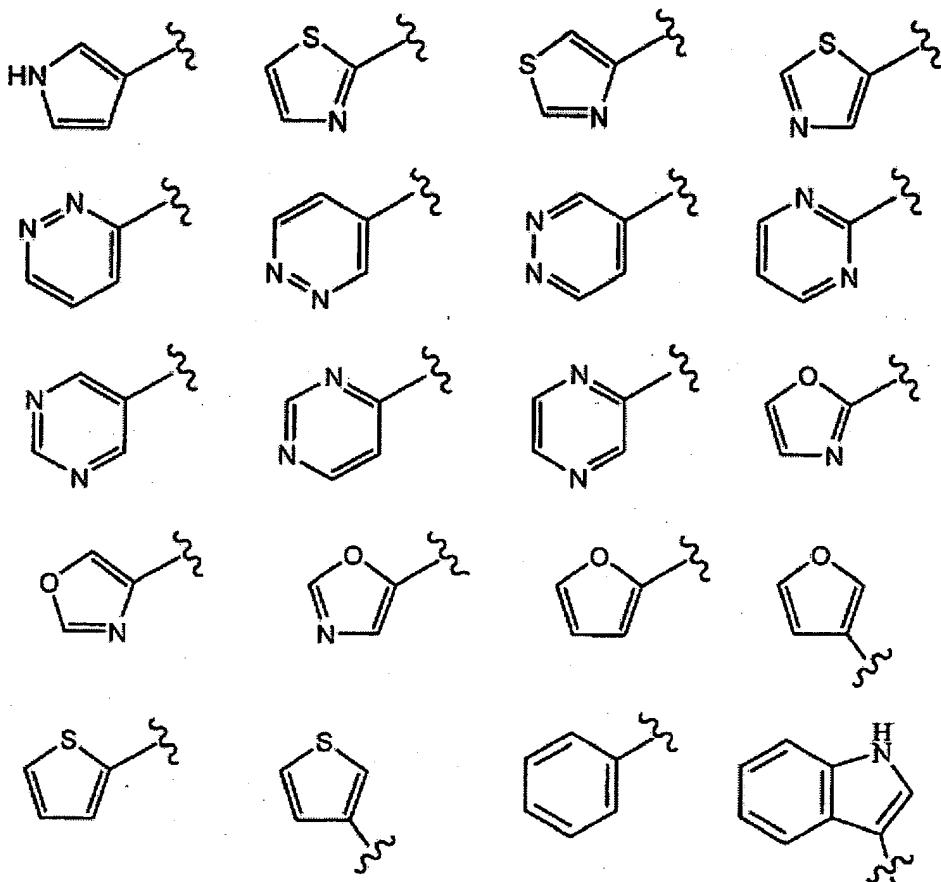
15 cada um tendo de 2 a 4 carbonos, em que os referidos alquíleno, alquenileno e alquinileno são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila e amino; e

n é 0, 1, 2, 3 ou 4.

Modalidades exemplares de R<sup>1</sup> para compostos de Fórmula I

20 incluem, sem limitação, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 5-piridazinila, 2-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2-pirazinila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila, 2-furanoila, 3-furanoila, 2-tienila, 3-tienila, fenila, 3-indolila, e formas substituídas destes, e mostradas como:





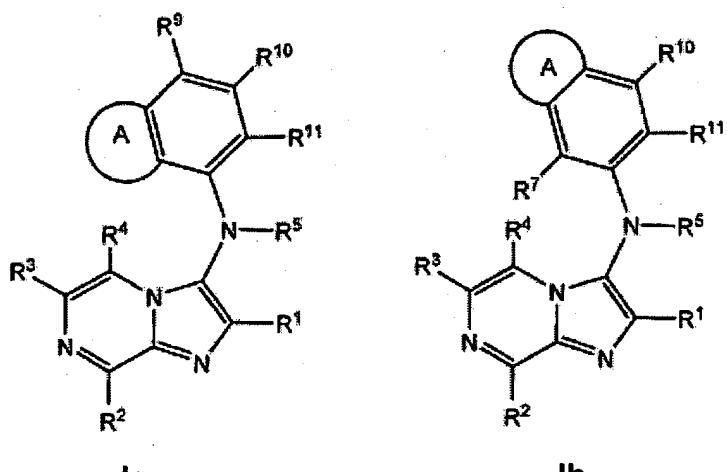
Modalidades exemplares de  $R^1$  para compostos de Fórmula I incluem, sem limitação, arila opcionalmente substituído por um ou mais de hidroximetila, metilaminocarbonilmetóxi, amino, 2-(dimetilamino)-etilamino-carbonila, metoxicarbonilmetóxi, etilamino, acilamino, dimetilaminocarbonilmetóxi, carboximetóxi, hidróxi, aminocarbonilmetóxi, metóxi, flúor, metila, metilaminocarbonila, morfolinocarbonilmetóxi, N-(2-metoxietila)-N-metilaminocarbonilmetóxi, isopropilaminocarbonila, metoxicarbonila, carbóxi, acilaminometila, nitro, metilsulfonilamino, morfolino, metilsulfonila, dimetilamino, ciano, metiltio, terc-butoxicarbonilamino, N-(2-hidroxietil)metilamino, amino-metila, morfolinocarbonila, 2-metoxietóxi, pirazol-1-ila, N-(terc-butoxicarbonil)etilamino, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, ou N,N-di(metilsulfonil)amino.

Modalidades exemplares de R<sup>1</sup> para compostos de Fórmula I incluem, sem limitação, fenila opcionalmente substituída por uma ou mais hidroximetila, metilaminocarbonilmetóxi, amino, 2-(dimetilamino)-15 etilaminocarbonila, metoxicarbonilmetóxi, etilamino, acilamino, dimetilaminocarbonilmetóxi, carboximetóxi, hidróxi, aminocarbonilmetóxi, metóxi, flúor,

metila, metilaminocarbonila, morfolinocarbonilmetóxi, N-(2-metoxietil)-N-metilaminocarbonil-metóxi, isopropilaminocarbonila, metoxicarbonila, carbóxi, acilaminometila, nitro, metilsulfonilamino, morfolino, metilsulfonila, dimetilamino, ciano, metiltio, terc-butoxicarbonilamino, N-(2-hidroxietil)metilamino, 5 aminometila, morfolinocarbonila, 2-metoxietóxi, pirazol-1-ila, N-(terc-butoxicarbonil)etilamino, 3,5-dimetilpi-razol-1-ila ou N,N-di(metilsulfonil)amino.

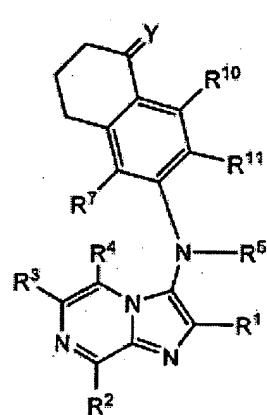
Modalidades exemplares de R<sup>1</sup> para compostos de Fórmula I incluem, sem limitação, 1-metil-1H-indol-3-ila, 2-furila, 2-tienila, 2-tiazoila, 1-metilpirazol-4-ila, 3-furila, 6-aminopirid-3-il-1-metilpirol-2-ila, 1-etil-2-oxo-1,2-diidropirid-5-ila, 1-(pirid-3-il)pirrol-2-ila, 3-tienila, 5-tiazolila, 5-ciano-6-metiltiopirid-2-ila, 6-metoxipirid-3-ila, 2-pirrolila, 6-(terc-butoxicarbonilamino)pirid-3-ila, 1,2,3-tiadiazol-4-ila, 2-quinolila, 3-piridila, 5-metoxipirid-2-ila, 2-hidroxipropila, benzila, 2-oxo-1,2-diidropirid-5-ila, 2(metoxicarbonil)etila, 1-(2-cianoetil)pirrol-2-ila, 3-piperidinila, 2-oxo-1,2-diidropirid-4-ila, 3-aminopropila, metila, 4-metoxibenzila, 1-(2-tiazolil)pirrol-2-ila, 2-tetrahidrofuranoila, 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-ila, 2-aminoetila, 1-(4-metilpirid-2-il)pirrol-2-ila, 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ila ou 4-piperidila.

20 Modalidades exemplares de compostos de Fórmula I incluem as Fórmulas Ia e Ib:

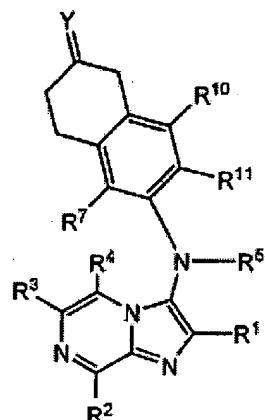


em que A é um anel carbocíclico fundido de 5 ou 6 membros substituídos  
25 por =Y.

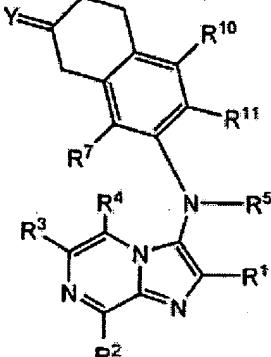
Modalidades exemplares de compostos de Fórmula I também incluem as Fórmulas Ic-Ip:



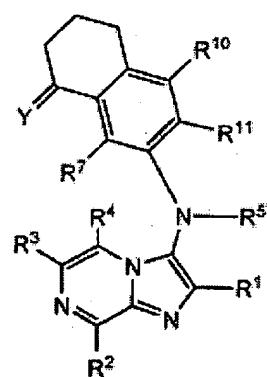
Ic



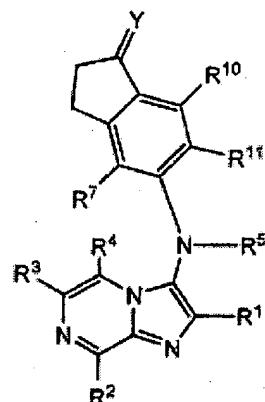
Id



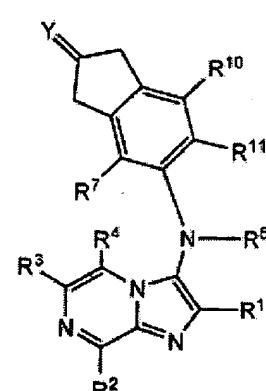
Ie



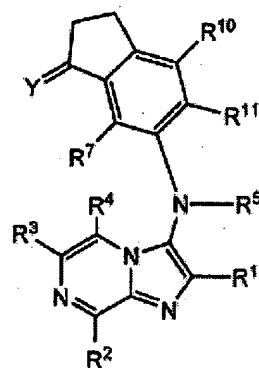
If



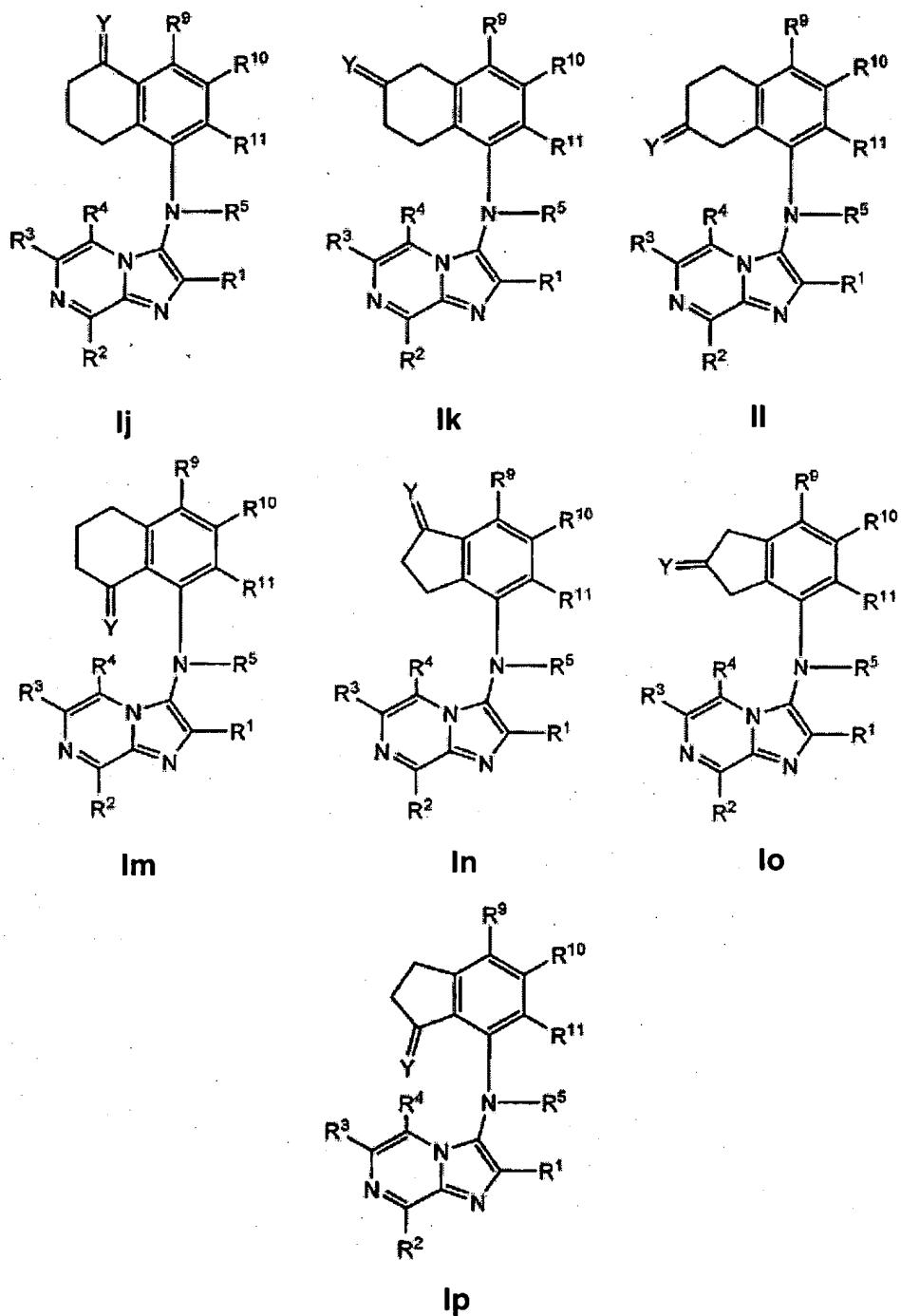
Ig



Ih



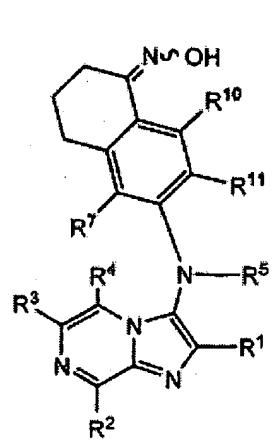
II



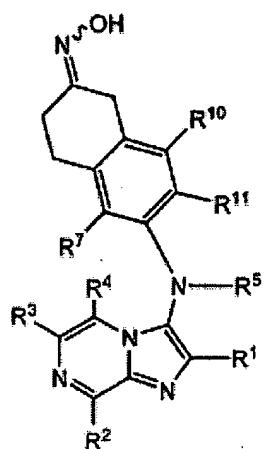
Em modalidades de compostos de Fórmulas Ic-Ip nas quais =Y

5 é N-OH, a porção oxima pode existir tanto como o isômero E quanto Z ou como uma mistura de ambos.

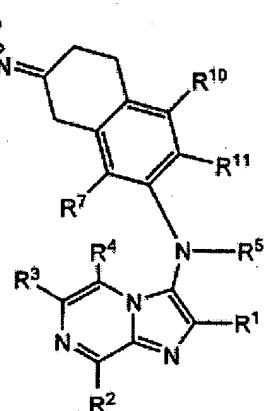
Modalidades exemplares de compostos de Fórmula I também incluem as Fórmulas Iq-Idd:



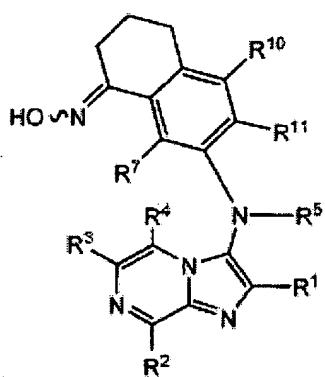
Iq



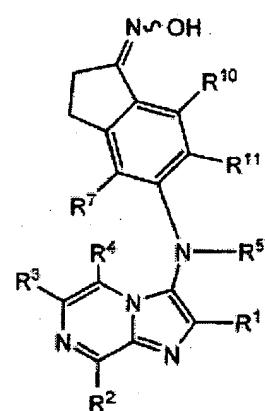
Ir



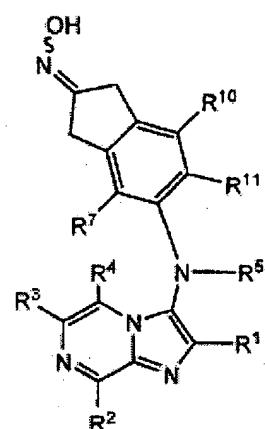
Is



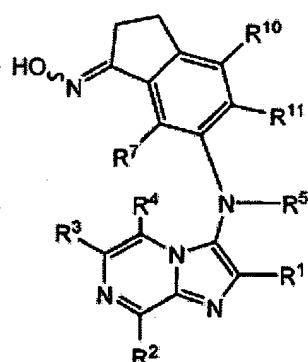
It



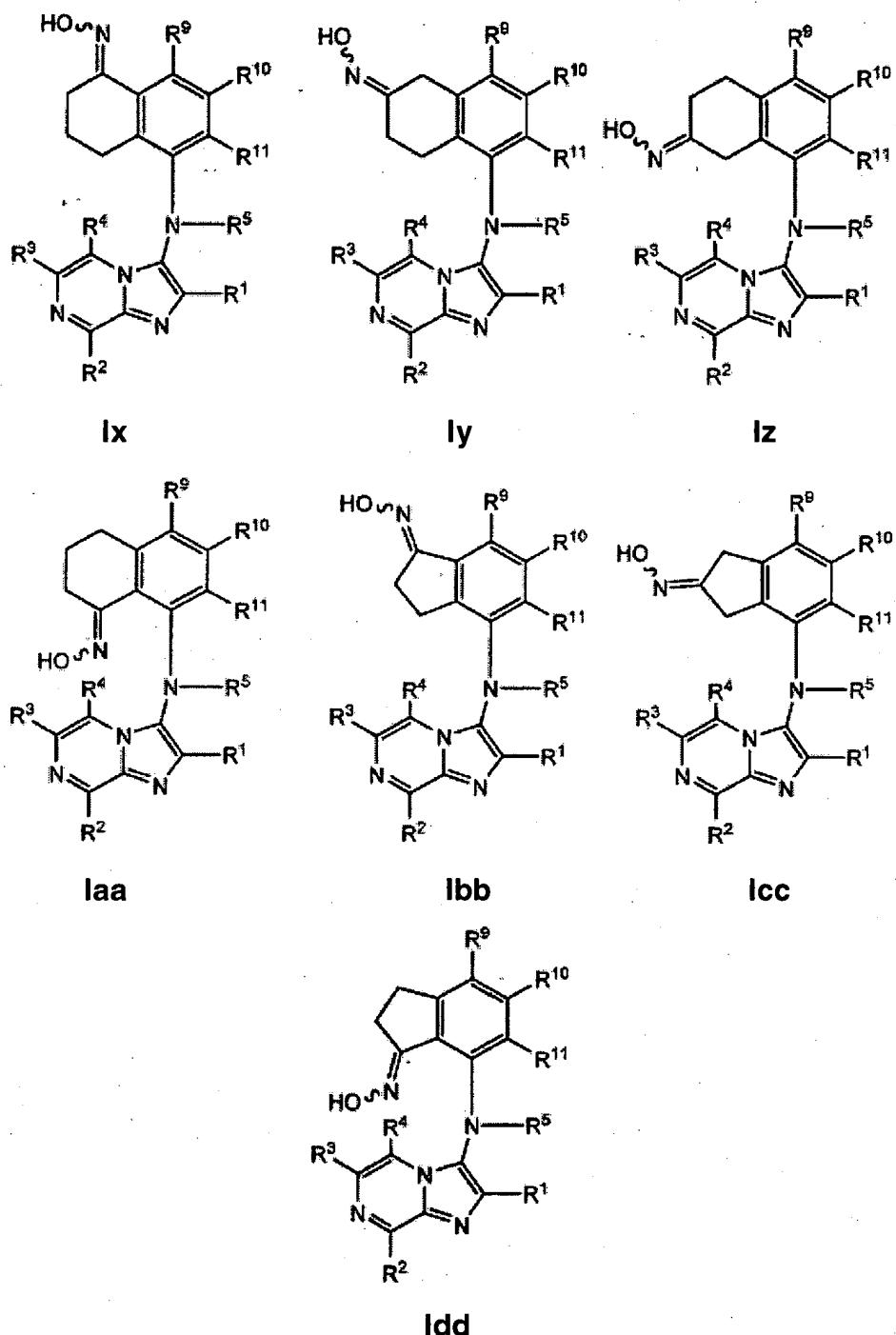
Iu



Iv



Iw



Em modalidades de compostos de Fórmula Iq-Idd nas quais =Y 5 é N-OH, a porção oxima pode existir tanto como o isômero E quanto Z ou como uma mistura de ambos.

Além dos compostos de Fórmula I, a invenção também inclui solvatos, pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente ativos, e sais farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

com uma ou mais moléculas solventes.

O termo "pró-fármaco", da forma aqui utilizada, refere-se a uma forma precursora ou derivada de um composto de Fórmula I que é menos citotóxica para as células tumorais comparada com o composto de Fórmula I

5 parente e é capaz de ser ativada ou convertida enzimática ou hidroliticamente na forma parente mais ativa. Vide, por exemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, "615th Meeting Belfast" (1986) e Stella, et. al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery", *Directed Drug Delivery*, Borchardt, et. al.,

10 (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985). Os pró-fármacos desta invenção incluem, sem limitação, pró-fármacos contendo fosfato, pró-fármacos contendo tiofosfato, pró-fármacos contendo sulfato, pró-fármacos contendo peptídeo, pró-fármacos glicosilados, pró-fármacos contendo  $\beta$ -lactam, pró-fármacos contendo fenoxiacetamida opcionalmente substituída ou pró-

15 fármacos contendo fenilacetamida opcionalmente substituída, pró-fármacos de 5-fluorcitosina e de outras 5-fluoruridinas que podem ser convertidos no fármaco não citotóxico mais ativo. Pró-fármacos também incluem compostos de Fórmula I em que um resíduo de aminoácido, ou uma cadeia de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácidos, é ligado

20 covalentemente através de uma ligação amida ou éster a um grupo ácido livre amino, hidróxi ou carboxílico de um composto de Fórmula I. Os resíduos de aminoácidos incluem, sem limitação, os aminoácidos de ocorrência natural normalmente designados por símbolos de três letras, e também incluem 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina,

25 norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homosserina, ornitina e metionina sulfona.

Também são englobados tipos adicionais de pró-fármacos. Por exemplo, grupos carboxila livres de compostos de Fórmula I podem ser derivatizados como ésteres de amidas ou alquila. Como outro exemplo, os compostos desta invenção que compreendem grupos hidróxi livres podem ser derivatizados como pró-fármacos por conversão dos grupos hidróxi que incluem um éster de fosfato, hemissuccinato, dimetilaminoacetato ou fosforilo-

- ximetiloxicarbonila, como apresentado em *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Pró-fármacos de carbamato de grupos hidróxi e amino também são incluídos, bem como pró-fármacos de carbonato, ésteres de sulfonato e ésteres de sulfato de grupos hidróxi. A derivatização de grupos hidróxi, como (acilóxi)metila e (acilóxi)etila éteres, em que o grupo acila pode ser um éster de alquila, opcionalmente substituída por grupos que incluem, sem limitação, funcionalidades éter, amina e ácido carboxílico, ou em que o grupo acila é um éster de aminoácido como descrito acima, também está englobada. Pró-fármacos desse tipo são descritos em *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 10.
- 10 Exemplos mais específicos incluem a troca do átomo de hidrogênio do grupo álcool por um grupo como, por exemplo,  $(C_1-C_6)alcanoiloximetila$ ,  $1-((C_1-C_6)alcanoilóxi)etila$ ,  $1\text{-metil-1-}((C_1-C_6)alcanoilóxi)etila$ ,  $(C_1-C_6)alcoxicarboniloximetila$ ,  $N-(C_1-C_6)alcoxicarbonilaminometila$ , succinoila,  $(C_1-C_6)alcanoila$ ,  $\alpha\text{-amino}(C_1-C_4)alcanoila$ , arilacila e  $\alpha\text{-aminoacila}$  ou  $\alpha\text{-aminoacil-}\alpha\text{-aminoacila}$ , em que cada grupo  $\alpha\text{-aminoacila}$  é independentemente selecionado dos L-aminoácidos de ocorrência natural,  $P(O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(O(C_1-C_6)alquil)_2$  ou glicosila (o radical que resulta da remoção de um grupo hidroxila da forma hemiacetal de um carboidrato).

Aminas livres do composto de Fórmula I também podem ser derivatizadas como pró-fármacos de amida, sulfonamida ou fosfonamida. Todas essas porções de pró-fármaco podem incorporar grupos que incluem, sem limitação, funcionalidades éter, amina e ácido carboxílico. Por exemplo, um pró-fármaco pode ser formado pela troca de um átomo de hidrogênio no grupo amina por um grupo como, por exemplo, R-carbonila, RO-carbonila, NRR'-carbonila, em que R e R' são, cada um independentemente,  $(C_1-C_{10})alquila$ ,  $(C_3-C_7)cicloalquila$ , benzila, ou R-carbonila é um  $\alpha\text{-aminoacila}$  natural ou  $\alpha\text{-aminoacila}$  natural- $\alpha\text{-aminoacila}$  natural,  $-C(OH)C(O)OU$ , em que Y é H,  $(C_1-C_6)alquila$  ou benzila,  $-C(OY_0)Y_1$ , em que  $Y_0$  é  $(C_1-C_4)alquila$  e  $Y_1$  é  $(C_1-C_6)alquila$ , carbóxi $(C_1-C_6)alquila$ , amino $(C_1-C_4)alquila$  ou mono-N-ou di-N,N- $(C_1-C_6)alquilaminoalquila$ ,  $-C(Y_2)Y_3$ , em que  $Y_2$  é H ou metila e  $Y_3$  é mono-N- ou di-N,N- $(C_1-C_6)alquilamino$ , morfolino, piperidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila.

Um "metabólito" é um produto produzido através do metabolismo no corpo de um composto especificado ou sal do mesmo. Os metabólitos de um composto podem ser identificados com a utilização de área de rotina conhecidas na técnica, e suas atividades determinadas com o uso de testes 5 como os aqui descritos.

Um "sal farmaceuticamente aceitável", como aqui usado, refere-se aos sais orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis de um composto da invenção. Sais exemplares incluem, sem limitação, sais de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisínato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato (ou seja, 1,1'-metíleno-bis-(2-hidróxi-3-naftoato)). Um sal farmaceuticamente aceitável pode envolver a inclusão de outra molécula como, por exemplo, um íon acetato, um íon succinato ou outro contra-íon. O contra-íon pode ser qualquer porção orgânica ou inorgânica que estabilize a carga no composto parente. Além disso, um sal farmaceuticamente aceitável pode ter mais de um átomo carregado em sua estrutura. 10 Nos casos em que vários átomos carregados são parte do sal farmaceuticamente aceitável, pode haver vários contra-íons. Portanto, um sal farmaceuticamente aceitável pode ter um ou mais átomos carregados e/ou um ou 15 mais contra-íons.

Caso o composto da invenção seja uma base, o sal farmaceuticamente aceitável desejado pode ser preparado por qualquer método adequado disponível na técnica, por exemplo, tratamento da base livre com um ácido inorgânico como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, ou com um ácido orgânico como, por exemplo, ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, 20 ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico e ácido piranosidila como, por exemplo, ácido glicurônico ou ácido galacturônico, um ácido alfa-hidróxi como, por 25

exemplo, ácido cítrico ou ácido tartárico, um aminoácido como, por exemplo, ácido aspártico ou ácido glutâmico, um ácido aromático como, por exemplo, ácido benzóico ou ácido cinâmico, um ácido sulfônico como, por exemplo, ácido p-toluenossulfônico ou ácido etanossulfônico, ou semelhantes.

5           Caso o composto da invenção seja um ácido, o sal farmaceuticamente aceitável desejado pode ser preparado por qualquer método adequado, por exemplo, tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica como, por exemplo, uma amina (primária, secundária ou terciária), um hidróxido de metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino terroso, ou semelhantes. Exemplos ilustrativos de sais adequados incluem, sem limitação, sais orgânicos derivados de aminoácidos, tais como glicina e arginina, amônia, aminas primárias, secundárias e terciárias, e aminas cíclicas, tais como piperidina, morfolino e piperazina, e sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássios, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio e lítio.

10           A frase "farmaceuticamente aceitável" indica que a substância ou composição deve ser compatível química e/ou toxicologicamente com os outros ingredientes que formam uma formulação, e/ou com o mamífero que está sendo tratado com ela.

15           Os compostos da invenção podem conter centros assimétricos ou quirais e, portanto, existem em diferentes formas estereoisoméricas. O termo "quirala" refere-se às moléculas que possuem a propriedade de não se sobreponem ao parceiro de imagem espelcular, enquanto o termo "aquirala" refere-se às moléculas que podem ser sobrepostas ao seu parceiro de imagem espelcular. Pretende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da invenção, incluindo, sem limitação, diastereômeros, enantiômeros e atropisômeros, além de misturas destas, tais como misturas racêmicas, formem parte da presente invenção. O termo "estereoisômeros" refere-se aos compostos que possuem constituição química idêntica, mas diferem com relação ao arranjo dos átomos ou grupos no espaço. "Diastereômero" refere-se a um estereoisômero com dois ou mais centros de quiralidade, e cujas moléculas não são imagens especulares entre elas. Diastereômeros possuem propriedades físicas diferentes, por exemplo, pontos de fusão, pon-

tos de ebulação, propriedades espectrais e reatividades. Misturas de diastereômeros podem ser separadas sob procedimentos analíticos de alta resolução, tais como eletroforese e cromatografia. "Enantiômeros" referem-se a dois estereoisômeros de um composto que não são imagens especulares

5 que não são sobrepostas entre eles. As definições e convenções estereoquímicas aqui usadas geralmente seguem S.P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nova York; e Eliel, E. e Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nova York, 1994. Muitos compostos orgânicos existem

10 em formas opticamente ativas, ou seja, possuem a capacidade de girar no plano da luz plano-polarizada. Na descrição de um composto opticamente ativo, os prefixos D e L, ou R e S, são usados para denotar a configuração absoluta da molécula em torno de seu centro(s) quiral. Os prefixos d e l ou (+) e (-) são empregados para designar o sinal de rotação da luz plano-polarizada pelo composto, com (-) ou l significando que o composto é levo-rotatório. Um composto com prefixo (+) ou d é dextro-rotatório. Para certa estrutura química, esses estereoisômeros são idênticos, exceto pelo fato de que são imagens especulares entre eles. Um estereoisômero específico também pode ser chamado de um enantiômero, e uma mistura desses isômeros é freqüentemente denominada uma mistura enantiomérica. Uma mistura de enantiômeros 50:50 é denominada uma mistura racêmica ou um racemato, que pode ocorrer quando não houver estéreo-seleção ou estéreo-specificidade em uma reação ou processo químico. Os termos "mistura racêmica" e "racemato" referem-se a uma mistura eqüimolar de duas espécies

15 enantioméricas, desprovidas de atividade óptica.

20

25

Além disso, a presente invenção engloba todos os isômeros geométricos e posicionais. Por exemplo, caso um composto da presente invenção incorpore uma ligação dupla ou um anel fundido, as formas cis e trans, bem como misturas destas, estão englobadas dentro do escopo da invenção. Tanto os isômeros posicionais únicos quanto isômeros de misturas de posicionais, por exemplo, que resultam da N-oxidação dos anéis pirimidina e pirazina, também estão dentro do escopo da presente invenção.

Nas estruturas aqui mostradas, em que a estereoquímica de qualquer átomo quiral em particular não é especificada, todos os estereoisômeros são contemplados e incluídos como compostos da invenção. Quando a estereoquímica for especificada por uma cunha sólida ou uma 5 linha pontilhada representando uma configuração em particular, aquele estereoisômero será assim especificado e definido.

Os compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas bem como em formas solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis, tais como água, etanol, e similares, e pretende-se que a 10 invenção englobe formas tanto solvatadas e não solvatadas.

Também é possível que os compostos da presente invenção possam existir em diferentes formas tautoméricas, e todas essas formas estão englobadas dentro do escopo da invenção. O termo "tautômero" ou "forma tautomérica" refere-se aos isômeros estruturais de diferentes energias 15 que são intercambiáveis por meio de uma barreira de baixa energia. Por exemplo, tautômeros de próton (também conhecidos como tautômeros prototróficos) incluem interconversões por meio de migração de um próton, por exemplo, isomerizações ceto-enol e imina-examina. Tautômeros de valência incluem interconversões por reorganização de alguns dos elétrons de liga- 20 ção.

A presente invenção também engloba compostos da presente invenção marcados isotopicamente que são idênticos àqueles aqui apresentados, exceto pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que possui uma massa atômica ou número de massa diferente da 25 massa atômica ou do número de massa normalmente encontrado na natureza. Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento em particular, como especificado, são contemplados no escopo dos compostos da invenção, e seus usos. Isótopos exemplares que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, cloro e iodo, tais como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ . Certos compostos da 30 presente invenção marcados isotopicamente (por exemplo, aqueles marcados

com  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$ ) são úteis em ensaios de distribuição no tecido de composto e/ou substrato. Isótopos tritiados (ou seja,  $^3\text{H}$ ) e com carbono-14 (ou seja,  $^{14}\text{C}$ ) são úteis por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados como, por exemplo, deutério (ou seja,  $^2\text{H}$ ) pode gerar certas vantagens terapêuticas que resultam da maior estabilidade metabólica (por exemplo, meia-vida *In vivo* aumentada ou necessidades reduzidas de dosagem) e, portanto, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Isótopos emissores de pósitron, tais como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  e  $^{18}\text{F}$ , são úteis para estudos de tomografia por emissão de pósitron (PET) para examinar ocupação de receptor de substrato. Compostos da presente invenção marcados isotopicamente podem geralmente ser preparados de acordo com procedimentos análogos àqueles apresentados nos Esquemas e/ou nos Exemplos apresentados abaixo, por substituição de um reagente marcado isotopicamente por um reagente marcado não isotopicamente.

#### SÍNTESE DE COMPOSTOS DE INIBIDOR DE RAF

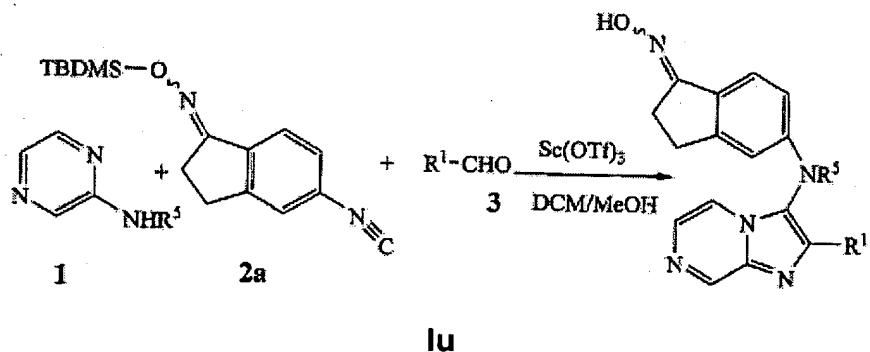
Os compostos de Fórmula I podem ser sintetizados através de vias sintéticas que incluem processos análogos àqueles bem-conhecidos nas técnicas químicas, particularmente à luz da descrição aqui contida. Os materiais de partida são geralmente disponíveis por fontes comerciais, por exemplo, Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), ou são facilmente preparados com o uso de métodos bem-conhecidos por aqueles versados na técnica (por exemplo, preparados por métodos descritos de forma geral em Louis F. Fieser e Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), ou "Beilsteins Handbuch der organischen Chemie", 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluindo suplementos (também disponível através da base de dados online Beilstein).

Para fins ilustrativos, os Esquemas 1 e 2 apresentados abaixo fornecem vias potenciais para a síntese dos compostos da presente invenção, além de intermediários fundamentais. Para uma descrição mais detalhada das etapas individuais da reação, vide a seção de Exemplos abaixo. Aqueles versados na técnica observarão que outras vias sintéticas podem

ser utilizadas para sintetizar os compostos da invenção. Embora materiais de partida e reagentes específicos sejam apresentados nos Esquemas e discutidos abaixo, outros materiais de partida e reagentes podem ser facilmente substituídos para fornecer uma variedade de derivados e/ou condições de reação. Além disso, muitos dos compostos preparados pelos métodos descritos abaixo podem ser adicionalmente modificados à luz desta descrição com o uso de química convencional conhecida por aqueles versados na técnica.

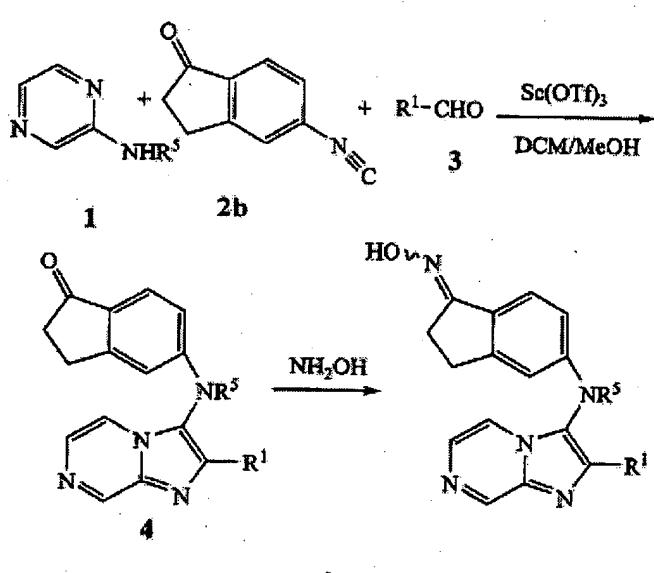
Esquema 1

10



4u

Esquema 2



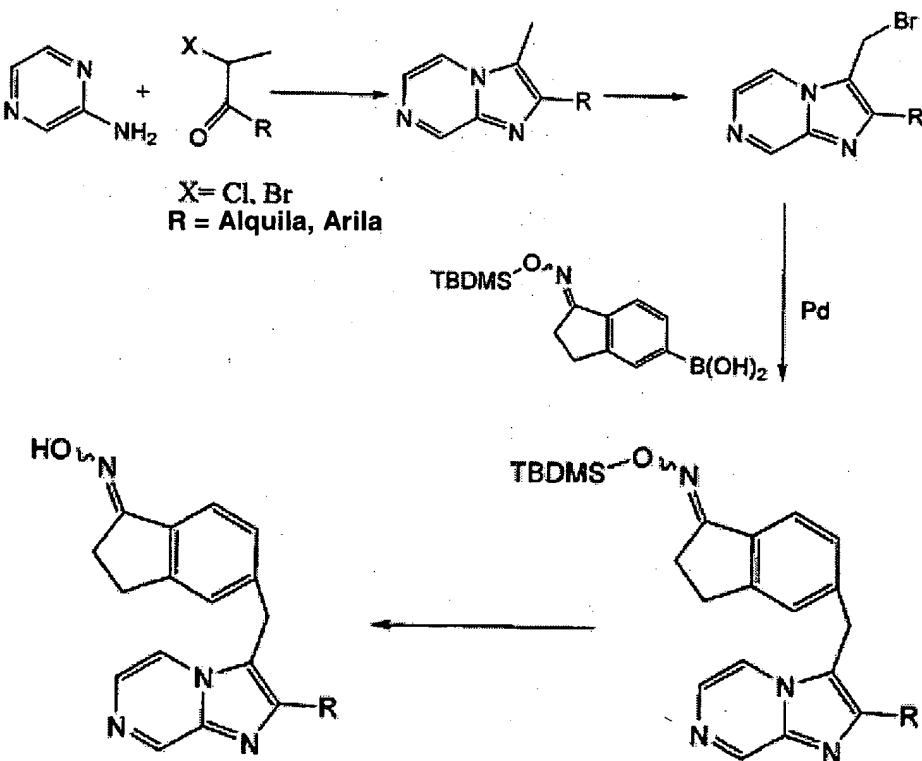
4u

Um procedimento geral para a síntese de compostos de Fórmula 15 4u, como mostrado nos Esquemas 1 e 2, compreende uma reação de ciclização [4+1] (vide, por exemplo, Blackburn, C., et. al., *Tet. Letters*, 39 (1998), 3.635-3.638 e Groebke, K. e Mehlin, F., *Synlett*, (1998), 661-663) que envol-

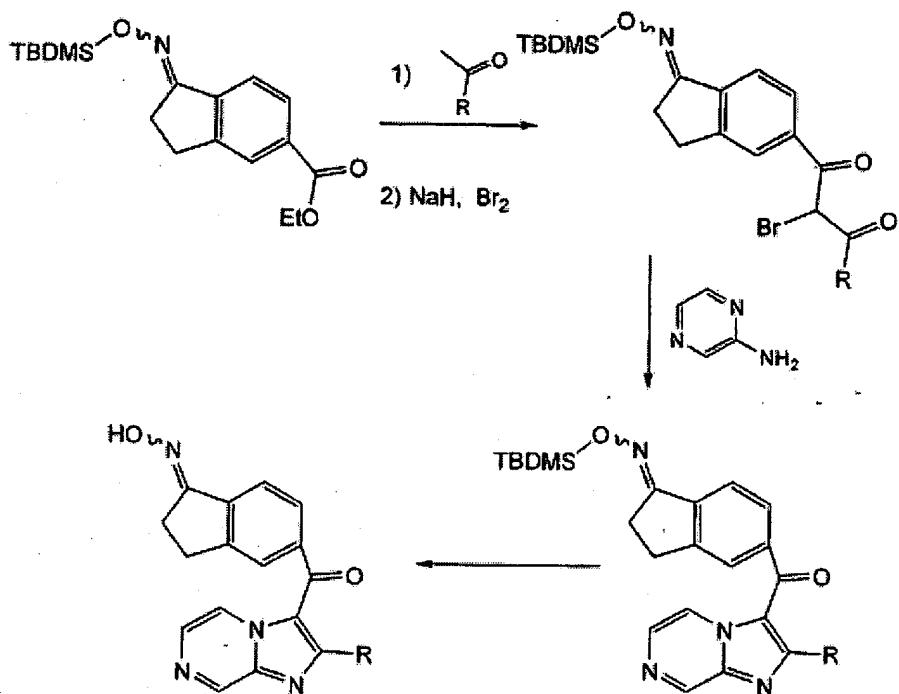
ve os componentes apropriados pirazina (1), isonitrila (2a ou 2b) e aldeído (3). A reação pode ser realizada com derivado oxima, como mostrado no Esquema 1, para fornecer a oxima desejada, ou com o derivado cetona, como mostrado no Esquema 2, em que o intermediário imidazopirazina 4 é convertido na oxima Iu por tratamento com hidroxilamina. Todos os compostos foram caracterizados por RMN (ressonância magnética nuclear) de próton e MS.

Os Esquemas 3 e 4 mostram vias de adições até os compostos da presente invenção. A condensação de derivados pirazina com alfa-halo 10 cetonas funcionalizadas com alquila ou arila pode ser efetuada para preparar as imidazopirazinas 2,3-substituídas (vide Rimoli, M.G., *et. al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 32 (1997), 195-203 e Sablayrolles, C., *et. al.*, *J. Med. Chem.*, 27 (1984), 206-212). A brominação do grupo metila em C3 pode ser realizada com NBS para gerar o brometo intermediário que pode ser acoplado aos 15 ácidos borônicos em uma reação de acoplamento do tipo Suzuki para preparar as imidazopirazinas funcionalizadas.

Esquema 3



Esquema 4



Na preparação de compostos da presente invenção, pode ser necessária a proteção de funcionalidade remota (por exemplo, amina primária ou secundária) de intermediários. A necessidade dessa proteção irá variar, dependendo da natureza da funcionalidade remota e das condições dos métodos de preparação. Grupos de proteção amino (NH-Pg) adequados incluem acetila, trifluoracetila, t-butoxicarbonila (BOC), benziloxicarbonila (CBz) e 9-fluorenilmetilenooxicarbonila (Fmoc). A necessidade dessa proteção é rapidamente determinada por aqueles versados na técnica. Para uma descrição geral de grupos de proteção e seu uso, vide T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nova York, 1991.

#### MÉTODOS DE SEPARAÇÃO

Em cada um dos Esquemas exemplares, pode ser vantajoso separar os produtos de reação uns dos outros e/ou dos materiais de partida. Os produtos desejados de cada etapa ou série de etapas são separados e/ou purificados (daqui em diante separados) até o grau desejado de homogeneidade pelas metodologias comuns na técnica. Tipicamente, tais separações envolvem extração multifases, cristalização a partir de um solvente ou

mistura de solvente, destilação, sublimação ou cromatografia. A cromatografia pode envolver qualquer um de diversos métodos que incluem, por exemplo: métodos e aparelhos de fase reversa e fase normal; de exclusão por tamanho; de troca iônica; cromatografia líquida de alta, média e baixa pressão; métodos analíticos de pequena escala; cromatografia simulada de leito em movimento (SMB) e preparatória de camada delgada ou espessa, além de técnicas de cromatografia de camada delgada em pequena escala e instantânea.

Outra classe de métodos de separação envolve tratamento de uma mistura com um reagente selecionado para se ligar, ou de algum outro modo tornar separável, um produto desejado, material de partida não reagido, subproduto da reação, ou semelhantes. Tais reagentes incluem adsorventes ou absorventes, tais como carbono ativado, peneiras moleculares, meios de troca iônica, ou semelhantes. Alternativamente, os reagentes podem ser ácidos, no caso de um material básico, bases, no caso de um material ácido, reagentes de ligação, tais como anticorpos, proteínas de ligação, quelantes seletivos, tais como éteres-coroa, reagentes de extração iônica líquido/líquido (LIX), ou semelhantes.

A seleção de métodos de separação apropriados depende da natureza dos materiais envolvidos. Por exemplo, o ponto de ebulição e o peso molecular na destilação e sublimação, a presença ou ausência de grupos funcionais polares na cromatografia, a estabilidade de materiais em meios ácidos e básicos na extração multifases, e similares. Aqueles versados na técnica aplicarão as técnicas com maior probabilidade de obter a separação desejada.

Misturas diastereoméricas podem ser separadas em seus diastereoisômeros individuais com base nas suas diferenças físico-químicas por métodos bem-conhecidos por aqueles versados na técnica como, por exemplo, cromatografia e/ou cristalização fracionária. Enantiômeros podem ser separados convertendo-se a mistura enantiomérica em uma mistura diastereomérica por reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, auxiliar quiral como, por exemplo, um álcool quiral ou cloreto ácido

de Mosher), separando-se os diaestereoisômeros e convertendo-se (por exemplo, por hidrólise) os diaestereoisômeros individuais nos enantiômeros puros correspondentes. Além disso, alguns dos compostos da presente invenção podem ser atropisômeros (por exemplo, biaxis substituídos) e são considerados como parte desta invenção. Enantiômeros também podem ser separados através da utilização de uma coluna de HPLC quiral.

Um único estereoisômero, por exemplo, um enantiômero, substancialmente livre de seu estereoisômero, pode ser obtido por resolução da mistura racêmica com o uso de um método como formação de diastereômeros com a utilização de agentes de resolução opticamente ativos (Eliel, E. e Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nova York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3): 283-302). Misturas racêmicas de compostos quirais da invenção podem ser separadas e isoladas por qualquer método adequado, incluindo: (1) formação de sais iônicos, diastereoméricos, com compostos quirais, e separação por cristalização fracionária ou outros métodos, (2) formação de compostos diastereoméricos com reagentes de derivatização quiral, separação dos diastereômeros e conversão até os estereoisômeros puros, e (3) separação dos estereoisômeros substancialmente puros ou enriquecidos diretamente sob condições quirais. Vide: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nova York (1993).

Sob o método (1), sais diastereoméricos podem ser formados por reação de bases quirais enantiomericamente puras, tais como bricina, quinina, efedrina, estricnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina), e similares, com compostos assimétricos que abrigam funcionalidade ácida, por exemplo, ácido carboxílico e ácido sulfônico. Os sais diastereoméricos podem ser induzidos a se separarem por cristalização fracionária ou cromatografia iônica. Para separação dos isômeros ópticos de compostos amino, a adição de ácidos quirais carboxílicos ou sulfônicos, tais como ácido canforsulfônico, ácido tartárico, ácido mandélico ou ácido lático, pode resultar na formação dos sais diastereoméricos.

Alternativamente, pelo método (2), o substrato a ser resolvido é reagido com um enantiômero de um composto quiral para formar um par diastereomérico (E. e Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Compostos diastereoméricos podem ser formados reagindo-se compostos assimétricos com reagentes de derivatização quiral enantiomericamente puros, tais como derivados de mentila, seguido por separação dos diastereômeros e hidrólise, para gerar o enantiômero puro ou enriquecido. Um método de determinação da pureza óptica envolve a produção de ésteres quirais, por exemplo, um mentil éster, por exemplo, (-) mentil cloroformato na presença de base, ou éster de Mosher,  $\alpha$ -metóxi- $\alpha$ -(trifluormetil)fenil acetato (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47: 4.165), da mistura racêmica, e analisando-se o espectro por RMN quanto à presença dos dois enantiômeros ou diastereômeros atropisoméricos. Diastereômeros estáveis de compostos atropisoméricos podem ser separados e isolados por cromatografia normal e de fase reversa de acordo com métodos para a separação de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Pelo método (3), uma mistura racêmica de dois enantiômeros pode ser separada por cromatografia com o uso de uma fase quiral estacionária ("Cromatografia Líquida Quiral" (1989) W.J. Lough, Ed., Chapman e Hall, Nova York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513: 375-378). Enantiômeros enriquecidos ou purificados podem ser distinguidos por métodos usados para distinguir outras moléculas quirais com átomos de carbono assimétricos como, por exemplo, rotação óptica e dicroísmo circular.

#### ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA I

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada à condição a ser tratada. Vias adequadas incluem a via oral, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intradérmica, intratecal e epidural), transdérmica, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intra-nasal. Para tratamento imunossupressor local, os compostos podem ser administrados por administração intralesional, incluindo a perfusão ou de algum modo o contato do enxerto com o inibidor, antes do transplante. Será

observado que a via preferida pode variar, por exemplo, com a condição do receptor. Quando o composto for administrado oralmente, ele poderá ser formulado como uma pílula, cápsula, comprimido etc. com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Quando o composto for administrado por via parenteral, ele poderá ser formulado com um veículo parenteral farmaceuticamente aceitável e em uma forma injetável da dosagem unitária, como detalhado abaixo.

#### FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Como indicado, os compostos de Fórmula I e os sais e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis destes são úteis no tratamento e/ou na profilaxia de: distúrbios associados à degeneração neuronal resultantes de eventos isquêmicos, câncer, neurodegeneração crônica, dor, enxaqueca e hipertrofia cardíaca. Conseqüentemente, outro aspecto da invenção fornece métodos de prevenção ou tratamento de um distúrbio hiperproliferativo, neurodegeneração, hipertrofia cardíaca, dor, enxaqueca ou a doença ou evento neurotraumático, pela administração a um mamífero que necessita de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I, ou de uma composição que contém um composto de Fórmula I. Além disso, a presente invenção ainda fornece uma composição farmacêutica, ou seja, formulação, que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I. De acordo com um aspecto adicional da invenção, é fornecido o uso de um composto de Fórmula I, ou de um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco deste, na fabricação de um medicamento para o tratamento profilático ou terapêutico de qualquer estado de doença em um ser humano, ou outro mamífero, que é exacerbado ou causado por um distúrbio hiperproliferativo, neurodegeneração, hipertrofia cardíaca, dor, enxaqueca ou uma doença ou evento neurotraumático.

Doenças/eventos neurotraumáticos, como aqui definidos, incluem trauma craniano tanto aberto ou penetrante como, por exemplo, causado por cirurgia, ou uma lesão fechada por trauma craniano como, por exemplo, causada por uma lesão na região da cabeça. Também está incluído dentro dessa definição o acidente vascular cerebral isquêmico, particularmente à

área cerebral, ataques isquêmicos transitórios após *by-pass* coronário e declínio cognitivo em consequência de outras condições isquêmicas transitórias.

O acidente vascular cerebral isquêmico pode ser definido como

5 um distúrbio neurológico focal resultante de um suprimento sanguíneo insuficiente para uma área cerebral específica, normalmente em consequência de um êmbolo, trombos ou oclusão ateromatosa local do vaso sanguíneo. A participação de estímulos de estresse (por exemplo, anóxia), lesão por oxidação-redução, estimulação excitatória neuronal excessiva e citocinas inflamatórias nessa área vêm aumentando, e a presente invenção fornece um meio para o tratamento potencial dessas lesões. Havia relativamente poucos tratamentos disponíveis para uma lesão aguda desse tipo.

Os termos "câncer" e "canceroso" referem-se ou descrevem a condição fisiológica em mamíferos que é tipicamente caracterizada por crescimento celular desregulado. Um "tumor" compreende uma ou mais células cancerosas. Exemplos de câncer incluem, sem limitação, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma e leucemia ou malignidades linfóides. Exemplos mais específicos desses cânceres incluem câncer de células escamosas (por exemplo, câncer epitelial de células escamosas), câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de pequenas células, câncer de pulmão de célula não pequena ("NSCLC"), adenocarcinoma do pulmão e carcinoma escamoso do pulmão, câncer do peritônio, câncer hepatocelular, câncer gástrico ou do estômago, incluindo câncer gastrointestinal, câncer pancreático, glioblastoma, câncer cervical, câncer ovariano, câncer hepático, câncer da bexiga, hepatoma, câncer de mama, câncer do cólon, câncer retal, câncer cólon-retal, carcinoma endometrial ou uterino, carcinoma da glândula salivar, câncer do rim ou renal, câncer de próstata, câncer vulvar, câncer da tireóide, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma do pênis, além de câncer da cabeça e pescoço.

30 Os termos "tratar" e "tratamento" referem-se ao tratamento tanto terapêutico quanto profilático ou medidas preventivas, em que o objetivo é reverter, evitar ou tornar mais lento (diminuir) uma alteração ou um distúrbio

fisiológico indesejado, por exemplo, o desenvolvimento ou a disseminação do câncer. Para as finalidades desta invenção, resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, sem limitação, alívio de sintomas, diminuição da extensão da doença, estabilização (ou seja, não piora) do estado de doença, 5 retardo ou desaceleração da progressão da doença, melhora ou atenuação do estado de doença e remissão (seja parcial ou total), seja ela detectável ou não detectável. "Tratamento" também pode significar o prolongamento da sobrevida, comparada com a sobrevida esperada caso não seja administrado tratamento. Aqueles que necessitam de tratamento incluem aqueles que 10 já possuem a condição ou distúrbio, bem como aqueles com tendência a ter a condição ou o distúrbio, ou aqueles nos quais a condição ou o distúrbio deve ser evitado. Essa forma, os termos "que trata", "tratar" ou "tratamento" englobam tanto o tratamento preventivo, ou seja, profilático, quanto paliativo.

A frase "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma 15 quantidade de composto de Fórmula I que (i) trata ou evita a doença, condição ou distúrbio em particular, (ii) atenua, melhora ou elimina um ou mais sintomas da doença, condição ou distúrbio em particular, ou (iii) evita ou retarda o surgimento de um ou mais sintomas da doença, condição ou distúrbio em particular aqui descritos. No caso do câncer, uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula I pode reduzir o número de 20 células cancerosas; reduzir o tamanho do tumor; inibir (ou seja, tornar mais lenta e, de preferência, interromper) a infiltração de células cancerosas nos órgãos periféricos; inibir (ou seja, tornar mais lenta e, de preferência, interromper) metástase tumoral; inibir, em algum grau, o crescimento tumoral; 25 e/ou aliviar em algum grau um ou mais dos sintomas associados ao câncer. Dependendo da extensão em que um composto de Fórmula I pode evitar o crescimento e/ou matar células cancerosas existentes, ele pode ser citostático e/ou citotóxico. Para a terapia do câncer, a eficácia pode ser medida, por exemplo, avaliando-se o tempo até a progressão da doença (TTP) e/ou 30 terminando-se a taxa de resposta (RR).

Uma formulação típica é preparada misturando-se um composto da presente invenção e um veículo, diluente ou excipiente. Veículos, diluen-

tes e excipientes adequados são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica, e incluem materiais tais como carboidratos, ceras, polímeros hidrosolúveis e/ou que podem ser ingeridos, materiais hidrofílicos ou hidrofóbicos, gelatina, óleos, solventes, água e similares. O veículo, diluente ou excipiente

5     específico usado dependerá dos meios e da finalidade para a qual o composto da presente invenção está sendo aplicado. Solventes são geralmente selecionados com base em solventes reconhecidos por aqueles versados na técnica como seguros (GRAS) para serem administrados a um mamífero.

10    Em geral, solventes seguros são solventes aquosos atóxicos, tais como água e outros solventes atóxicos que são solúveis ou miscíveis em água. Solventes aquosos adequados incluem água, etanol, propileno glicol, polietileno glicóis (por exemplo, PEG 400, PEG 300) etc. e misturas destes. As formulações também podem incluir ou mais tampões, agentes estabilizantes, tensioativos, agentes umidificantes, agentes lubrificantes, emulsificantes, agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, glidantes, auxiliares de processamento, corantes, adoçantes, agentes perfumantes, agentes flavorizantes e outros aditivos conhecidos por fornecerem uma apresentação refinada do fármaco (ou seja, um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica deste) ou por ajudarem na fabricação do produto farmacêutico (ou seja, medicamento).

15

20

As formulações podem ser preparadas com o uso de procedimentos convencionais de dissolução e mistura. Por exemplo, a substância do fármaco a granel (ou seja, composto da presente invenção ou forma estabilizada do composto (por exemplo, complexo com um derivado de ciclodextrina ou outro agente de formação de complexo conhecido)) é dissolvida em um solvente adequado na presença de um ou mais dos excipientes descritos acima. O composto da presente invenção é tipicamente formulado em formas de dosagem farmacêutica para fornecer uma dosagem facilmente controlável do fármaco e para permitir a aceitação do paciente ao regime

25

30    prescrito.

A composição farmacêutica (ou formulação) para aplicação pode ser embalada de diversas formas, dependendo do método usado para a ad-

ministração do fármaco. Geralmente, um artigo para distribuição inclui um recipiente que possui nele depositado a formulação farmacêutica em uma forma apropriada. Recipientes adequados são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica, e incluem materiais tais como garrafas (de plástico e de vidro), sachês, ampolas, bolsas plásticas, cilindros metálicos, e similares. O recipiente também pode incluir uma montagem à prova de adulterações para evitar o acesso indevido ao conteúdo da embalagem. Além disso, o recipiente tem nele depositado um rótulo que descreve o conteúdo do recipiente. O rótulo também pode incluir avisos apropriados.

As formulações farmacêuticas dos compostos da presente invenção podem ser preparadas por várias vias e tipos de administração. Por exemplo, um composto de Fórmula I que possui o grau desejado de pureza pode opcionalmente ser misturado com diluentes, veículos, excipientes ou estabilizantes farmaceuticamente aceitáveis ("Remington's Pharmaceutical Sciences" (1980) 16<sup>a</sup> edição, Osol, A. Ed.), na forma de uma formulação liofilizada, pó triturado ou uma solução aquosa. A formulação pode ser realizada misturando-se, em temperatura ambiente no pH adequado, e no grau desejado de pureza, com veículos fisiologicamente aceitáveis, ou seja, veículos que são atóxicos para os receptores nas dosagens e concentrações empregadas. O pH da formulação depende principalmente do uso e da concentração específicos do composto, mas pode variar de cerca de 3 a cerca de 8. A formulação em um tampão de acetato em pH 5 é uma modalidade adequada.

O composto inibidor para uso nesta especificação é, de preferência, estéril. Em particular, as formulações para serem usadas na administração *In vivo* devem ser estéreis. Tal esterilização é facilmente obtida por filtração através de membranas de filtração estéreis.

O composto normalmente pode ser estocado como uma composição sólida, uma formulação liofilizada ou como uma solução aquosa.

As composições farmacêuticas da invenção serão formuladas, dosadas e administradas de um modo, ou seja, quantidades, concentrações, esquemas, duração, veículos e via de administração, consistente com a boa

prática médica. Fatores que devem ser considerados nesse contexto incluem o distúrbio específico a ser tratado, o mamífero em particular a ser tratado, a condição clínica do paciente individual, a causa do distúrbio, o local de liberação do agente, o método de administração, o esquema de administração, e outros fatores conhecidos pelos profissionais médicos. A "quantidade terapeuticamente eficaz" do composto a ser administrada será determinada por essas considerações, e é a quantidade mínima necessária para evitar, melhorar ou tratar o distúrbio mediado por fator da coagulação. Tal quantidade é, de preferência, menor que a quantidade que é tóxica para o hospedeiro ou que torna o hospedeiro significativamente mais suscetível ao sangramento.

Como uma proposição geral, a quantidade farmaceuticamente eficaz inicial do inibidor administrada parenteralmente por dose estará na faixa de cerca de 0,01-100 mg/kg, especificamente cerca de 0,1 a 20 mg/kg do peso corporal do paciente por dia, com a faixa inicial típica de composto usada sendo de 0,3 a 15 mg/kg/dia.

Diluentes, veículos, excipientes e estabilizantes aceitáveis são atóxicos para os receptores nas dosagens e concentrações empregadas, e incluem tampões, tais como fosfato, citrato e outros ácidos orgânicos; antioxidantes, incluindo ácido ascórbico e metionina; conservantes (tais como cloreto de octadecildimetilbenzil amônio; cloreto de hexametônio; cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio; fenol, butila ou álcool benzílico; alquil parabenos, tais como metila ou propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; e m-cresol); polipeptídeos de baixo peso molecular (menos do que cerca de 10 resíduos); proteínas, tais como albumina sérica, gelatina ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos, tais como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tais como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, ou lisina; monossacarídeos, dissacarídeos e outros carboidratos, incluindo glicose, manose, ou dextrinas; agentes quelantes, por exemplo, EDTA; açúcares, tais como sacarose, manitol, trehalose ou sorbitol; contra-íons formadores de sal, por exemplo, sódio; complexos metálicos (por exemplo, complexos Zn-proteína); e/ou tensoativos aniónicos, tais como TWEEN®, PLU-

RONICS® ou polietileno glicol (PEG). Os ingredientes farmacêuticos ativos também podem ser capturados em microcápsulas preparadas, por exemplo, por técnicas de coacervação ou por polimerização interfacial, por exemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulose ou gelatina e microcápsulas de poli-  
5 (metilmetacrilato), respectivamente, em sistemas de liberação coloidal de fármacos (por exemplo, lipossomos, microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas e nanocápsulas) ou em macroemulsões. Tais técnicas são apresentadas em "Remington's Pharmaceutical Sciences" 16<sup>a</sup> edição, Osol, A. Ed. (1980). Um "lipossomo" é uma pequena vesícula composta de  
10 vários tipos de lipídeos, fosfolipídeos e/ou tensoativos, que é útil para a liberação de um fármaco (tais como os inibidores de Raf aqui descritos e, opcionalmente, um agente quimioterápico) a um mamífero. Os componentes do lipossomo são normalmente dispostos em uma formação de bicamada, similar à disposição de lipídeos das membranas biológicas.

15 Podem ser feitas preparações de liberação sustentada de compostos de Fórmula I. Exemplos adequados de preparações de liberação sustentada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos que contêm um composto de Fórmula I, cujas matrizes estão na forma de artigos modelados, por exemplo, películas ou microcápsulas. Exemplos de  
20 matrizes de liberação sustentada incluem poliésteres, hidrogéis (por exemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), ou poli(álcool vinílico)), polilactidas (Patente U.S. Nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutâmico e gama-etil-L-glutamato, etileno-vinil acetato não degradável, copolímeros degradáveis de ácido lático-ácido glicólico como, por exemplo, LUPRON DEPOT® (microes-  
25 feras injetáveis compostas de copolímero de ácido lático-ácido glicólico e acetato de leuprolida) e ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

As formulações incluem aquelas adequadas para as vias de administração aqui detalhadas. As formulações podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária, e podem ser preparadas por  
30 qualquer um dos métodos bem-conhecidos na técnica de farmácia. Técnicas e formulações de forma geral são encontradas em "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tais métodos incluem a

etapa de associação do ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas associando-se uniforme e intimamente o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e depois, se necessário, modelagem do produto.

As formulações de um composto de Fórmula I adequadas para administração oral podem ser preparadas como unidades distintas, tais como pílulas, cápsulas, drágeas ou comprimidos, cada uma delas contendo uma quantidade predeterminada de um composto de Fórmula I.

10 Comprimidos podem ser preparados por compressão em uma máquina adequada do ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre como, por exemplo, um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um ligante, lubrificante, diluente inerte, conservante, tensoativo ou agente dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem em uma máquina 15 adequada de uma mistura do ingrediente ativo em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou possuir ranhuras e, opcionalmente, são formulados de forma a fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo a partir dele.

20 Comprimidos, pastilhas, drágeas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos que podem ser dispersos, emulsões, cápsulas duras ou macias, por exemplo, cápsulas de gelatina, xarope ou elixires podem ser preparados para uso oral. As formulações de compostos de Fórmula I destinadas ao uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas, e 25 tais composições podem conter um ou mais agentes, incluindo agentes adocantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes conservantes, a fim de gerar uma preparação palatável. Comprimidos que contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes atóxicos farmaceuticamente aceitáveis que são adequados para a fabricação de comprimidos são aceitáveis. 30 Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, por exemplo, carbonato de cálcio ou sódio, lactose, fosfato de cálcio ou sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico;

agentes ligantes, tais como amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas, que incluem microencapsulação para retardar a desintegração e 5 adsorção no trato gastrointestinal e, portanto, gerar uma ação sustentada ao longo de um período de tempo mais longo. Por exemplo, pode ser empregado um material para retardo como, por exemplo, gliceril monoestearato ou gliceril diestearato isoladamente ou com uma cera.

Para tratamento dos tecidos oculares ou de outros tecidos externos, por exemplo, a boca e a pele, de preferência as formulações são aplicadas como uma pomada ou creme tópico que contém o ingrediente(s) ativo(s) em uma quantidade de, por exemplo, 0,075 a 20% p/p. Quando formulados em uma pomada, os ingredientes ativos podem ser empregados com uma base de pomada de parafina ou uma base miscível em água. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em uma base de creme óleo-em-água. 15

Se desejado, a fase aquosa da base do creme pode incluir um álcool polihídrico, ou seja, um álcool que possui um ou mais grupos hidroxila como, por exemplo, propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol 20 e polietileno glicol (incluindo PEG 400) e misturas destes. As formulações tópicas podem desejavelmente incluir um composto que intensifica a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou de outras áreas afetadas. Exemplos desses intensificadores da penetração dérmica incluem dimetil sulfóxido e análogos relacionados.

25 A fase oleosa das emulsões desta invenção pode ser constituída por ingredientes conhecidos de uma forma conhecida. Embora a fase possa compreender simplesmente um emulsificante, de preferência ela compreende uma mistura de pelo menos um emulsificante com uma gordura ou um óleo, ou com ambos, uma gordura e um óleo. De preferência, um emulsificante hidrofílico é incluído junto com um emulsificante lipofílico que atua como um estabilizante. Prefere-se também incluir tanto um óleo quanto uma gordura. Juntos, o(s) emulsificante(s) com ou sem estabilizante(s) constitu-

em a denominada cera emulsificante, e a cera, junto com o óleo e a gordura, constituem a denominada base de pomada emulsificante, que forma a fase oleosa dispersa das formulações em creme. Emulsificantes e estabilizantes de emulsões adequados para uso na formulação da invenção incluem Tween® 60, Span® 80, álcool cetoestearílico, álcool benzílico, álcool miristílico, gliceril mono-estearato e sódio lauril sulfato.

Suspensões aquosas da invenção contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes incluem um agente de suspensão, por exemplo, 10 carboximetilcelulose sódica, croscarmelose, povidona, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia, e agentes dispersantes ou umidificantes, tais como uma fosfatida de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), um produto da condensação de um óxido de alquíleno com um ácido graxo (por exemplo, polioxietilenono estearato), um produto da condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa (por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol), um produto da condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido graxo e um anidrido de hexitol (por exemplo, polioxietileno sorbitano monooleato). A suspensão aquosa também pode conter um ou mais 15 conservantes, por exemplo, etila ou n-propil p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes flavorizantes e um ou mais agentes adoçantes como, por exemplo, sacarose ou sacarina.

As composições farmacêuticas de compostos de Fórmula I podem estar na forma uma preparação injetável estéril, por exemplo, uma suspensão estéril injetável aquosa ou oleaginosa. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica estabelecida com o uso daqueles agentes dispersantes ou umidificantes e agentes de suspensão que foram mencionados anteriormente. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente atóxico 20 parenteralmente aceitável, por exemplo, uma solução em 1,3-butano-diol ou preparada como um pó liofilizado. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotô-

nica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis podem ser convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para essa finalidade, qualquer mistura de óleo fixo pode ser empregada, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, por exemplo, 5 ácido oléico, podem, da mesma forma, ser usados na preparação de injetáveis.

A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com o material de veículo para produzir uma forma de dosagem única irá variar, dependendo do hospedeiro tratado e do modo de administração em particular. 10 Por exemplo, uma formulação de liberação lenta destinada à administração oral a seres humanos pode conter aproximadamente 1 a 1.000 mg de material ativo composto com uma quantidade apropriada e conveniente de material de veículo que pode variar de cerca de 5 a cerca de 95% das composições totais (peso:peso). A composição farmacêutica pode ser preparada 15 para fornecer quantidades facilmente mensuráveis para administração. Por exemplo, uma solução aquosa destinada à infusão intravenosa pode conter de cerca de 3 a 500 µg do ingrediente ativo por mililitro de solução a fim de que a infusão de um volume adequado em uma taxa de cerca de 30 ml/h possa ocorrer.

20 Formulações adequadas para administração parenteral incluem soluções aquosas e não aquosas estéreis para injeção que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica em relação ao sangue do receptor ao qual se destina; e suspensões aquosas e não aquosas estéreis que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. 25

Formulações adequadas para administração tópica ao olho também incluem colírios nos quais o ingrediente ativo está dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, especialmente um solvente aquoso para o ingrediente ativo. De preferência, o ingrediente ativo está presente em formulações como essas em uma concentração de 0,5 a 20%, vantajosamente 30 0,5 a 10%, particularmente cerca de 1,5% p/p.

Formulações adequadas para administração tópica na boca in-

cluem pastilhas que compreendem o ingrediente ativo em uma base com sabor, normalmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas que compreendem o ingrediente ativo em uma base inerte, por exemplo, gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia; e colutórios que compreendem o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

5 Formulações para administração retal podem ser apresentadas como um supositório com uma base adequada que compreende, por exemplo, manteiga de cacau ou a salicilato.

10 Formulações adequadas para administração intrapulmonar ou nasal possuem um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 0,1 a 500 mícrons (incluindo tamanhos de partícula em uma faixa entre 0,1 e 500 mícrons, em incrementos de mícrons como 0,5, 1, 30 mícrons, 35 mícrons etc.), que são administradas por inalação rápida através da passagem nasal ou por inalação através da boca de forma a alcançar os sacos alveolares.

15 Formulações adequadas incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo. Formulações adequadas para administração em aerossol ou pó seco podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais, e podem ser liberadas com outros agentes terapêuticos, tais como compostos até então usados no tratamento ou profilaxia de distúrbios, como descrito abaixo.

20 Formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em spray contendo, além do ingrediente ativo, veículos considerados apropriados na técnica.

25 As formulações podem ser embaladas em recipientes de dose unitária ou multidoses, por exemplo, ampolas e frascos lacrados, e podem ser estocadas de forma lyophilizada necessitando apenas da adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água, para injeção imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões para injeção extemporânea são preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis do tipo descrito previamente. Formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas que contêm uma dose diária ou uma subdose unitária diária, como apresentada anteriormente, ou uma fração adequada desta, do ingrediente ativo.

A invenção ainda fornece composições veterinárias que compreendem pelo menos um ingrediente ativo, como definido acima, junto com um veículo veterinário. Veículos veterinários são materiais úteis para a finalidade de administração da composição, e podem ser materiais sólidos, líquidos ou gasosos, os quais, fora isso, são inertes ou aceitáveis na técnica veterinária e são compatíveis com o ingrediente ativo. Essas composições veterinárias podem ser administradas por via parenteral, oral ou por qualquer outra via desejada.

#### TERAPIA DE COMBINAÇÃO

Os compostos de Fórmula I e derivados farmaceuticamente aceitáveis destes podem ser empregados isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos para o tratamento das condições mencionadas anteriormente. Em particular, um composto de Fórmula I pode ser combinado em uma formulação de combinação farmacêutica, ou regime de dosagem como terapia de combinação, com um segundo composto que tenha propriedades anti-hiperproliferativas ou que seja útil para o tratamento de um distúrbio hiperproliferativo (por exemplo, câncer). De preferência, o segundo composto da formulação de combinação farmacêutica ou regime de dosagem tem atividades complementares em relação ao composto de Fórmula I, de tal forma que eles não afetam de forma adversa entre eles. Tais moléculas estão adequadamente presentes em combinação em quantidades que são eficazes para a finalidade desejada.

A terapia de combinação pode ser administrada como um regime simultâneo ou seqüencial. Quando administrada seqüencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações. A administração combinada inclui a co-administração, com o uso de formulações separadas, ou uma formulação farmacêutica única, e administração consecutiva em qualquer ordem, em que, de preferência, há um período de tempo enquanto ambos (ou todos) agentes ativos exercem simultaneamente suas atividades biológicas.

Dosagens adequadas para qualquer um dos agentes acima co-administrados são aquelas atualmente usadas, e podem ser reduzidas em

função da ação combinada (sinergia) do agente recém-identificado e de outros agentes quimioterápicos ou tratamentos.

A terapia de combinação pode fornecer "sinergia" e se mostrar "sinérgica", ou seja, o efeito obtido quando os ingredientes ativos são usados em conjunto é maior do que a soma dos efeitos que resultam da utilização dos compostos separadamente. Um efeito sinérgico pode ser obtido quando os ingredientes ativos são: (1) co-formulados e administrados ou liberados simultaneamente em uma formulação de dosagem unitária combinada; (2) liberados em alternância ou em paralelo como formulações separadas; ou (3) por algum outro regime. Quando liberado em terapia por alternância, pode-se obter um efeito sinérgico quando os compostos são administrados ou liberados seqüencialmente, por exemplo, por injeções diferentes em seringas separadas.

Em geral, durante a terapia por alternância, uma dosagem eficaz de cada ingrediente ativo é administrada seqüencialmente, ou seja, serialmente, enquanto na terapia de combinação dosagens eficazes de dois ou mais ingredientes ativos são administradas conjuntamente.

Em uma modalidade particular, na terapia anticâncer, um composto de Fórmula I pode ser combinado com outros agentes quimioterápicos, hormonais ou anticorpos, bem como combinado com tratamento cirúrgico e radioterapia. Dessa forma, terapias de combinação de acordo com a presente invenção compreendem a administração de pelo menos um composto de Fórmula I ou um derivado farmaceuticamente aceitável deste, e o uso de pelo menos um outro método de tratamento do câncer. De preferência, terapias de combinação de acordo com a presente invenção compreendem a administração de pelo menos um composto de Fórmula I ou um derivado farmaceuticamente aceitável deste, e pelo menos um outro agente quimioterápico farmaceuticamente ativo. Esses incluem agentes quimioterápicos existentes e futuros. O(s) composto(s) de Fórmula I e o(s) outro(s) agente(s) quimioterápico(s) farmaceuticamente ativo(s) podem ser administrados em conjunto em uma composição farmacêutica unitária ou separadamente e, quando administrados separadamente, a administração pode ocor-

rer simultânea ou seqüencialmente, em qualquer ordem. Essa administração seqüencial pode ser temporalmente próxima ou distante. As quantidades do(s) composto(s) de Fórmula I e do(s) outro(s) agente(s) quimioterápico(s) farmaceuticamente ativo(s) e os momentos relativos de administração serão 5 selecionados a fim de se obter o efeito terapêutico combinado desejado.

Agentes quimioterápicos farmaceuticamente ativos que podem ser úteis em combinação com um composto de Fórmula I ou um derivado farmaceuticamente aceitável deste incluem, sem limitação, os seguintes:

(1) agentes antineoplásicos específicos do ciclo celular incluem, 10 sem limitação, diterpenóides, tais como paclitaxel e seu análogo docetaxel; venenos de tubulina, tais como taxo/taxano ou alcalóides de vinca, tais como vinblastina, vincristina, vindesina e vinorelbina; epipodofilotoxinas, tais como etoposida e teniposida; fluorpirimidinas, tais como 5-fluoruracil e fluorodesoxiuridina; antimetabólitos, tais como allopurinol, fludarabina, metotrexato, cladrabina, citarabina, mercaptopurina, gemcitabina, e tioguanina; e camptotecinas, tais como 9-amino camptotecina, irinotecan, topotecan, e as várias 15 formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etenodióxi-20-camptotecina;

(2) agentes quimioterápicos citotóxicos, incluindo, sem limitação, 20 agentes alquilantes, tais como melfalan, clorambucil, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, bussulfan, carmustina, lomustina, dacarbazina e nitrosouréias; antibióticos antitumorais, tais como doxorrubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, bleomicina e mitramicina; e complexos de coordenação de platina, tais como cisplatina, 25 carboplatina e oxaliplatina; e

(3) outros agentes quimioterápicos, incluindo, sem limitação, antiestrogênios, tais como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno; progestrogênios, tais como acetato de megestrol; inibidores da aromatase, tais como anastrozol, letrazol, vorazol e exemestano; antiandrogênios, tais como flutamida, nilutamida, bicalutamida e acetato de ciproterona; agonistas e antagonistas de LHRH, tais como acetato de goserelina e luprolida, inibidores da testosterona 5.alfa.-diidroreductase como, por exem-

plo, finasterida; inibidores da metaloproteinase como, por exemplo, marimastat; antiprogestágenos; mitoxantrona, 1-asparaginase, inibidores da função do receptor de ativador de uroquinase plasminogênio; inibidores de c-kit e bcr/abl tirosina quinases, (por exemplo, Gleevec), imunoterapia, imunoconjugados, citocinas (por exemplo, IL-2, IFN-alfa e -beta), vacinas tumorais (incluindo vacinas de células dendríticas), talidomida, inibidores de COX-2, glicocorticóides (tais como prednisona e decadron), sensibilizantes à radiação, (por exemplo, temazolamida), inibidores da função de fator de crescimento, tais como inibidores das funções de fator de crescimento de hepatócitos; erb-B2, erb-B4, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e receptores do fator de crescimento derivados de plaquetas (PDGFR); inibidores da angiogênese, tais como inibidores da função de receptores de Efrina (por exemplo, EphB4), receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR) e os receptores de angiopoietina (Tie1 e Tie2); e outros inibidores de quinase como, por exemplo, inibidores de CDK2 e CDK4.

Agentes antineoplásicos podem induzir efeitos antineoplásicos com especificidade para o ciclo celular, ou seja, com especificidade de fase, e atuam em uma fase específica do ciclo celular, ou se ligam ao DNA e atuam sem especificidade no ciclo celular, ou seja, não são específicos para o ciclo celular e operam por outros mecanismos.

#### METABÓLITOS DE COMPOSTOS DE FÓRMULA I

Também estão incluídos dentro do escopo desta invenção os produtos metabólicos *In vivo* de compostos de Fórmula I aqui descritos. Um "metabólito" é um produto farmacologicamente ativo produzido através do metabolismo no corpo de um composto especificado ou sal deste. Tais produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, desamidação, esterificação, desesterificação, clivagem enzimática, e similares, do composto administrado. Conseqüentemente, a invenção inclui metabólitos de compostos de Fórmula I, incluindo compostos produzidos por um processo que compreende o contato de um composto desta invenção com um mamífero por um período de tempo suficiente para gerar um produto metabólico deste.

Produtos metabólicos tipicamente são identificados preparando-se um isótopo marcado radioativamente (por exemplo,  $^{14}\text{C}$  ou  $^3\text{H}$ ) de um composto da invenção, sua administração por via parenteral em uma dose detectável (por exemplo, acima de cerca de 0,5 mg/kg) a um animal, por exemplo, um rato, camundongo, porquinho-da-índia, macaco ou a um ser humano, permitindo tempo suficiente para a ocorrência do metabolismo (tipicamente cerca de 30 segundos a 30 horas), e isolando-se seus produtos de conversão da urina, sangue ou de outras amostras biológicas. Esses produtos são facilmente isolados, uma vez que eles são marcados (outros são isolados pelo uso de anticorpos capazes de ligação com os epitopos que sobrevivem no metabólito). As estruturas do metabólito são determinadas de forma convencional, por exemplo, por análise MS, LC/MS ou RMN. Em geral, a análise de metabólicos é feita da mesma forma que os estudos convencionais do metabolismo de fármacos bem-conhecidos por aqueles versados na técnica. Os produtos metabólicos, desde que não sejam encontrados de outro modo *In vivo*, são úteis em ensaios diagnósticos para dosagem terapêutica dos compostos da invenção.

#### ARTIGOS DE MANUFATURA

Em outra modalidade da invenção, é fornecido um artigo de manufatura, ou "kit", contendo materiais úteis para o tratamento dos distúrbios descritos acima. Em uma modalidade, o kit compreende um recipiente composto por uma composição de Fórmula I. O kit pode ainda compreender um rótulo ou uma bula no recipiente ou associado a ele. O termo "bula" é usado para se referir às instruções normalmente incluídas em embalagens comerciais de produtos terapêuticos, que contêm informações sobre as indicações, utilização, dosagem, administração, contra-indicações e/ou avisos em relação ao uso de tais produtos terapêuticos. Recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas, cartelas etc. O recipiente pode ser formado por diversos materiais, tais como vidro ou plástico. O recipiente abriga um composto de Fórmula I, ou uma formulação deste, que é eficaz para o tratamento da condição, e pode ter uma entrada de acesso estéril (por exemplo, o recipiente pode ter uma bolsa de solução intravenosa ou um

frasco que possui uma rolha que pode ser penetrada por uma agulha de injeção hipodérmica). O rótulo ou a bula indica que a composição é usada para o tratamento da condição de escolha, por exemplo, câncer. Em uma modalidade, o rótulo ou a bula indica que a composição que compreende um 5 composto de Fórmula I pode ser usada para tratar um distúrbio resultante do crescimento celular anormal. Além disso, o rótulo ou a bula pode indicar que o paciente a ser tratado possui um distúrbio, por exemplo, um distúrbio hiperproliferativo, neurodegeneração, hipertrofia cardíaca, dor, enxaqueca ou a doença ou evento neurotraumático. O rótulo ou a bula também pode indicar 10 que a composição pode ser usada para tratar outros distúrbios. Alternativa ou adicionalmente, o artigo de manufatura pode ainda compreender um segundo recipiente composto por um tampão farmaceuticamente aceitável, por exemplo, água bacteriostática para injeção (BWFI), soro fisiológico tamponado com fosfato, solução de Ringer e solução de dextrose. Ele pode ainda 15 incluir outros materiais desejáveis do ponto de vista comercial e do usuário, incluindo outros tampões, diluentes, filtros, agulhas e seringas.

O kit pode ainda compreender instruções para a administração do composto de Fórmula I e, se presente, da segunda formulação farmacêutica. Por exemplo, caso o kit compreenda uma primeira composição que 20 compreende a Fórmula I e uma segunda formulação farmacêutica, o kit pode ainda compreender instruções para a administração simultânea, seqüencial ou separada da primeira e da segunda composições farmacêuticas, a um paciente que delas necessita.

Em outra modalidade, os kits são adequados para a liberação de 25 formas orais sólidas de um composto de Fórmula I, por exemplo, comprimidos ou cápsulas. Um kit como esse de preferência inclui várias dosagens unitárias. Tais kits podem incluir um cartão que possui as dosagens orientadas na ordem de seu uso desejado. Um exemplo de um kit como esse é uma "cartela". Cartelas são bem conhecidas na indústria de embalagens e 30 são usadas amplamente para a embalagem de formas de dosagem farmacêutica unitária. Se desejado, pode ser fornecido um auxílio para memorização, por exemplo, na forma de números, letras ou outras marcas ou com um

calendário anexo, que designa os dias no esquema de tratamento nos quais as dosagens podem ser administradas.

De acordo com uma modalidade, um artigo de manufatura pode compreender: (a) um primeiro recipiente com um composto de Fórmula I nele contido; e opcionalmente (b) um segundo recipiente com uma segunda formulação farmacêutica nele contido, em que a segunda formulação farmacêutica compreende um segundo composto com atividade anti-hiperproliferativa. Alternativa ou adicionalmente, o artigo de manufatura pode ainda compreender um terceiro recipiente composto por um tampão farmaceuticamente aceitável, por exemplo, água bacteriostática para injeção (BWFI), soro fisiológico tamponado com fosfato, solução de Ringer e solução de dextrose. Ele pode ainda incluir outros materiais desejáveis do ponto de vista comercial e do usuário, incluindo outros tampões, diluentes, filtros, agulhas e seringas.

Em outras modalidades nas quais o kit compreende uma composição de Fórmula I e um segundo agente terapêutico, o kit pode compreender um recipiente para conter as composições separadas, por exemplo, uma garrafa dividida ou um pacote dividido de folha metálica; no entanto, as composições separadas também podem estar contidas dentro de um único recipiente, não dividido. Tipicamente, o kit compreende instruções para a administração dos componentes separados. A forma do kit é particularmente vantajosa quando os componentes separados são administrados, de preferência, em formas de dosagem diferentes (por exemplo, oral e parenteral), são administrados em intervalos de dosagem diferentes, ou quando a titulação dos componentes individuais da combinação é desejada pelo médico assistente.

#### AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

A proteína B-Raf mutante 447-717 (V600E) foi co-expressa com a proteína chaperona Cdc37, em complexo com Hsp90 (Roe, *et. al.* (2004) 30 *Cell* 116: 8.798; Stancato, *et. al.* (1993) *J. Biol. Chem.* 268: 21.711-21.716).

A determinação da atividade de Raf na amostra é possível por diversos métodos de detecção diretos e indiretos (Publicação de Patente

U.S. Nº 2004/082014). A atividade de proteína B-Raf humana recombinante pode ser avaliada *In vitro* por teste da incorporação de fosfato radiomarcado à MAP quinase recombinante (MEK), um substrato fisiológico conhecido de B-Raf, de acordo com a Publicação de Patente U.S. Nº 2004/127496 e WO 5 03/022840. A atividade/inibição de B-Raf V600E de comprimento total foi estimada medindo-se a incorporação de fosfato radiomarcado por [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP em MEK do tipo selvagem modificada por FSBA (Exemplo 8).

Métodos adequados da atividade de Raf dependem da natureza da amostra. Nas células, a atividade de Raf é, por um lado, determinada pela 10 quantidade da Raf expressa na célula e, por outro lado, pela quantidade da Raf ativada. A ativação da transcrição dos genes que codificam a proteína Raf, em particular a proteína B-Raf, pode ser feita, por exemplo, determinando-se a quantidade do mRNA de Raf. Os métodos-padrão da técnica estabelecida compreendem, por exemplo, a hibridização com chip de DNA, 15 RT-PCR, extensão de iniciador e proteção de RNA. Além disso, a determinação da atividade de Raf com base na indução ou repressão da transcrição do(s) respectivo(s) gene(s) Raf também pode ser feita pelo acoplamento do promotor de Raf a construções adequadas de gene repórter. Exemplos para genes repórteres adequados são o gene de cloranfenicol transferase, a proteína verde fluorescente (GFP) e variantes desta, o gene de luciferase e o gene Renilla. No entanto, a detecção do aumento da expressão de proteínas Raf também pode ser feita no nível protéico e, nesse caso, a quantidade de proteína é detectada, por exemplo, por anticorpos dirigidos contra a proteína Raf. Entretanto, a alteração da atividade da proteína Raf pode ser atribuída à 20 fosforilação ou desfosforilação aumentada ou reduzida da proteína. Por exemplo, a B-Raf-quinase é regulada pela fosforilação do 599Thr e 602Ser restantes (Zhang B.H. e Guan K.L. (2000) *EMBO J.* 19: 5.429). A alteração da fosforilação de proteínas B-Raf pode ser detectada, por exemplo, por anticorpos dirigidos contra treonina ou serina fosforilada.

30 Como as proteínas Raf são treonina/serina quinases, a atividade das proteínas Raf também pode ser determinada por sua atividade enzimática. A proteína MEK é, por exemplo, um substrato de B-Raf, e o grau da fos-

forilação de MEK permite a determinação da atividade de B-Raf na amostra. De algum modo, a fosforilação de outros substratos como, por exemplo, MBP e peptídeos que são fosforilados especificamente por Raf (Salh, *et. al.* (1999) *Anticancer Res.* 19: 731-740; Bondzi, *et. al.* (2000) *Oncogene* 19: 5.030-5.033) das proteínas Raf pode ser usada para a determinação da respectiva atividade. Como Raf é parte de uma cascata de sinalização na qual uma série de quinases é respectivamente fosforilada e ativada por uma quinase de nível superior, a atividade de Raf também pode ser determinada avaliando-se o grau de fosforilação de cada quinase subordinada à Raf. Es- 10 sa denominada via de associação de quinase leva, dentre outras características, também a uma ativação específica de fatores de transcrição e, dessa forma, a uma ativação da transcrição de genes, de tal modo que a atividade de Raf pode ser determinada indiretamente medindo-se a atividade desses genes-alvo.

15 Compostos exemplares da Tabela 1 foram preparados, caracterizados e testados quanto à sua atividade de ligação à B-Raf e atividade *In vitro* contra células tumorais. A gama de atividades de ligação à B-Raf foi de menos de 1 nM a cerca de 10  $\mu$ M. Certos compostos exemplares da invenção tiveram atividade de ligação à B-Raf com valores de IC<sub>50</sub> abaixo de 10 nM. Certos compostos da invenção tiveram atividade com base celular, ou seja, células que expressam mutantes ativados da B-Raf quinase-alvo, com valores de IC<sub>50</sub> abaixo de 100 nM.

#### EXEMPLOS

A fim de ilustrar a invenção, são inclusos os exemplos seguintes.

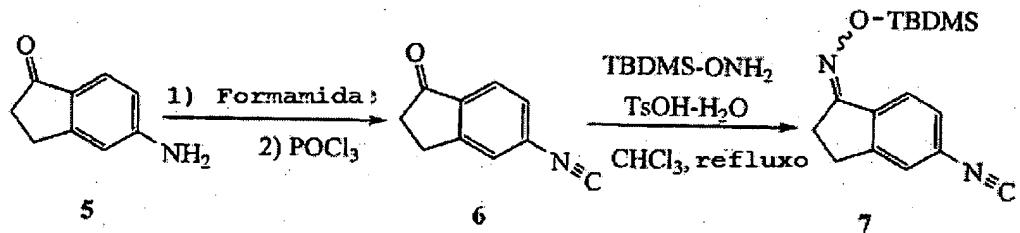
25 No entanto, deve-se entender que estes exemplos não limitam a invenção e visam apenas a sugerir um método de prática da invenção. Aqueles versados na técnica reconhecerão que as reações químicas descritas podem ser facilmente adaptadas para a preparação de vários outros inibidores de Raf da invenção, e métodos alternativos para a preparação dos compostos desta 30 invenção são considerados como incluídos no escopo desta invenção. Por exemplo, a síntese de compostos não exemplificados de acordo com a invenção pode ser realizada com sucesso por modificações evidentes para

aqueles versados na técnica, por exemplo, protegendo-se adequadamente grupos interferentes, utilizando-se outros reagentes adequados conhecidos na técnica diferentes daqueles descritos, e/ou realizando-se modificações de rotina das condições de reação.

5 Alternativamente, outras reações aqui reveladas ou conhecidas na técnica serão reconhecidas como tendo aplicabilidade para a preparação de outros compostos da invenção.

**Exemplo 1**

**Preparação Geral de Isonitrila Oximas**



10 **Etapa A:** Permitiu-se que uma mistura de 5-amino-2,3-dihidroinden-1-ona (5) e formato de butila (5 eq) refluísse de um dia para o outro. A mistura de reação foi então concentrada até um óleo que se solidificou com o repouso. O material bruto [N-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)formamida (15,00 g, 73 mmols)] foi suspenso em THF gelado (0°C) (300 ml) e trietilamina (81 ml, 582 mmols). A isso, foram lentamente adicionados 6,6 ml (1 eq) de  $\text{POCl}_3$ . HPLC após 2 horas mostrou conversão quase completa. A mistura de reação bruta foi adicionada a sílica-gel e concentrada (a temperatura do banho foi mantida em cerca de 25°C), e a mistura concentrada foi carregada em uma coluna de sílica. O produto foi eluído com DCM (100%) para gerar 5-isociano-2,3-dihidroinden-1-ona (6).

15 20

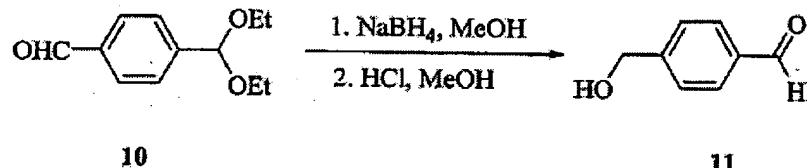
**Etapa B:** 5-isociano-2,3-dihidroinden-1-ona (6) (3,00 g, 19,1 mmol) foi combinada com 1,4 eq de O-(terc-butildimetilsilil)hidroxilamina (3,94 g, 26,7 mmols) e  $\text{TsOH-H}_2\text{O}$  (0,363 g, 1,91 mmol) em 100 ml de  $\text{CHCl}_3$  e aquecida até o refluxo de um dia para o outro. TLC mostrou uma pequena quantidade de material de partida restante e duas manchas apolares que correspondem aos isômeros de oxima. A mistura de reação foi filtrada e concentrada até um semi-sólido marrom, e depois purificada imediatamente por carga em uma coluna de sílica com DCM e eluindo com  $\text{MeOH}$  1%/DCM para gerar

4,1 g (75%) de 5-isociano-2,3-diidoinden-1-ona O-*terc*-butildimetsilsil oxima (7).

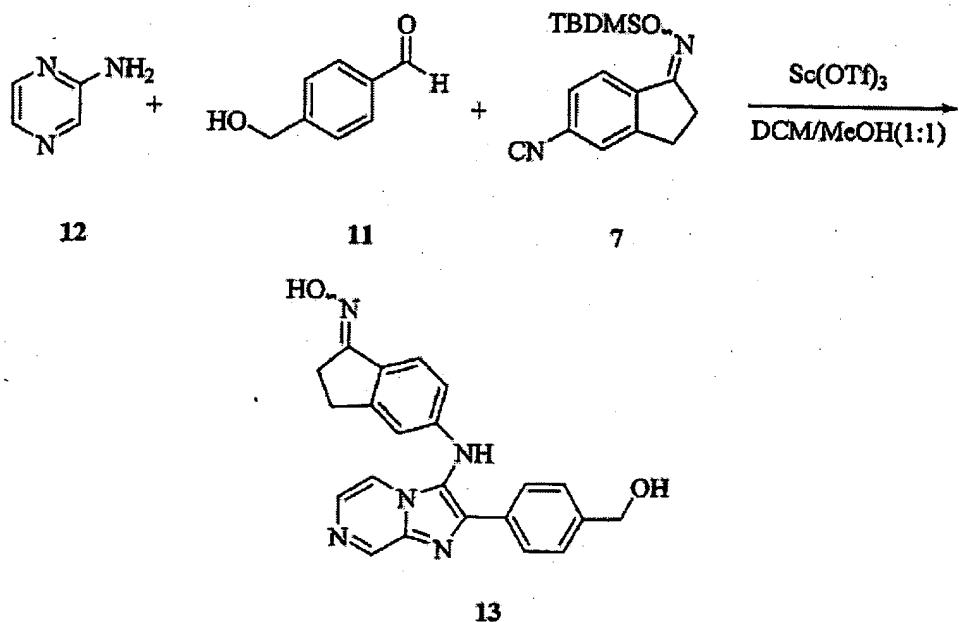
## Exemplo 2

## Preparação de 5-(2-(4-(hidroximetil)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino)2,3-

## 5 diidro-1H-inden-1-ona oxima (13)



Etapa A: A uma solução gelada (0°C) de 4-(dietoximetil)benzaldeído (5,2 g, 24 mmols) em MeOH (50 ml), foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (0,93 g, 24 mmols), e a mistura de reação foi agitada por 3 horas. O MeOH foi removido e o resíduo foi recolhido em DCM e diluído com água. A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e concentradas. O óleo bruto foi dissolvido em MeOH (50 ml) e resfriado até 0°C. A esse, foram adicionados 2 N de HCl (10,0 ml) em éter. A mistura de reação foi deixada em temperatura ambiente por 24 horas. O MeOH foi removido e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em coluna, eluindo com EtOAc/hexano (3:7) para gerar 2,92 g de 4-(hidroximetil)benzaldeído (11) como um óleo incolor.

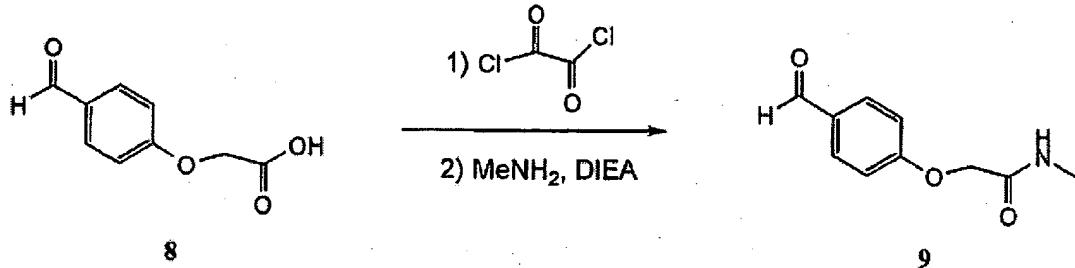


Etapa B: Pirazin-2-amina (12) (0,10 g, 1,1 mmol) foi combinada com 0,21 g

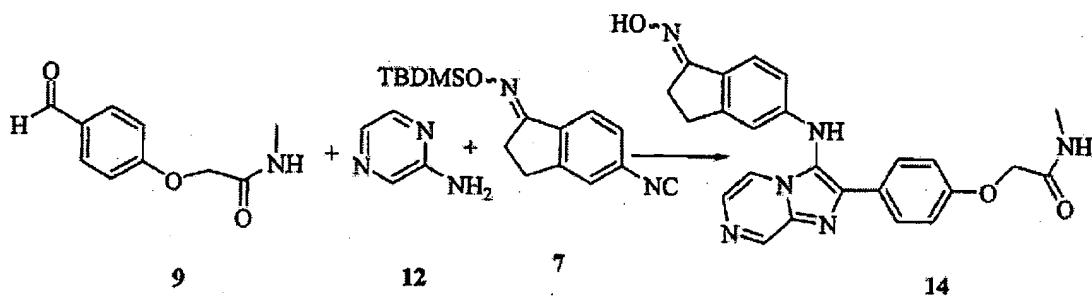
(1,3 mmol) de 4-(hidroximetil)benzaldeído (11) e  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (0,053 g, 0,11 mmol) e a combinação foi dissolvida em DCM/MeOH (1:1) e agitada por 1 hora. A essa, foi adicionado 0,310 g (1,1 mmol) de 5-isociano-2,3diidroinden-1-ona *O*-terc-butildimethylsilyl oxima (7), e a mistura de reação foi deixada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia instantânea em coluna, eluindo com DCM, DCM/MeOH (50:1) e DCM/MeOH (25:1) para gerar 0,175 g do produto desejado (13). MS (APCI) m/z 386,0 (M+1).

### Exemplo 3

10 Preparação de 2-(4-(3-(1-(hidroxiimino)-2,3-diidro-1H-inden-5-ilamino)imida-  
zol[1,2-a]pirazin-2-il)fenóxi)-N-metilacetamida (14)

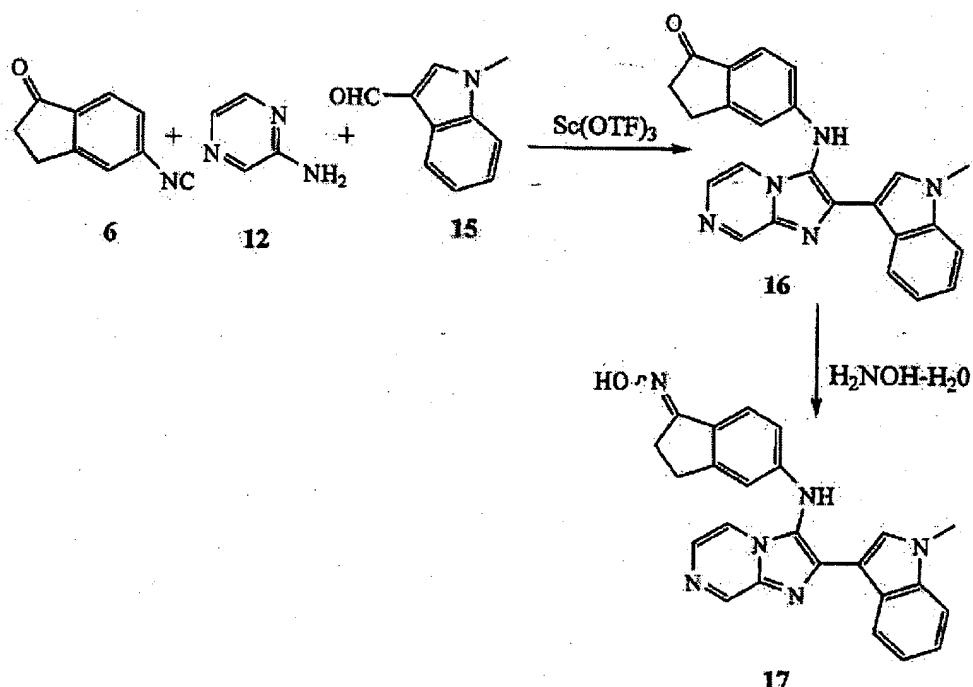


Etapa A: Ácido 2-(4-formilfenóxi)acético foi suspenso em 20 ml de DCM a 0°C, e 0,5 ml de DMF foi adicionado, seguido pela adição gota a gota de cloreto de oxalila. Permitiu-se que a solução fosse aquecida até a temperatura ambiente com agitação, até que a evolução de gás parasse e a solução estivesse homogênea. A solução contendo o cloreto ácido bruto foi concentrada sob vácuo, e o resíduo ressuspenso em DCM, resfriado até 0°C, e foram acrescentados metilamina e DIEA. Permitiu-se que a mistura fosse aquecida até a temperatura ambiente com agitação ao longo de 12 horas. A mistura de reação foi então derramada em HCl 5%, lavada 3 vezes com EtOAc, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada até um óleo marrom espesso que foi purificado por coluna usando DMC/MeOH para gerar 2-(4-formilfenóxi)-*N*-metilacetamida (9) como um sólido esbranquiçado. RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 mHz), δ = 9,9 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,6-6,5 (1H, BS, 4,54 (2H, s), 2,93 (3H, d, J = 4,7 Hz).



Etapa B: Uma mistura de pirazin-2-amina (12) (1,1 eq), 2-(4-formilfenóxi)-N-metilacetamida (9) (1,1 eq) e uma quantidade catalítica de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  foi agitada em 2 ml de 1:1 DCM/MeOH em temperatura ambiente por 30 minutos. A essa, foi adicionada 5-isociano-2,3-dihidroinden-1-ona *O*-*tert*-butildimetilsilil oxima (1 eq) como uma solução de 2 ml em 1:1 DCM/MeOH, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi então concentrada sob vácuo e o resíduo recolhido em EtOAc (com uma pequena quantidade de metanol adicionada para ajudar à dissolução), e purificada por coluna usando MeOH 15%/EtOAc +  $\text{NH}_4\text{OH}$  1%. O produto desejado (14) foi isolado como um sólido amarelo-claro. MS (APCI)  $m/z$  443,1 ( $M+1$ ).

#### Exemplo 4

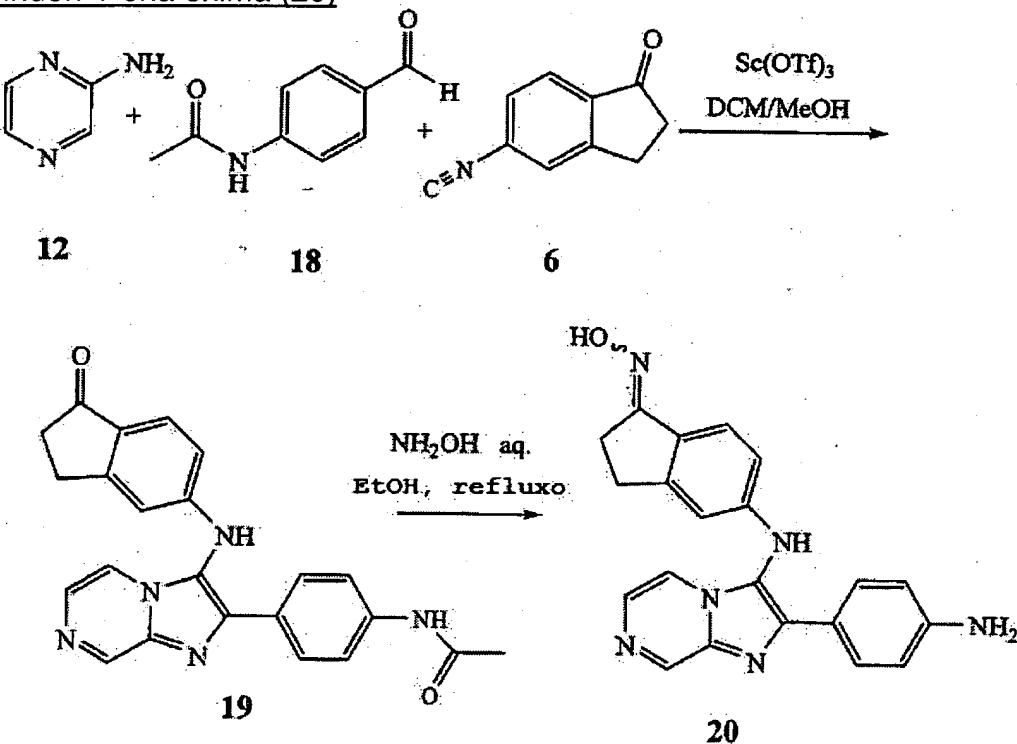


Preparação de 5-(2-(1-metil-1H-indol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il amino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona oxima (17)

- Etapa A: 5-Isociano-2,3-diidroinden-1-ona (6) (60,0 mg, 379 µmol) foi combinada com pirazin-2-amina (12) (36,1 mg, 379 µmols), 1-metil-1H-indol-3-carbaldeído (15) (60,4 mg, 379 µmols) e Sc(OTf)<sub>3</sub> (18,7 mg, 37,9 µmols) em DCM/MeOH, e agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e purificado por sílica usando MeOH 2%/EtOAc para gerar 5-(2-(1-metil-1H-indol-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino)-2,3-diidroinden-1-ona (16). MS (APCI) m/z (M+1).
- Etapa B: A cetona (16) foi suspensa em 20 ml 1:1 EtOH/H<sub>2</sub>O e aquecida até o refluxo com um excesso de H<sub>2</sub>NOH aquoso (2 ml). TLC mostrou que a reação estava completa após 6 horas, o que foi confirmado por LCMS. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi transferido para um funil de separação e extraído entre EtOAc e água. A camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada até um soldo amarelo. A purificação foi realizada usando cromatografia em sílica-gel usando MeOH 2%/EtOAc. O produto desejado (17) foi isolado (13% de rendimento).

#### Exemplo 5

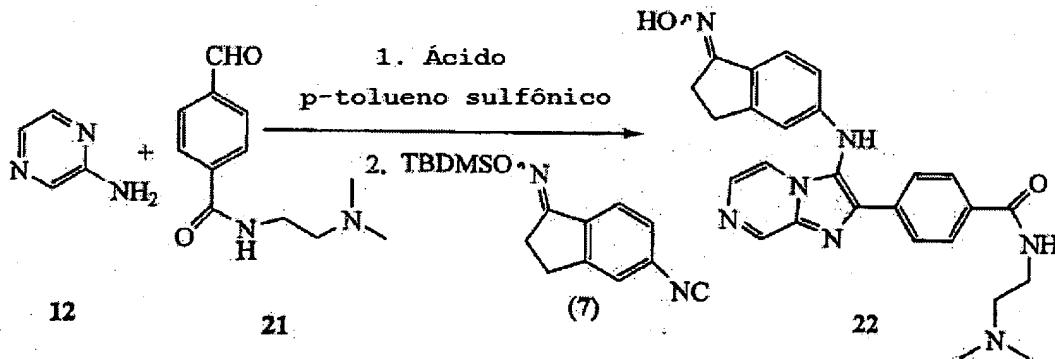
#### Preparação de 5-(2-(4-aminofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino)-2,3-diidro-1H-inden-1-ona oxima (20)



Etapa A: Pirazin-2-amina (12) (0,060 g, 0,63 mmol), 2-(4-formilfenóxi)-N-

- metilacetamida (18) (0,12 g, 0,76 mmol) e  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (0,031 g, 0,063 mmol) foram dissolvidos em DCM/MeOH (1:1) e agitados por 1 hora. A isso, foi adicionada 5-isociano-2,3-diidroinden-1-ona (6) (0,100 g, 0,63 mmol), e a mistura de reação foi deixada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A
- 5 mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia instantânea em coluna, eluindo com DCM, DCM/MeOH (50:1), DCM/MeOH (25:1), para gerar 0,111 g de N-(4-(3-(1-oxo-2,3-diidro-1*H*-inden-5-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil) acetamida (19) como um sólido laranja. MS (APCI) m/z 398,2 (M+1).
- 10 Etapa B: Uma mistura da acetamida (19) (0,108 g, 0,26 mmol) e da hidroxila amina (50% p, 2,0 ml) foi refluída em EtOH (5 ml) por 48 horas. O precipitado amarelo resultante foi coletado por filtração e lavado com MeOH e DCM, para gerar 0,040 g do produto desejado (20). MS (APCI) m/z 371,2 (M+1).

Exemplo 6



- 15 Preparação de N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(3-(1-(hidroxiimino)-2,3-diidro-1*H*-inden-5-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)benzamida (22)

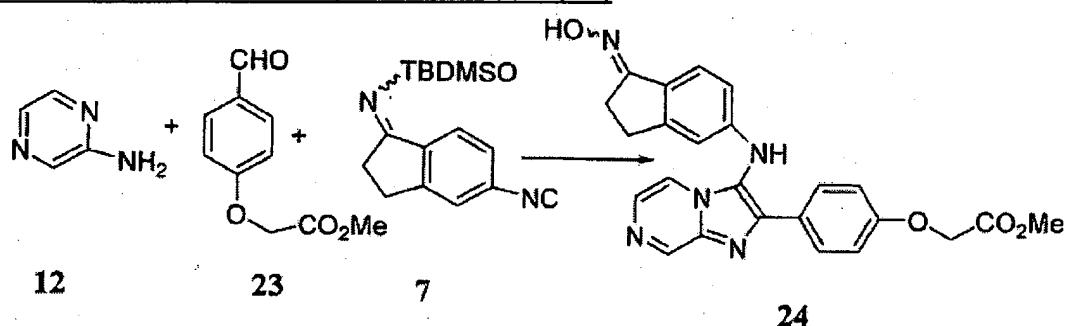
Uma mistura de pirazin-2-amina (12) (0,05 g, 0,52 mmol, 1,0 eq), N-(2-(dimetilamino)etil)-4-formilbenzamida (21) (0,12 g, 0,52 mmol, 1,0 eq) e ácido tolueno sulfônico (0,12 g, 0,65 mmol, 1,25 eq) foi agitada em 2 ml de

20 1:1 MeOH/DCM em temperatura ambiente por 45 minutos. A essa, foi adicionada 5-isociano-2,3-diidroinden-1-ona *O*-terc-butildimetilsilil oxima (7) (0,150 g, 0,52 mmol, 1.0 eq) em 1 ml de 1:1 DCM/MeOH, seguido pela adição de uma quantidade catalítica de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ . A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. TLC mostrou o produto (10% MeOH/EtOAc, 25  $\text{NH}_4\text{OH}$  1%), o que foi confirmado por MS e LC/MS. Foi adicionada água (0,5

ml), seguida por bicarbonato de sódio sólido. A solução foi agitada por 30 minutos, e depois sulfato de sódio sólido foi adicionado. A mistura de reação foi filtrada após 1 hora, e concentrada até um sólido amarelo. O resíduo foi recolhido em acetato de etila, lavado com água, seco e purificado por cromatografia em coluna usando DCM-MeOH. O produto desejado (22) foi isolado como um sólido amarelo. MS (APCI) m/z 470,1 (M+1).

5 Exemplo 7

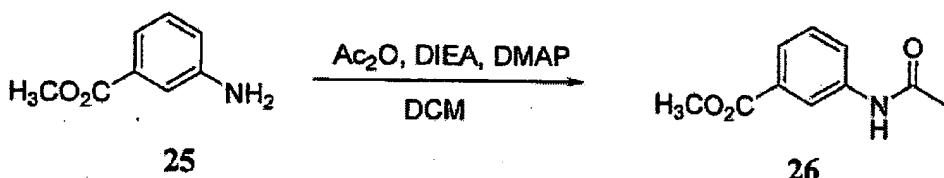
Preparação de metil 2-(4-(3-(1-(hidroxiimino)-2,3-diidro-1H-inden-5-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenóxi)acetato (24)



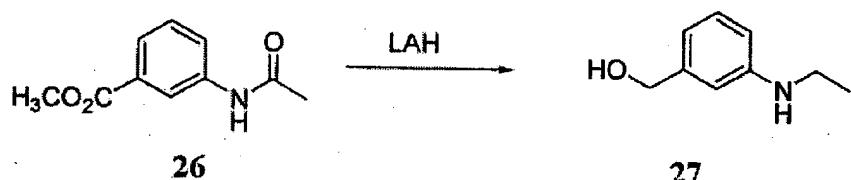
10 Em uma solução de 1 ml de 1:1 DCM/MeOH, foram adicionados pirazin-2-amina (12) (0,0498 g, 0,524 mmol), metil 2-(4-formilfenóxi)acetato (23) (0,102 g, 0,524 mmol) (preparado a partir do ácido e trimetilsilil diazometano) e  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  catalítico. A mistura foi agitada por 1 hora, antes da adição de (E)-5-isociano-2,3-diidroinden-1-ona *O*-terc-butildimetilsilil oxima (7) (0,150 g, 0,524 mmol) em 1 ml de DCM/MeOH, e depois agitada por mais 12 horas. TFA (2 gotas) foi adicionado à reação e agitado por 1 hora. O TFA foi extinto pela adição de bicarbonato de sódio saturado, seguida pela adição de sulfato de sódio e de uma pequena quantidade de sílica-gel. A mistura foi concentrada até seca, e carregada em uma coluna pré-umedecida (MeOH 1%/DCM), eluindo com MeOH 1-4%/DCM +  $\text{NH}_4\text{OH}$  1%. O composto (24) foi isolado como um sólido amarelo-claro. MS (APCI) m/z – 444,2 (M+1).

15 Exemplo 8

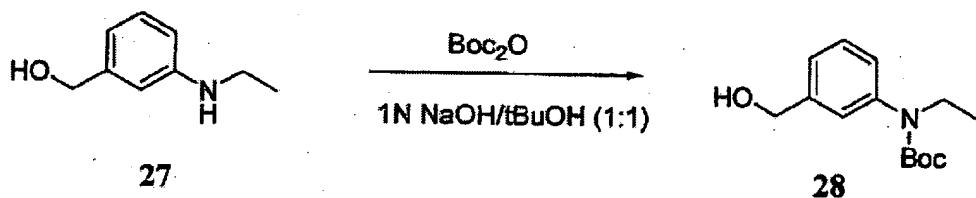
Preparação de 5-(2-(3-(etilamino)fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino)-2,3-diidro-1H-inden-1-ona oxima (31)



Etapa A: Metil 3-aminobenzoato (25) (5,0 g) foi combinado em DCM (120 ml) com DIEA (7,5 ml) e  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3,7 ml). DMAP foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Foi adicionada água à mistura de reação, e as camadas foram separadas. A 5 camada orgânica foi diluída com  $\text{CHCl}_3$ , e lavada seqüencialmente com 1 N de  $\text{NaOH}$ , 1 N de  $\text{HCl}$ , água e salmoura, depois seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada, para gerar o composto (26) como um sólido rosa (5,5 g, 86% de rendimento).

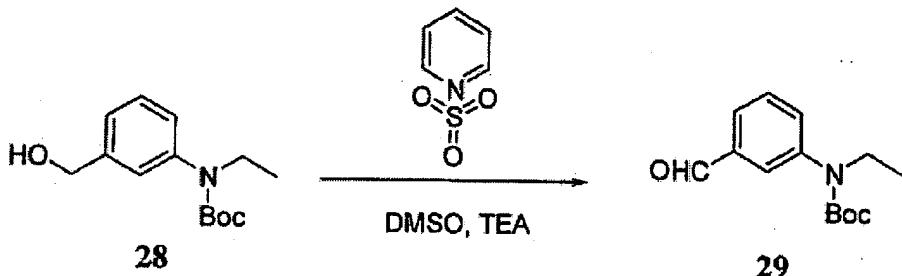


Etapa B: Uma solução de metil 3-acetamidobenzoato (26) (1,5 g) em THF foi 10 tratada com LAH (30 ml de uma solução 1 M em THF) e aquecida até 50°C de um dia para o outro. A solução foi resfriada em um banho de gelo e extinta cuidadosamente e sucessivamente com água (1,1 ml),  $\text{NaOH}$  15% (1,1 ml) e água (3,3 ml). O precipitado foi filtrado e enxaguado com DCM. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em sílica-gel (acetato de etila 15 50%/hexanos) para gerar o produto (27) como um óleo marrom (941 mg, 80%).

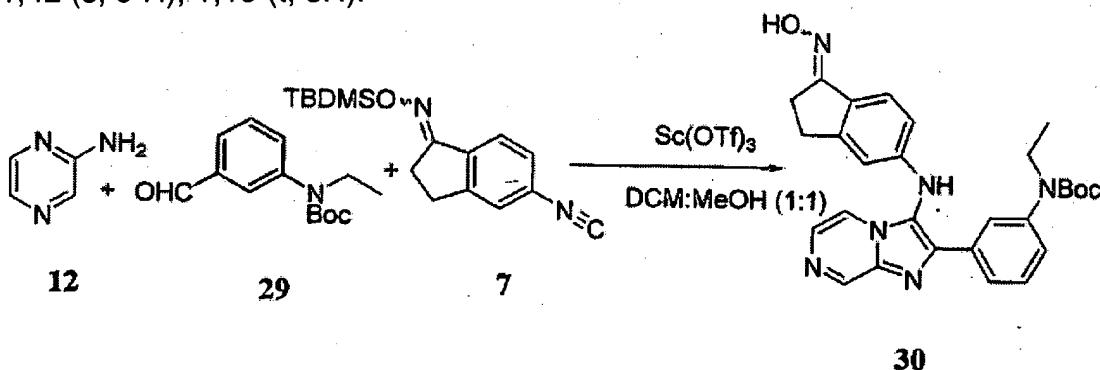


Etapa C: A uma solução de (3-(etilamino)fenil)metanol (27) (838 mg) em  $\text{t-BuOH}$  (6 ml) e  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,33 g, 1,1 eq), foi adicionado 1 N de  $\text{NaOH}$  (1,1 eq, 6,09 ml). A reação foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. O precipitado branco foi removido por filtração e o bolo foi lavado com 20  $\text{EtOAc}$ . Foi adicionada água ao filtrado, e a camada orgânica foi coletada,

seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada. O produto (27) foi obtido como um óleo laranja-claro (825 mg, 59%) após cromatografia em sílica-gel.

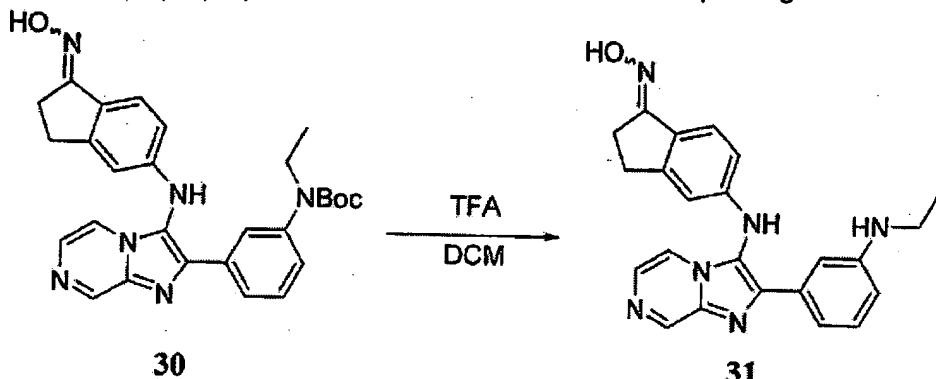


Etapa D: A uma solução de etil(3-(hidroximetil)fenil)carbamato de terc-butil (28) (793 mg) e TEA (2,0 ml) em uma mistura 1:1 v/v de DMSO e DCM (14 ml) a 0°C, foi adicionado trióxido de enxofre-piridina (1,8 g) de uma vez. Permitiu-se que a reação fosse agitada a 0°C por 1 hora, e depois ela foi diluída com éter e lavada seqüencialmente com água, ácido cítrico saturado, água e salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas uma vez com EtOAc, e adicionadas aos orgânicos coletados, que foram secos sobre MgSO<sub>4</sub> anidro. O produto foi obtido por cromatografia em coluna (acetato de etila 20%/hexanos) como um óleo amarelo (691 mg, 88%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,0 (s, 1 H), 7,73 (m, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 3,76 (q, 2H), 1,42 (s, 9 H), 1,19 (t, 3H).



Etapa E: Uma mistura de aminopirazina (12) (38 mg) e etil(3-formilfenil)carbamato de terc-butila (29) (105 mg) em DCM:MeOH 1:1 (4 ml) com uma quantidade catalítica de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (17 mg) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. 5-Isociano-2,3-didroinden-1-ona *O*-terc-butildimetilsilil oxima (7) (113 mg) pura foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos por evaporação rotatória, e o resíduo foi recolhido

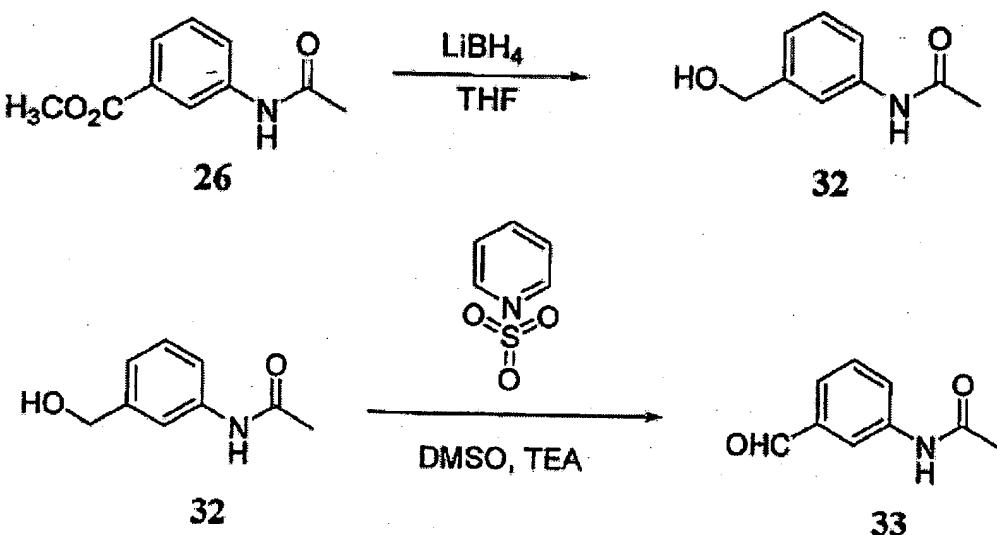
em DCM e purificado por coluna Sep-Pak (acetato de etila 100%) para gerar o produto bruto (30), que foi usado diretamente na etapa seguinte.



**Etapa F:** Etil(3-(3-(1-(hidroxiimino)-2,3-diidro-1H-inden-5-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)carbamato de terc-butila (30) (81 mg) foi dissolvido em DCM (2 ml) em um banho de gelo. A esse, foi adicionado TFA (2 ml), e a mistura foi agitada por 30 minutos a 0°C. Os voláteis foram removidos por evaporação rotatória, e o resíduo foi diluído com DCM e tornado básico com TEA. Os voláteis foram removidos por evaporação rotatória, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para gerar o produto (31) como um sólido amarelo (61 mg, 94%). MS (pós-APCI) mostra  $M+1 = 399,2$ .

#### Exemplo 9

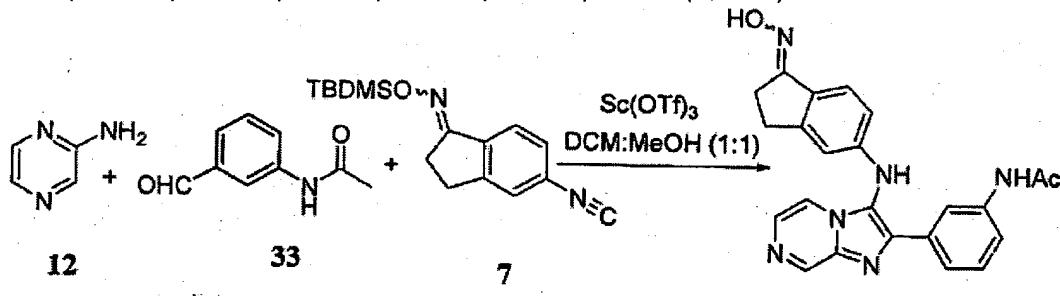
##### Preparação de N-(3-(3-(1-(hidroxiimino)-2,3-diidro-1H-inden-5-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)acetamida (34)



**Etapa A:** Metil 3-acetamidobenzoato (26) (2,0 g) foi recolhido em THF (30 ml). Uma solução de  $\text{LiBH}_4$  (50 ml de uma solução de 2,0 M em THF) foi adi-

cionada, e a reação foi aquecida até 50°C de um dia para o outro, e depois resfriada em um banho de gelo e cuidadosamente extinta com 1 N de HCl. A mistura de reação bruta foi então diluída com água e EtOAc. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi purificada por cromatografia em 5 coluna (EtOAc 100%) para gerar o produto (32) como um sólido branco (872 mg, 51%).

**Etapa B:** A uma solução de N-(3-(hidroximetil)fenil)acetamida (32) (872 mg) e TEA (3,3 ml) em uma mistura 1:1 v/v de DMSO e DCM (12 ml) a 0°C, foi adicionado trióxido de enxofre-piridina (2,9 g) de uma vez. A reação foi agitada a 0°C por 1 hora, e depois diluída com éter e lavada seqüencialmente com água, ácido cítrico saturado, água e salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas 4x com EtOAc, e adicionadas às camadas orgânicas coletadas, que foram secas sobre MgSO<sub>4</sub> anidro. O produto (33) foi obtido por cromatografia em sílica-gel (75% EtOAc/hexanos) como um vidro 10 incolor (761 mg, 88%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,0 (s, 1 H), 8,0 (s, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H).  
15

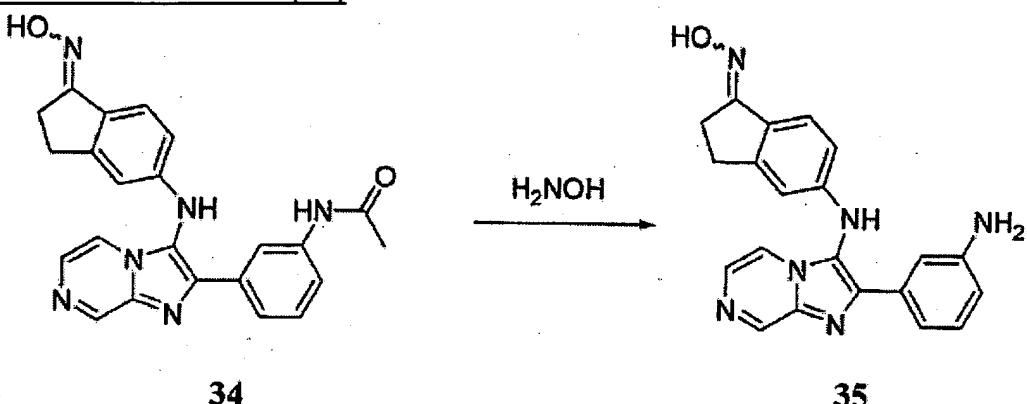


**Etapa C:** Aminopirazina (12) (54 mg) e N-(3-formilfenil)acetamida (33) (109 mg) foram combinadas em DCM:MeOH 1:1 (4 ml) com uma quantidade catalítica de Sc(OTf)<sub>3</sub> (36 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, seguida por adição de 5-isociano-2,3-dihidroinden-1-ona *O*-terc-butildimetilsilil oxima (7) (160 mg) pura, e depois agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos por evaporação rotatória, e o resíduo foi diluído com DCM e purificado por cromatografia em sílica-gel (MeOH 5%/EtOAc) para gerar o produto (34).  
20

## 25 Exemplo 10

Preparação de 5-(2-(3-aminofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilamino)-2,3-dihidro-

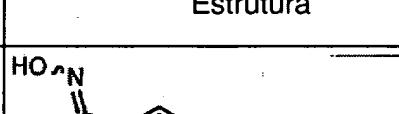
### 1H-inden-1-ona oxima (35)

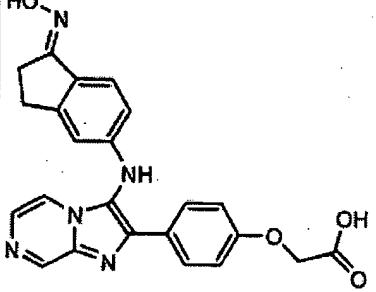
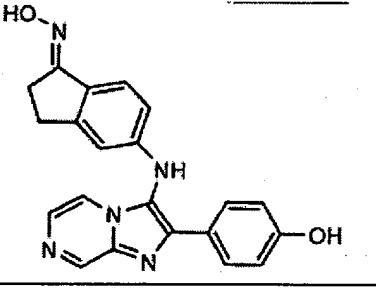
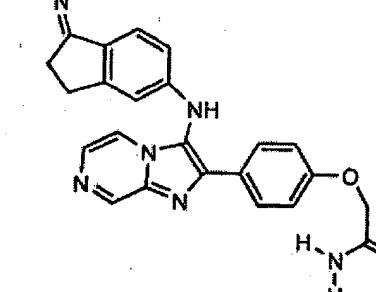
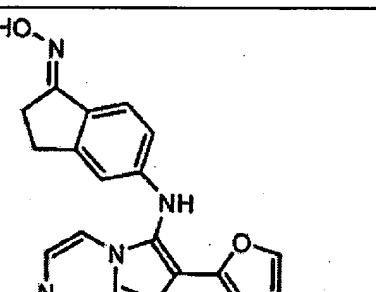
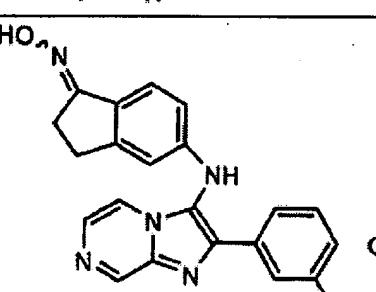


N-(3-(3-(1-(Hidroxiimino)-2,3-diidro-1H-inden-5-ilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)acetamida (34) (83 mg) foi dissolvida em EtOH (10 ml) e tratada com uma solução 50% por peso de H<sub>2</sub>NOH em água (5 ml). A solução foi refluída de um dia para o outro a 100°C. Os voláteis foram removidos por evaporação rotatória, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel para gerar o produto (35). MS (pós-APCI) mostra M+1 = 371,2.

Os compostos seguintes mostrados na Tabela 1 foram preparados usando os métodos descritos previamente. A geometria da oxima mostrada está implícita; no entanto, a porção oxima dos compostos 36-119 pode existir tanto como o isômero E ou Z, ou como uma mistura de ambos.

Tabela 1

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
36		456,496	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	457,3

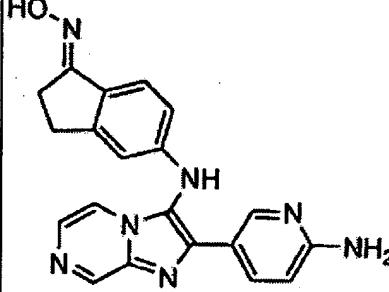
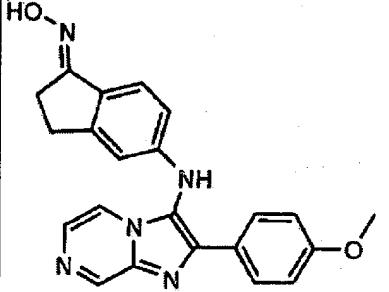
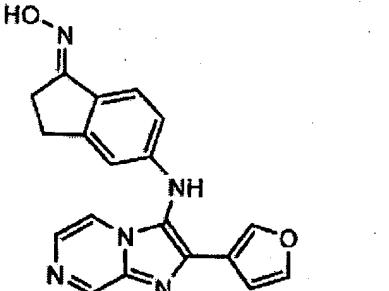
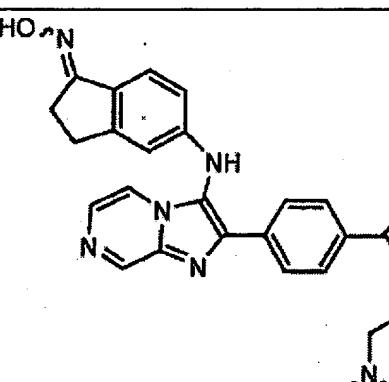
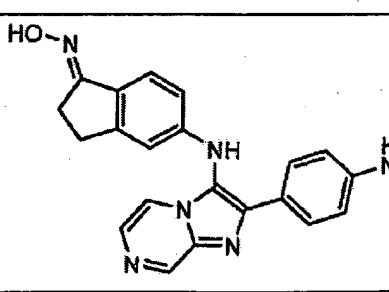
Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
37		429,428	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	430,2
38		371,392	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	372,2
39		428,443	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	457,3
40		345,355	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	346,1
41		442,47	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	443,1

Comp. N°	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
42		403,409	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	404,3
43		389,382	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	390,1
44		385,419	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	386
45		399,445	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	400,2
46		412,444	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	413,1

Comp. N°	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
47		399,445	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	400,2
48		412,444	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	413,1
49		498,533	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	499,2
50		500,549	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	501,2
51		399,445	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	400,1

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
52		440,497	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	441
53		361,42	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> OS	362,1
54		413,429	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	414,1
55		356,381	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O	357,3
56		399,402	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	400

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
57		362,408	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> OS	363,1
58		426,47	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	427,1
59		359,385	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O	360,1
60		400,39	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	401,1
61		401,418	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	402

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
62		371,395	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O	372,2
63		385,419	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	386,2
64		345,355	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	346,1
65		469,538	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	470,1
66		448,498	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	447(M-1)

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
67		358,397	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O	359,2
68		400,433	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	401,1
69		440,497	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	441,2
70		433,483	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	434,1
71		398,46	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O	399,2

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
72		421,454	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O	422,2
73		361,42	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> OS	362,1
74		380,402	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O	381,1
75		362,408	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> OS	363,1
76		427,482	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> OS	428

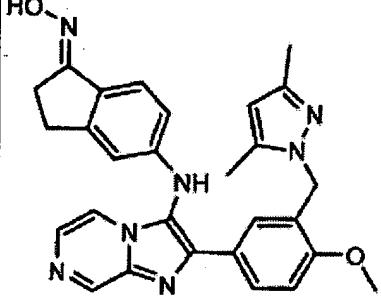
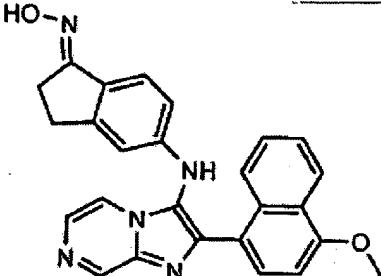
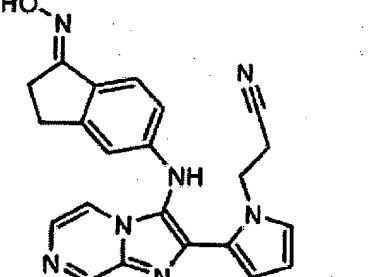
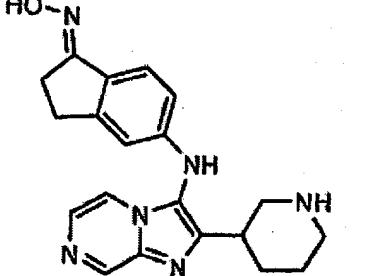
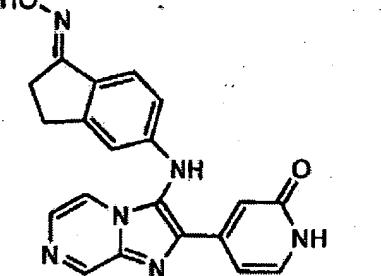
Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
77		386,407	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	387,1
78		344,37	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O	345,2
79		412,444	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	413,1
80		471,511	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	471,8
81		373,383	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O	374,2

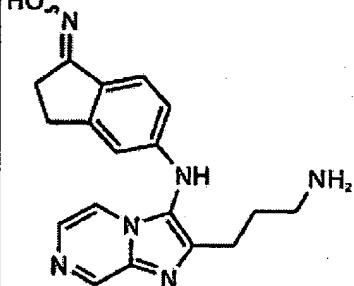
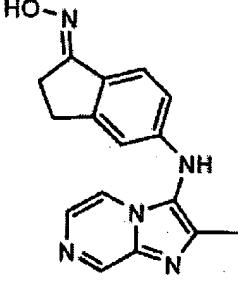
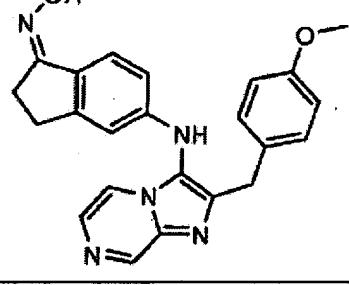
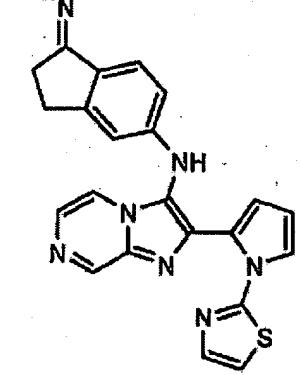
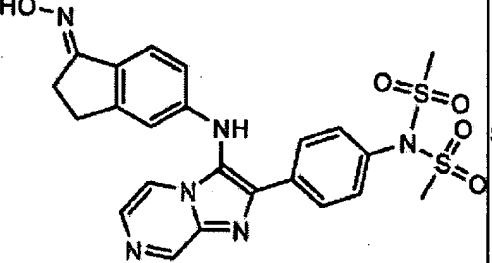
Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
82		363,396	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>7</sub> OS	364
83		428,486	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	429,4
84		415,445	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	416
85		384,434	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O	384,9
86		415,445	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	416,3

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
87		355,393	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O	356,2
88		415,445	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	416,2
89		468,507	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	469,1
90		442,47	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	443,1
91		406,439	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O	407,3

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
92		356,381	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O	357,2
93		385,419	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	386,3
94		503,55	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	504,2
95		465,507	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	466
96		386,407	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	387,3

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
97		337,376	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	338,1
98		369,419	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O	307
99		372,38	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	373,1
100		365,386	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	366,1
101		498,576	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	498,9

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
102		493,56	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	494
103		435,477	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	436,3
104		397,433	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O	398,2
105		362,428	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O	363,2
106		372,38	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	373,1

Comp. N°	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
107		336,391	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O	337
108		293,323	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O	294,3
109		399,445	H <sub>23</sub> N <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	400
110		427,482	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> OS	428,1
111		526,588 <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	527,1

Comp. N°	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
112		349,386	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	350
113		340,378	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	341,3
114		462,544	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	463
115		322,364	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O	323,1
116		383,446	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O	384,2

Comp. Nº	Estrutura	Peso mol.	Fórmula	MS APCI, m/z, m+1
117		435,481	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> O	436,1
118		462,544	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	463
119		362,428	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O	363,2

### Exemplo 11

#### Protocolo do Ensaio de IC<sub>50</sub> de B-Raf

A atividade da proteína B-Raf humana recombinante foi avaliada *In vitro* pelo ensaio da incorporação de fosfato radiomarcado à MAP quinase recombinante (MEK), um substrato fisiológico conhecido de B-Raf, de acordo com a Publicação de Patente U.S. Nº 2004/127496 e Publicação PCT Nº WO 03/022840. Proteína B-Raf humana recombinante cataliticamente ativa é obtida por purificação a partir de células de inseto sf9 infectadas com um vetor de expressão de baculovírus de B-Raf humana recombinante. Para assegurar que toda a fosforilação do substrato resultou da atividade de B-Raf, foi utilizada uma forma cataliticamente inativa de MEK. Essa proteína é purificada a partir de células bacterianas que expressam MEK mutante inativa como uma proteína de fusão com glutationa-S-transferase (GST-kdMEK).

A atividade/inibição de B-Raf V600E de comprimento total foi

estimada medindo-se a incorporação de fosfato radiomarcado por  $[\gamma^{33}\text{P}]$ ATP em MEK do tipo selvagem modificada por FSBA. As misturas do ensaio de 30  $\mu\text{l}$  continham 25 mM de Na Pipes, pH 7,2, 100 mM de KCl, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 5 mM de  $\beta$ -glicerofosfato, 100  $\mu\text{M}$  de Na Vanadate, 4  $\mu\text{M}$  de ATP, 5 500 nCi de  $[\gamma^{33}\text{P}]$ ATP, 1  $\mu\text{M}$  de FSBA-MEK e 20 nM de B-Raf V600E de comprimento total. As incubações foram feitas a 22°C em uma placa Costar 3365 (Corning). Antes do ensaio, a B-Raf e FSBA-MEK foram pré-incubadas juntas em tampão de ensaio a 1,5 x (20  $\mu\text{l}$  de 30 nM e 1,5  $\mu\text{M}$ , respectivamente) por 15 minutos, e o ensaio foi iniciado pela adição de 10  $\mu\text{l}$  de 12  $\mu\text{M}$  de ATP. Após a incubação de 60 minutos, as misturas do ensaio foram extintas pela adição de 200  $\mu\text{l}$  de TCA 25%, a placa foi misturada em um agitador rotatório por 10 minutos, e o produto foi capturado em uma placa de filtro Perkin-Elmer GF/B usando uma colheitadeira Tomtec Mach III. Após selar o fundo da placa, 32  $\mu\text{l}$  de coquetel de cintilação Bio-Safe II (Research Products International) foram adicionados a cada cavidade, e a placa foi selada no topo e contada em um Topcount NXT (Packard).

#### Exemplo 12

##### Ensaio de Fosforilação de ERK 1/2 Celular

A inibição da fosforilação basal de ERK 1/2 foi determinada pelo 20 seguinte ensaio de proliferação celular *In vitro*, que compreende a incubação de células com um composto de Fórmula I por 1 hora, e a quantificação do sinal fluorescente de pERK em células fixadas e normalização do sinal total de ERK.

Materiais e métodos: células Malme-3M foram obtidas de ATCC 25 e crescidas em RPMI-1640 suplementado com soro bovino fetal 10%. As células foram plaqueadas em placas de 96 cavidades a 15,000 células/cavidade e permitiu-se que aderissem por 1-2 horas. Os compostos diluídos foram então adicionados em uma concentração final de DMSO 1%. Após 30 1 hora, as células foram lavadas com PBS e fixadas em formaldeído 3,7% em PBS por 15 minutos. Isso foi seguido por lavagem em PBS/ Triton X-100 0,2% e permeabilização em MeOH 100% por 15 minutos. As células foram bloqueadas em tampão de bloqueio Odyssey (LI-COR Biosciences)

por pelo menos 1 hora. Foram adicionados anticorpos para ERK fosforilada (Cell Signaling #9106, monoclonal) e ERK total (Santa Cruz Biotechnology #sc-94, policlonal) às células, e elas foram incubadas por pelo menos 1 hora. Após lavagem com PBS/ Triton X-100 0,2%, as células foram incubadas com 5 anticorpos secundários marcados de forma fluorescente (IgG de cabra anti-coelho-IRDye800, Rockland e IgG de cabra anti-camundongo-Alexa Fluor 680, "Molecular Probes") por mais uma hora. As células foram então lavadas e analisadas quanto à fluorescência em ambos os comprimentos de onda com a utilização do Sistema Odyssey Infrared Imaging (LI-COR Biosciences). O sinal de ERK fosforilada foi normalizado para o sinal de ERK total. 10

### Exemplo 13

#### Ensaio de Viabilidade Celular

As células viáveis após a incubação de 3 dias com compostos de Fórmula I foram quantificadas com o uso do ensaio colorimétrico 15 MTS/PMS da Promega.

Materiais e Métodos: células Malme-3M foram plaqueadas em placas de 96 cavidades em uma densidade de 20.000 células/cavidade. Permitiu-se que as células aderissem por 1-2 horas. Os compostos diluídos foram então adicionados às células em uma concentração de DMSO 0,5%. Após 3 dias, o

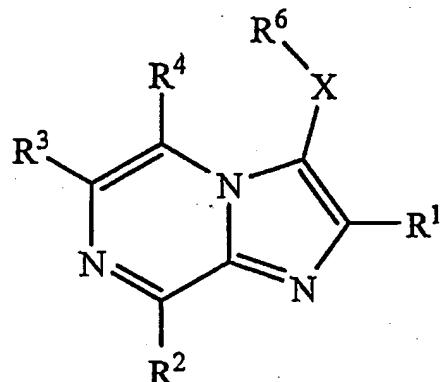
20 número de células viáveis foi determinado com o uso do ensaio MTS (Promega, "CellTiter 96 Aqueous Non-radioactive Cell Proliferation Assay"). Resumidamente, reagentes MTS foram adicionados às células, e elas foram incubadas por 1 hora. A absorbância a 490 nm foi então lida com o uso de uma leitora de microplacas. O nível de fundo dos cavidades que continham 25 apenas meio foi subtraído.

Embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com as modalidades enumeradas, será entendido que não há a intenção de limitar a invenção àquelas modalidades. Pelo contrário; a invenção tem a intenção de cobrir todas as alternativas, modificações e equivalentes, que possam ser 30 incluídos dentro do escopo da presente invenção, como definida pelas reivindicações. Dessa forma, a descrição apresentada anteriormente é considerada como apenas ilustrativa dos princípios da invenção.

As palavras "compreender", "que compreende", "incluir", "que inclui" e "inclui", quando usadas nesta especificação e nas reivindicações a seguir, visam a especificar a presença de características, números inteiros, componentes ou etapas definidas, mas elas não excluem a presença ou adição de uma ou mais outras características, números inteiros, componentes, etapas ou grupos destes.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I, que inclui estereoisômeros, tautômeros, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos,



(I)

5 em que:

X é NR<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub> ou CO;

R<sup>1</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, Zn-arila, heteroarila, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(=O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -

10 S(O)R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup> ou -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, em que as referidas porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados independentemente de F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, oxo (desde que ele não esteja no referido arila ou heteroarila) alquila, Z<sub>n</sub>-arila, Z<sub>n</sub>-heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>heteroarila, Z<sub>n</sub>-CN, 15 Z<sub>n</sub>-OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-C(O)R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-C(O)- heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-NR<sup>15</sup>R<sup>15</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-SR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-SOR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)-heterocicloalquila, Z<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-20 C(O)OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>C(=O)NR<sup>13</sup> Z<sub>n</sub>-R<sup>16</sup> e Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-NR<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

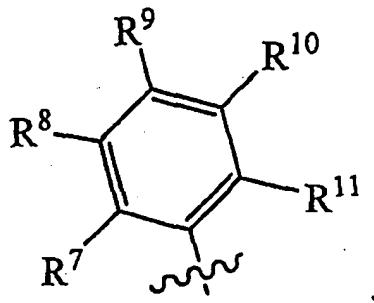
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são selecionados independentemente de H, F, Cl, Br, I, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>14</sup>, -OR<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)OR<sup>12</sup>, -OC(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)-R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> e -NR<sup>12</sup>-

25 C(O)OR<sup>13</sup>;

$R^5$  é H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquinila, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> cicloalquila, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> heterocicloalquila, -C(O)R<sup>12</sup> ou -C(O)OR<sup>12</sup>, em que as referidas porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados independentemente

5 alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e heterocicloalquila são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila e amino;

$R^6$  é



em que:

(i)  $R^7$  e  $R^8$  formam um anel carbocíclico fundido de 5 ou 6 membros substituído com =Y, e  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são selecionados independentemente de

10 H, F, Cl, Br e I, ou

(ii)  $R^8$  e  $R^9$  formam um anel carbocíclico fundido de 5 ou 6 membros substituído com =Y, e  $R^7$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são selecionados independentemente de H, F, Cl, Br e I;

Y é O ou N-OH;

15  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  e  $R^{14}$  são selecionados independentemente de H, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que os referidos alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais

20 grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila, amino, alquilamino e dialquilamino;

$R^{15}$  é H, -SO<sub>2</sub>-alquila, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-OH, -C(O)O-alquila, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que as referidas porções

25 alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substitu-

ídas com um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila, amino, alquilamino e dialquilamino;

$R^{16}$  é heteroarila que é substituída com uma ou mais alquil, alquenila, ou alquinila;

- 5 Z é alquíleno que possui de 1 a 4 carbonos, ou alqueníleno ou alquiníleno, cada um tendo de 2 a 4 carbonos, em que os referidos alquíleno, alqueníleno e alquiníleno são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila e amino; e n é 0, 1, 2, 3 ou 4.

10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

$R^1$  é  $C_1-C_{10}$  alquila,  $C_2-C_{10}$  alquenila,  $C_2-C_{10}$  alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila,  $Z_n$ -arila, heteroarila,  $-C(=O)R^{12}$ ,  $-C(=O)OR^{12}$ ,  $-C(=O)NR^{12}NR^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{12}$ ,  $-N(R^{13})C(=O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(=O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)R^{14}$ ,  $-S(O)_2R^{14}$  ou  $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ , em que as referidas porções alquila,

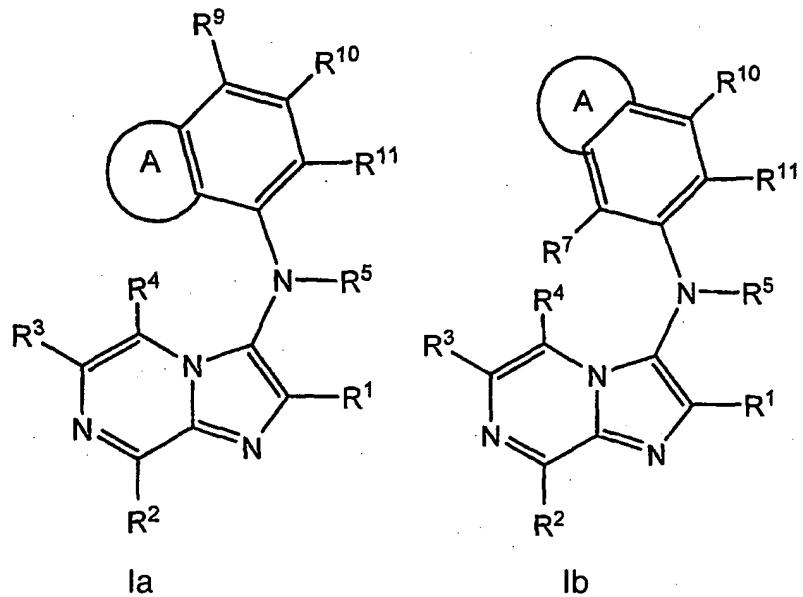
- 15 alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados independentemente de F, Cl, Br, I,  $NO_2$ , oxo (desde que ele não esteja no referido arila ou heteroarila) alquila,  $Z_n$ -arila,  $Z_n$ -heterocicloalquila,  $Z_n$ -heteroarila,  $Z_n$ -CN,  $Z_n$ -OR<sup>12</sup>,  $Z_n$ -C(O)R<sup>12</sup>,  $Z_n$ -C(O)OR<sup>12</sup>,  $Z_n$ -C(O)-heterocicloalquila,  $Z_n$ -R<sup>12</sup>R<sup>15</sup>,  $Z_n$ -

- 20  $NR^{12}C(O)R^{13}$ ,  $Z_n$ -NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>13</sup>,  $Z_n$ -SR<sup>12</sup>,  $Z_n$ -SOR<sup>12</sup>,  $Z_n$ -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,  $Z_n$ -O-( $C_1-C_6$  alquil)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  $Z_n$ -O-( $C_1-C_6$  alquil)-C(O)OR<sup>12</sup>,  $Z_n$ -O-( $C_1-C_6$  alquil)-heterocicloalquila,  $Z_n$ -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  $Z_n$ -NR<sup>12</sup>-( $C_1-C_6$  alquil)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  $Z_n$ -NR<sup>12</sup>-( $C_1-C_6$  alquil)-C(O)OR<sup>12</sup>,  $Z_n$ -NR<sup>12</sup>-( $C_2-C_6$  alquil)-OC(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  $Z_n$ -NR<sup>12</sup>C(=O)NR<sup>13</sup> e  $Z_n$ -NR<sup>12</sup>-( $C_2-C_6$  alquil)-R<sup>12</sup>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; e

- 25  $R^{15}$  é H, -SO<sub>2</sub>-alquila, -SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, ( $C_1-C_6$  alquil)-OH, -C(O)O-alquila, alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que as referidas porções alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados independentemente de halogênio, OH, O-alquila e amino.

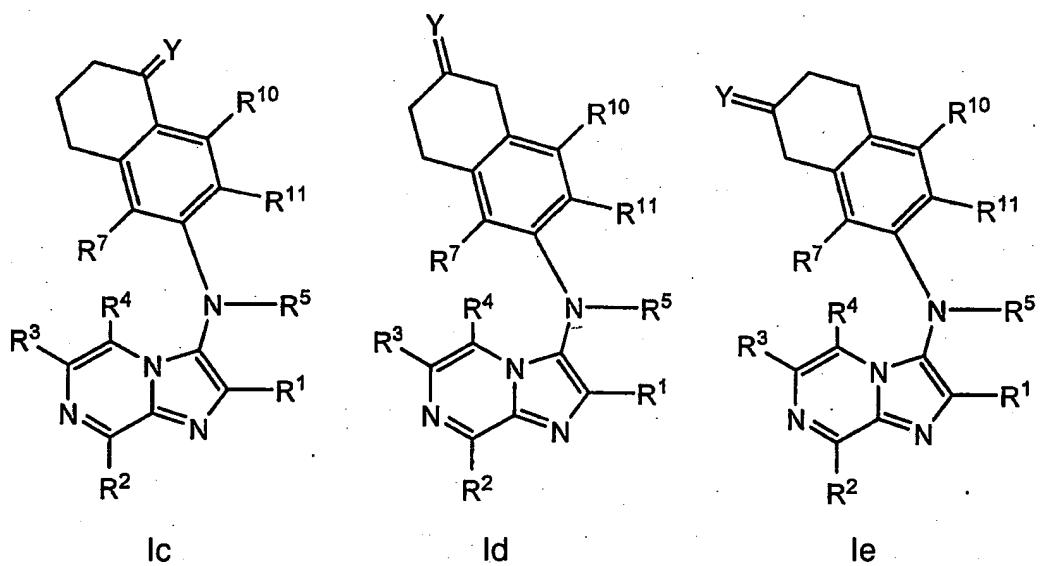
30 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é NR<sup>5</sup>.

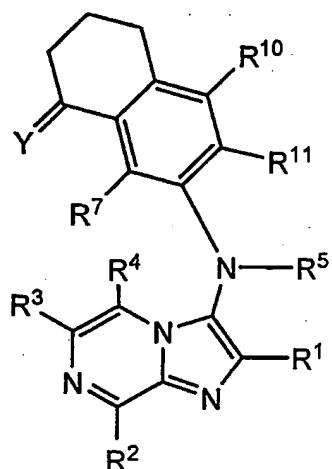
4. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que R<sup>5</sup> é H ou C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil.
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é CH<sub>2</sub>.
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é N-  
5 OH.
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é O.
8. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que R<sup>1</sup> é aril.
9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que o referido aril é substituído com um ou mais grupos selecionados independentemente de Z<sub>n</sub>-OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>12</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>15</sup>, Z<sub>n</sub>-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>13</sup>, Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> e Z<sub>n</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)C(O)OR<sup>12</sup>.
- 10 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> é heteroarila.
11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que o referido heteroarila é substituída com um ou mais grupos selecionados independentemente de alquila e Z<sub>n</sub>-OR<sup>12</sup>.
12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> formam um anel carbocíclico fundido de 5 membros.
13. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> é selecionado de 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 5-piridazinila, 2-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2-pirazinila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila, 2-furanila, 3-furanila, 2-tienila, 3-tienila, fenila, 3-indolila, e formas substituídas destes.
- 25 14. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> é selecionado de fenila, 2-furanila, 2-tiazolila, 2-pirrolila, 3-idolila e 3-piridila.
15. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado das Fórmulas Ia e Ib:



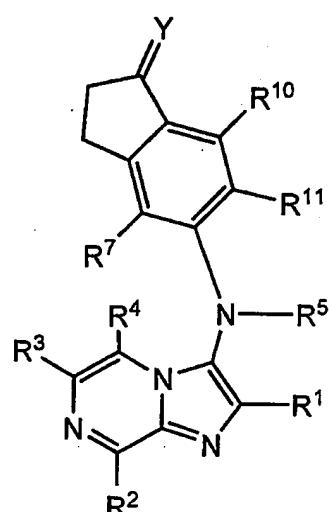
em que A é um anel carbocíclico fundido de 5 ou 6 membros substituído com =Y.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado das  
5 Fórmulas Ic-Ip:

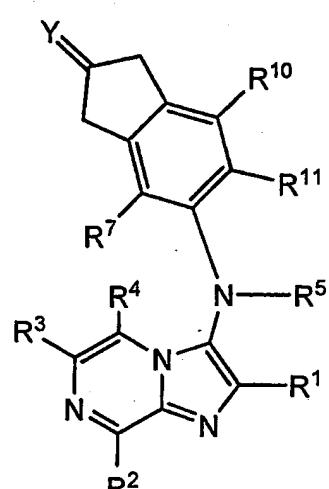




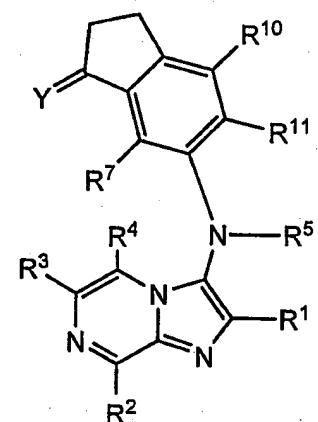
If



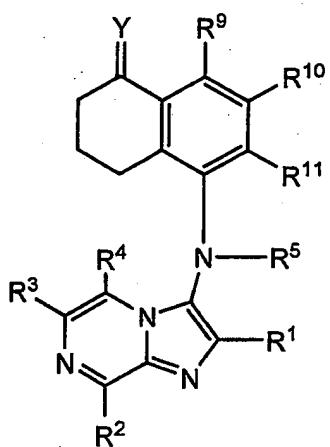
Ig



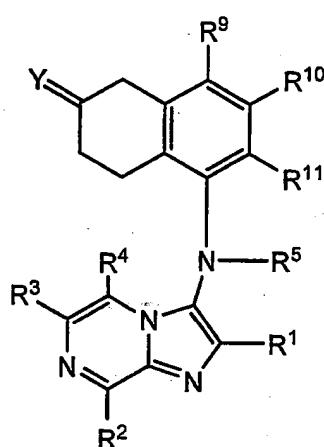
Ih



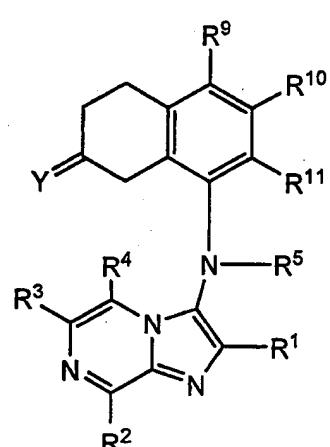
II



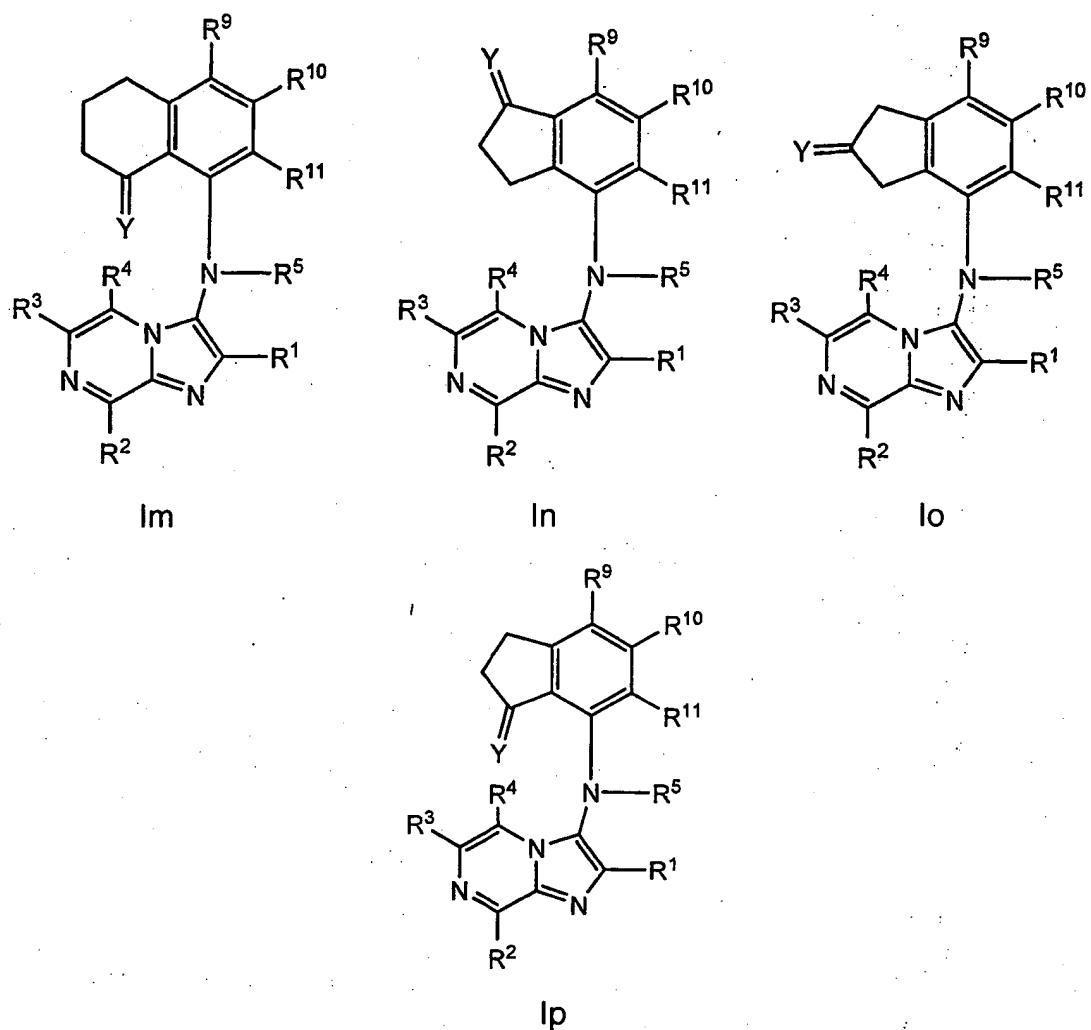
Ij



Ik

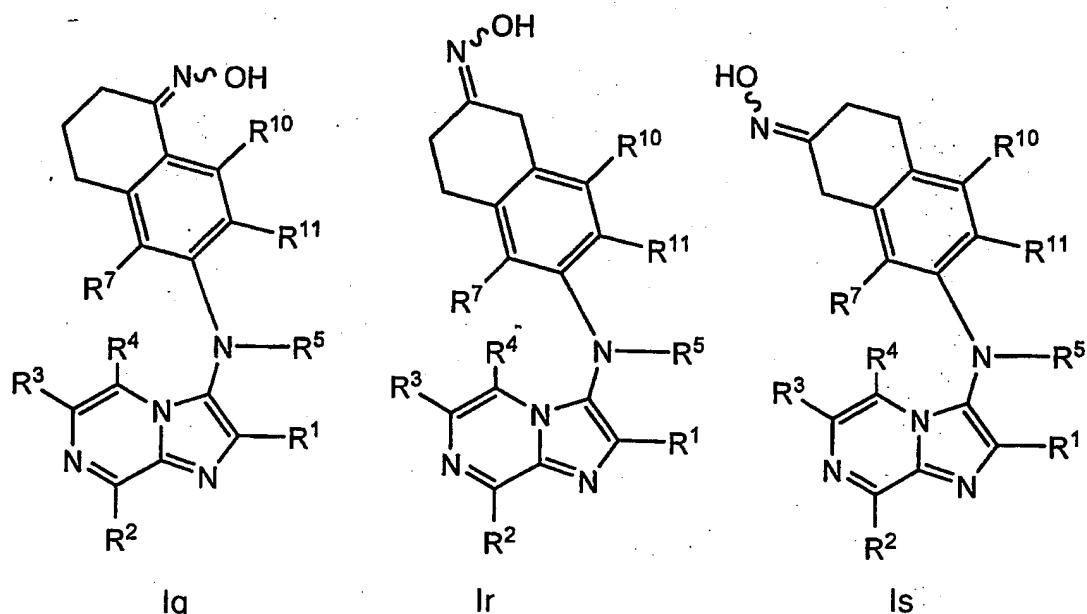


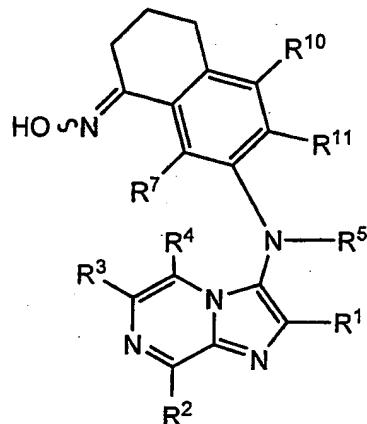
II



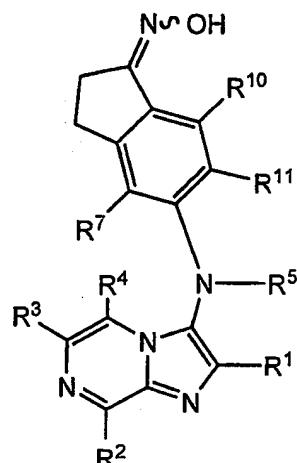
17. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado das

Fórmulas Iq-Idd:

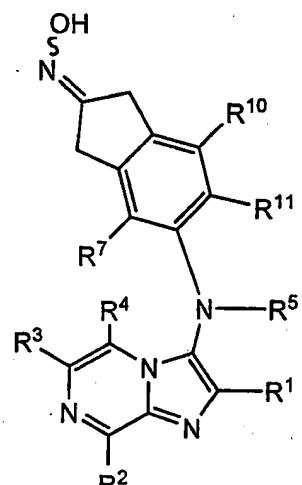




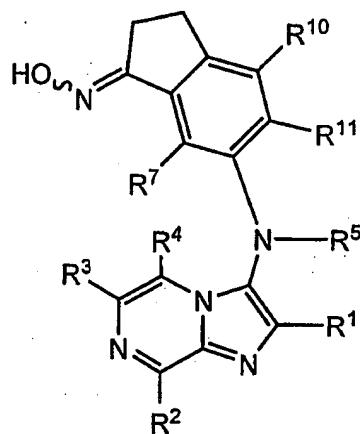
Ii



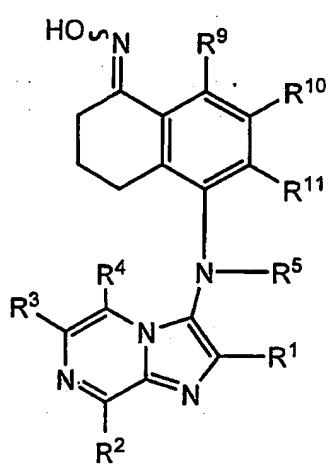
Iu



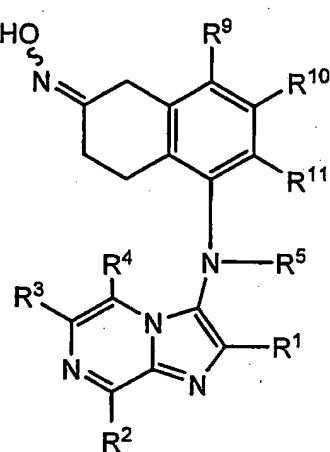
Iv



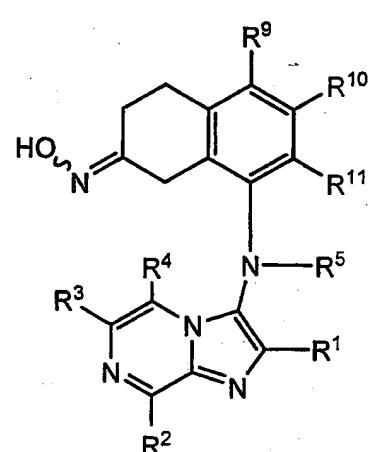
Iw



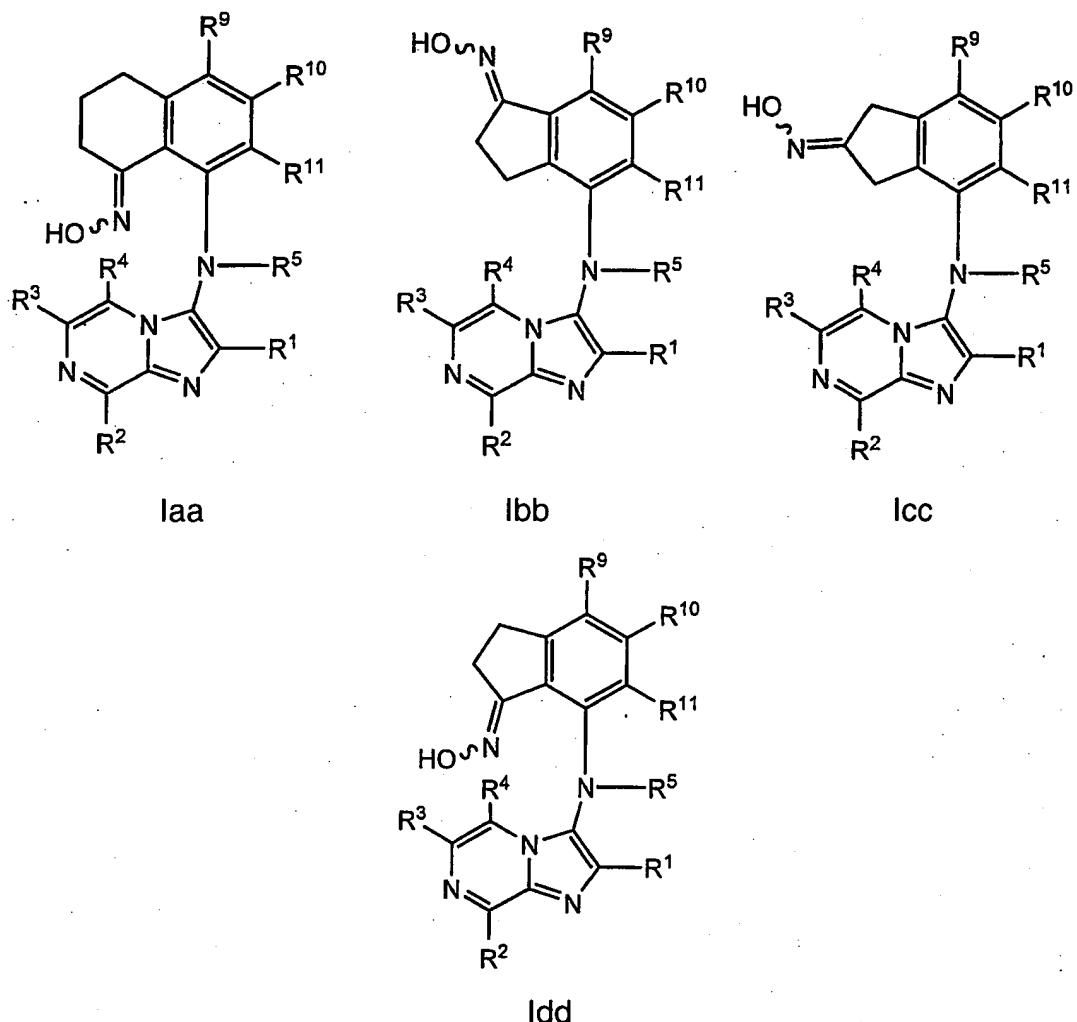
Ix



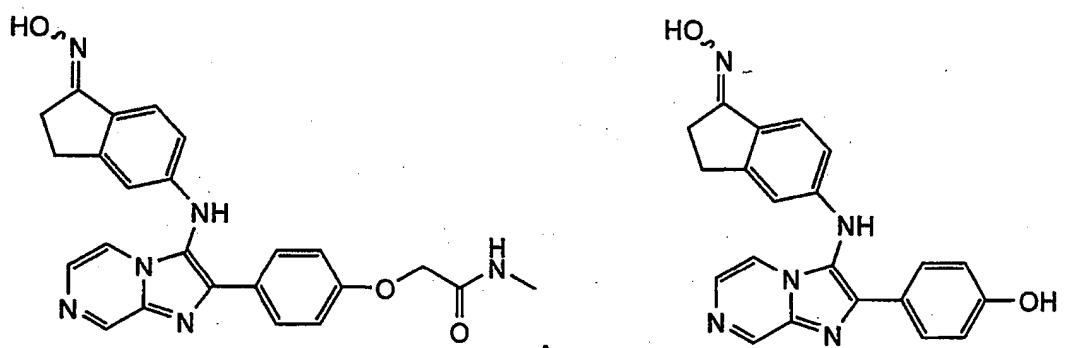
Iy

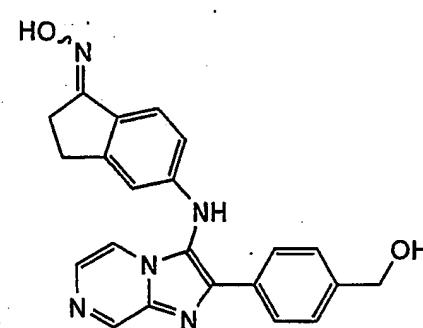
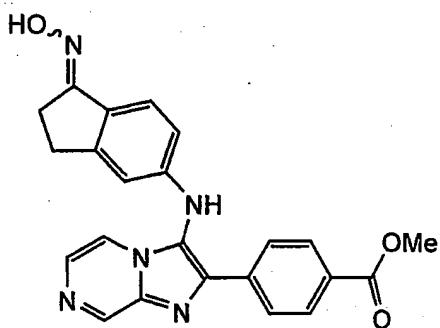
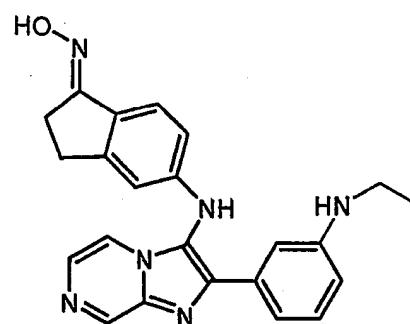
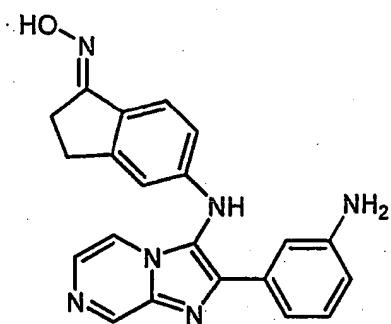
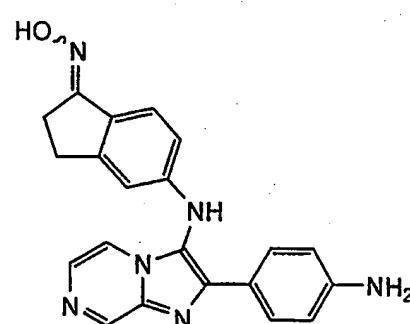
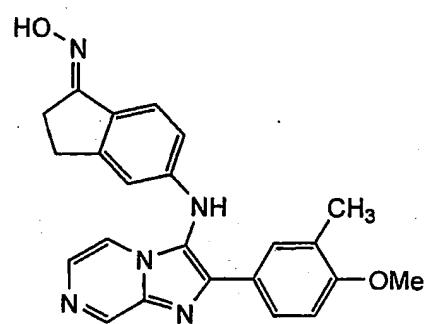
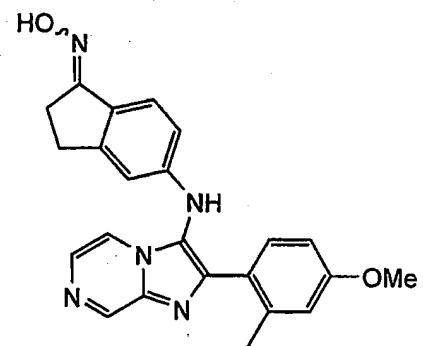
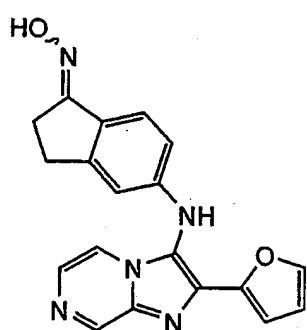


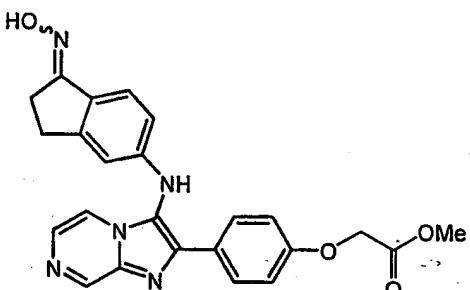
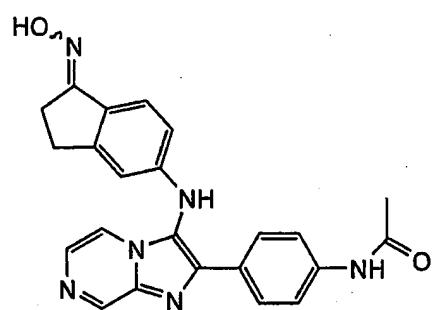
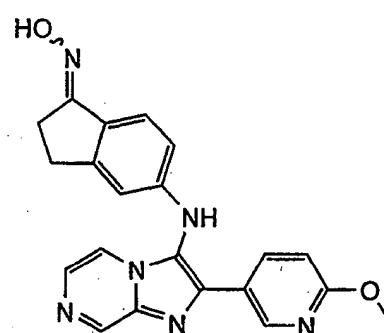
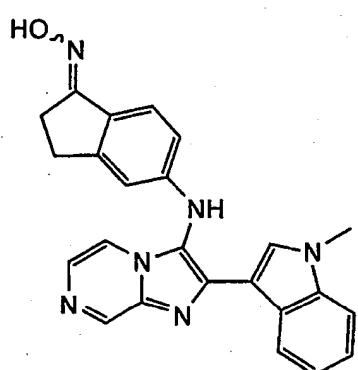
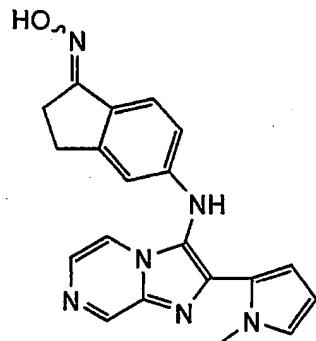
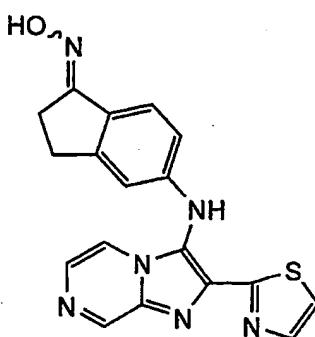
Iz



18. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado de:







19. Composto da reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> é arila opcionalmente substituído com uma ou mais hidroximetila, metilaminocarbonilmethoxi, amino, 2-(dimetilamino)-etilaminocarbonila, metoxicarbonilmethoxi, etilamino, acilamino, dimetilaminocarbonilmethoxi, carboximetoxi, hidróxi, aminocarbonilmethoxi, metóxi, flúor, metila, metilaminocarbonila, morfolinocarbonilmethoxi, N-(2-metoxietil)-N-metilaminocarbonilmethoxi, isopropilaminocarbonila, metoxicarbonila, carbóxi, acilaminometila, nitro, metilsulfonilamino, morfolino, metilsulfonila, dimetilamino, ciano, metiltio, terc-butoxicarbonilamino, N-(2-hidroxietila)metilamino, aminometila, morfolinocarbonila, 2-metoxietoxi, pirazol-1-ila, N-(terc-butoxicarbonil)etilamino, 3,5-dimetilpirazol-1-ila ou N,N-di(metilsulfonil)amino.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, em que R<sup>1</sup> é

fenila opcionalmente substituída com uma ou mais hidroximetila, metilamino-carbonilmetóxi, amino, 2-(dimetilamino)-etilaminocarbonila, metoxicarbonilmetóxi, etilamino, acilamino, dimetilaminocarbonilmetóxi, carboximetóxi, hidróxi, aminocarbonilmetóxi, metóxi, flúor, metil, metilaminocarbonila, morfolinocarbonilmetóxi, N-(2-metoxietil)-N-metilaminocarbonilmetóxi, isopropilaminocarbonil, metoxicarbonila, carbóxi, acilaminometila, nitro, metilsulfonilamino, morfolino, metilsulfonila, dimetilamino, ciano, metiltio, terc-butoxicarbonilamino, N-(2-hidroxietil)metilamino, aminometila, morfolinocarbonila, 2-metoxietóxi, pirazola-1-ila, N-(terc-butoxicarbonil)etilamino, 3,5-dimetilpirazol-1-ila ou N,N-di(metilsulfonil)amino.

21. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> é 1-metil-1H-indol-3-ila, 2-furila, 2-tienila, 2-tiazoila, 1-metilpirazol-4-ila, 3-furila, 6-aminopirid-3-ila, 1-metilpirol-2-ila, 1-etyl-2-oxo-1,2-diidropirid-5-ila, 1-(pirid-3-il)pirrol-2-ila, 3-tienila, 5-tiazolila, 5-ciano-6-metiltiopirid-2-ila, 6-metoxipirid-3-ila, 2-pirrolila, 6-(terc-butoxicarbonilamino)pirid-3-ila, 1,2,3-tiadiazol-4-ila, 2-quinolila, 3-piridila, 5-metoxipirid-2-ila, 2-hidroxipropila, benzila, 2-oxo-1,2-diidropirid-5-ila, 2-(metoxicarbonil)etila, 1-(2-cianoetil)pirrol-2-ila, 3-piperidinila, 2-oxo-1,2-diidropirid-4-ila, 3-aminopropila, metila, 4-metoxibenzila, 1-(2-tiazolil)pirrol-2-ila, 2-tetrahidrofuranila, 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-ila, 2-aminoetila, 1-(4-metilpirid-2-il)pirrol-2-ila, 1-(terc-butoxicarbonila)piperidin-4-ila ou 4-piperidila.

22. Composto selecionado dos compostos 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 24, 30, 31 e 34-119, como descritos anteriormente, e estereoisômeros, tautômeros, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

23. Composição farmacêutica composta por um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-22 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

24. Composição de acordo com a reivindicação 23, que ainda compreende um agente terapêutico adicional selecionado de um agente antiproliferativo, um agente antiinflamatório, um agente imunomodulador, um fator neurotrófico, um agente para o tratamento de doença cardiovascular, um agente para o tratamento de doença hepática, um agente antiviral, um

agente para o tratamento de distúrbios sanguíneos, um agente para o tratamento de diabetes ou um agente para o tratamento de distúrbios de imunodeficiência.

25. Método para a inibição da proliferação de células, que compreende o contato das referidas células com uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1- 22.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, em que as referidas células são células cancerosas.

27. Kit para o tratamento de uma condição de crescimento celular anormal, em que o referido kit compreende:

a) uma primeira composição farmacêutica que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-22, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco deste; e

c) opcionalmente instruções para uso.

28. Kit de acordo com a reivindicação 27 que ainda compreende (c) uma segunda composição farmacêutica nele contida, em que a segunda composição farmacêutica compreende um segundo composto com atividade anti-hiperproliferativa.

29. Kit de acordo com a reivindicação 28, que ainda compreende instruções para a administração simultânea, seqüencial ou separada das referidas primeira e segunda composições farmacêuticas a um paciente que dela necessite.

30. Kit de acordo com a reivindicação 28, em que as referidas primeira e segunda composições farmacêuticas estão contidas em recipientes separados.

31. Kit de acordo com a reivindicação 28, em que as referidas primeira e segunda composições farmacêuticas estão contidas no mesmo recipiente.

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22, para uso em terapia médica.

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22 para uso como um medicamento para o tratamento de uma condição

de crescimento celular anormal em um ser humano ou animal.

34. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-22 na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição de crescimento celular anormal em um ser humano ou animal.

5 35. Método de tratamento ou redução da gravidade de uma doença ou condição selecionada do grupo que consiste em câncer, acidente vascular cerebral, diabetes, hepatomegalia, doença cardiovascular, doença de Alzheimer, fibrose cística, doença viral, doenças auto-imune, aterosclerose, re-estenose, psoríase, distúrbios alérgicos, inflamação, distúrbios neurológicos, uma doença relacionada a hormônios, condições associadas ao transplante de órgãos, distúrbios de imunodeficiência, distúrbios ósseos destrutivos, distúrbios proliferativos, doenças infecciosas, condições associadas à morte celular, agregação plaquetária induzida por trombina, leucemia mielógena crônica (CML), doença hepática, condições imunológicas patológicas

10 que envolvem a ativação de células T, e distúrbios do SNC em um paciente, o referido método compreendendo a administração ao referido paciente de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-22.

15 36. Método de tratamento ou prevenção de câncer em um mamífero que necessite de tal tratamento que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-22.

20 37. Método da reivindicação 36, em que o câncer é selecionado de câncer de mama, do ovário, do cérvico, da próstata, do testículo, do trato geniturinário, do esôfago, da laringe, glioblastoma, neuroblastoma, do estômago, da pele, ceratoacantoma, do pulmão, carcinoma epidermóide, carcinoma de célula grande, carcinoma do pulmão de célula não pequena célula (NSCLC), carcinoma de célula pequena, adenocarcinoma do pulmão, ósseo, do cólon, adenoma, do pâncreas, adenocarcinoma, da tireóide, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, 25 sarcoma, carcinoma da bexiga, carcinoma hepático e das vias biliares, carcinoma renal, distúrbios mieloides, distúrbios linfoides, de células pilosas, da cavidade bucal e faringe (oral), dos lábios, língua, boca, faringe, intestino

30

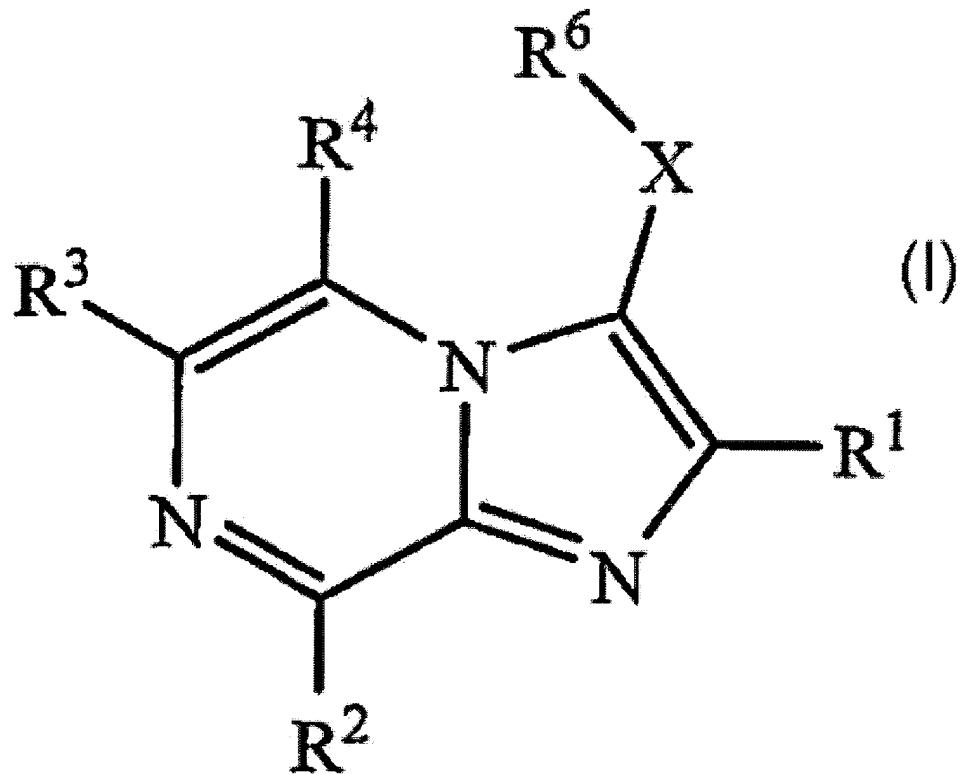
delgado, cólon-retal, do intestino grosso, reto, cérebro e do sistema nervoso central, de Hodgkin e leucemia.

38. Método de tratamento ou prevenção de doença cardiovascular selecionada de re-estenose, cardiomegalia, aterosclerose, infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva em um mamífero que necessite de tal tratamento, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-22.

39. Método de tratamento ou prevenção de doença neurodegenerativa selecionada de doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, isquemia cerebral ou doença neurodegenerativa causada por lesão traumática, neurotoxicidade por glutamato ou hipóxia em um mamífero que necessite de tal tratamento, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-22.

40. Método de tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias selecionadas de artrite reumatóide, psoríase, dermatite de contato e reações de hipersensibilidade retardada em um mamífero que necessite de tal tratamento que é composto pela administração ao referido mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22.

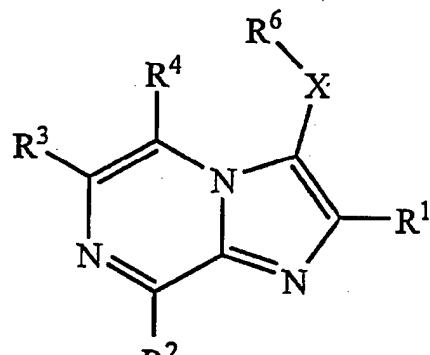
PI 0610863-6.



## RESUMO

## Patente de Invenção: "COMPOSTOS INIBIDORES DE RAF E MÉTODOS PARA SUA UTILIZAÇÃO".

A presente invenção refere-se a compostos de Fórmula (I) que 5 são úteis para a inibição de Raf quinase e para o tratamento de distúrbios por ela mediados. Métodos de utilização dos compostos de Fórmula (I), e estereoisômeros, tautômeros, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, para diagnóstico, prevenção ou tratamento *in vitro*, *in situ* e *in vivo*, 10 desses distúrbios em células mamíferas, ou condições patológicas associadas.



(I)