

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2001.01.25	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2000.01.27 GB 0001930	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2010.03.31	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.05.07 162/2014	GUIDO BOLD	CH
	PAUL WILLIAM MANLEY	CH
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 2-AMINO-NICOTINAMIDA E USO DELES COMO INIBIDORES DE TIROSINA CINASE RECEPTORA DE VEGF**

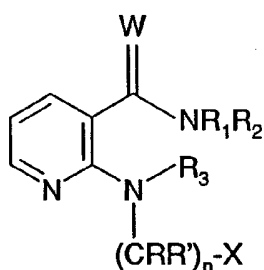
(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE AO USO DE DERIVADOS DE 2-AMINO-NICOTINAMIDA DE FÓRMULA I NA QUAL: N É DE 1 A E INCLUINDO 6; W É O OU S; R1 E R3 REPRESENTAM INDEPENDENTEMENTE ENTRE ELES HIDROGÉNIO, ALQUILO INFERIOR OU ACILO INFERIOR; R2 REPRESENTA UM GRUPO CICLOALQUILO, UM GRUPO ARILO, OU UM GRUPO HETEROARILO BICÍCLICO COMPREENDENDO UM OU MAIS ÁTOMOS DE AZOTO NO ANEL E 0, 1 OU 2 HETEROÁTOMOS INDEPENDENTEMENTE ENTRE ELES SELECIONADOS DO GRUPO QUE CONSISTE EM OXIGÉNIO E ENXOFRE, CUJOS GRUPOS EM CADA CASO SÃO NÃO-SUBSTITUÍDOS OU MONO- OU POLISSUBSTITUÍDOS; R E R' SÃO INDEPENDENTEMENTE ENTRE ELES HIDROGÉNIO OU ALQUILO INFERIOR; X REPRESENTA UM GRUPO ARILO, OU UM GRUPO HETEROARILO MONO- OU BICLÍCLICO COMPREENDENDO UM OU MAIS ANÉIS DE AZOTO NO ANEL E 0, 1 OU 2 HETEROÁTOMOS INDEPENDENTEMENTE ENTRE ELES SELECIONADOS DO GRUPO QUE CONSISTE EM OXIGÉNIO E ENXOFRE, CUJOS GRUPOS EM CADA CASO SÃO NÃO-SUBSTITUÍDOS OU MONO- OU POLISSUBSTITUÍDOS; OU DE UM N-ÓXIDO OU DE UM POSSÍVEL TAUTÓMERO DELE OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DESSE COMPOSTO, ISOLADOS OU EM COMBINAÇÃO COM UM OU MAIS COMPOSTOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS, PARA USO EM TERAPIA DE UMA DOENÇA QUE RESPONDE A UMA INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DE TIROSINA CINASE RECEPTORA DE VEGF; E A NOVOS DERIVADOS DE 2-AMINO-NICOTINAMIDA DE FÓRMULA I E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DELES.

RESUMO

"DERIVADOS DE 2-AMINO-NICOTINAMIDA E USO DELES COMO
INIBIDORES DE TIROSINA CINASE RECEPTORA DE VEGF".

A invenção refere-se ao uso de derivados de 2-amino-nicotinamida de Fórmula I



(I)

na qual:

n é de 1 a e incluindo 6;

W é O ou S;

R₁ e R₃ representam independentemente entre eles hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

R₂ representa um grupo cicloalquilo, um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos em cada caso são não-substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo

mono- ou biclíclico compreendendo um ou mais anéis de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos em cada caso são não-substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

ou de um N-óxido ou de um possível tautómero dele ou de um sal farmacologicamente aceitável desse composto, isolados ou em combinação com um ou mais compostos farmacologicamente ativos, para uso em terapia de uma doença que responde a uma inibição da atividade de tirosina cinase receptora de VEGF; e a novos derivados de 2-amino-nicotinamida de Fórmula I e processos para a preparação deles.

DESCRIÇÃO**"DERIVADOS DE 2-AMINO-NICOTINAMIDA E USO DELES COMO
INIBIDORES DE TIROSINA CINASE RECEPTORA DE VEGF"**

A invenção refere-se ao uso de derivados de 2-amino-nicotinamida, isolados ou em combinação com um ou mais outros compostos farmacêuticamente ativos, para a preparação de uma composição farmacêutica para uso terapêutico de uma doença, que responde a uma inibição de atividade de tirosina cinase receptora de VEGF, especialmente de uma doença neoplástica; novos derivados de 2-amino-nicotinamida e processos para a preparação deles.

Certas doenças são conhecidas como estando associadas com angiogênese desregulada, por exemplo, doenças provocadas por neovascularização ocular, tais como retinopatias (incluindo retinopatia diabética), degeneração macular relacionada com a idade, psoríase, hemangioblastoma, hemangioma, endometriose e, especialmente, doenças neoplásticas, por exemplo, os denominados tumores sólidos e tumores líquidos (tais como leucemias).

De acordo com as descobertas recentes, no centro da rede reguladora do crescimento e diferenciação do sistema vascular e dos seus componentes, ambos durante o desenvolvimento embriônico e o crescimento normal e num

grande número de anomalias e doenças patológicas, situa-se o fator angiogênico conhecido como "Fator de Crescimento Endotelial Vascular" (= VEGF; denominado originalmente "Fator de Permeabilidade Vascular", = VPF), juntamente com os seus receptores celulares (consultar Breier, G. et al., Trends em Cell Biology 6, 454 - 6 [1996] e as referências nele citadas).

VEGF é uma glicoproteína de 46 kDa ligada em dissulfeto, dimérica produzida por linhas celulares normais e linhas celulares de tumores. É um mitógeno específico de célula endotelial, mostra atividade angiogénica em sistemas de teste *in vivo* (por exemplo, córnea de coelho), é quimiotático para as células endoteliais e os monócitos e induz os ativadores de plasminogênio em células endoteliais, que são depois envolvidos na degradação proteolítica de matriz extracelular, durante a formação de capilares. Várias isoformas de VEGF são conhecidas, que mostram actividade biológica comparável, mas diferem no tipo de células que as secretam e na capacidade de ligação em heparina delas. Além disso, há outros elementos da família VEGF, tal como o "Fator de Crescimento de Placenta" (PLGF) e VEGF-C.

Os receptores de VEGF são tirosina cinases receptoras transmembranas. São caracterizados por um domínio extracelular com sete domínios similares à imunoglobulina e um domínio de tirosina cinase intracelular. Vários tipos de receptores VEGF são conhecidos, por exemplo, VEGFR-1-,

VEGFR-2 e VEGFR-3.

Um grande número de tumores humanos, especialmente gliomas e carcinomas, expressam altos níveis de VEGF e dos seus receptores. Isso levou à hipótese de que o VEGF libertado por células tumorosas poderia estimular o crescimento de capilaridades do sangue e a proliferação de endotélio tumoral numa maneira de parácrina e, desse modo, por meio do suprimento de sangue aperfeiçoado, acelerando o crescimento do tumor. A maior expressão de VEGF poderia explicar a ocorrência de edema cerebral em pacientes com glioma. A evidência directa do papel do VEGF como um factor de angiogénese de tumor *in vivo* foi obtida de estudos nos quais a expressão de VEGF ou atividade de VEGF foi inibida. Isso foi obtido com os anticorpos que inibem a atividade de VEGF, com os mutantes inibitórios de VEGFR-2 que inibiram a transdução de sinal, ou com o uso de técnicas de RNA de VEGF anti-sentido. Todas as abordagens levam a uma redução no crescimento das linhas celulares de glioma ou outras linhas celulares tumorosas *in vivo*, em consequência da inibição de angiogénese tumoral.

A angiogénese é considerada como um pré-requisito absoluto para aqueles tumores que crescem além de um diâmetro máximo de cerca de 1-2 mm; até esse limite, oxigénio e nutrientes podem ser supridos às células tumorosas por difusão. Cada tumor, independentemente da sua origem e da sua causa, é assim dependente da angiogénese para o seu crescimento, após ter atingido um certo tamanho.

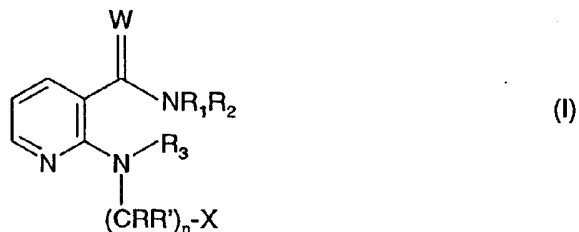
Três mecanismos principais desempenham uma parte importante na atividade de inibidores de angiogênese contra tumores: 1) inibição do crescimento de vasos, especialmente capilares, em tumores de repouso avascular, com a consequência que não há crescimento líquido do tumor, devido ao equilíbrio que é obtido entre apoptose e proliferação; 2) prevenção da migração de células tumorosas devido à ausência de fluxo sanguíneo para e dos tumores; e 3) inibição de proliferação de células endoteliais, evitando, desse modo, o efeito de estimulação de crescimento parácrino exercido no tecido circundante pelas células endoteliais que revestem normalmente os vasos.

Surpreendentemente, verificou-se então que os derivados de nicotinamida de Fórmula I, descrita abaixo, são uma nova classe de compostos que têm propriedades farmacológicas vantajosas e inibem, por exemplo, a atividade de tirosina cinase receptora de VEGF, o crescimento de tumores e a proliferação celular dependente de VEGF, e as outras doenças mencionadas acima e abaixo.

Os compostos de Fórmula I abrem, por exemplo, uma nova abordagem terapêutica inesperada, especialmente para doenças no tratamento das quais, e também para a prevenção delas, uma inibição de angiogênese e/ou de tirosina cinase receptora de VEGF mostra efeitos benéficos.

A invenção refere-se ao uso de um composto de

Fórmula I,



em que:

n é de 1 a e incluindo 6;

W é O ou S;

R₁ e R₃ representam independentemente entre eles hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

R₂ representa um grupo cicloalquilo, um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo mono-ou bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos em cada caso são não-substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo mono-ou bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos em cada caso são não-substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

e de um N-óxido ou de um possível tautómero dele;

ou de um sal farmacologicamente aceitável desse composto para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um tumor líquido ou sólido.

Os termos aqui utilizados vão ter o seu significado habitual na arte salvo especificação em contrário.

O prefixo "inferior" denota um radical tendo até e incluindo no máximo de 7, especialmente, até e incluindo no máximo de 4 átomos de carbono, os radicais em questão sendo lineares ou ramificados com ramificação única ou múltipla.

Quando a forma plural é usada para os compostos, sais e semelhantes, essa é considerada como significando também um único composto, sal ou semelhantes.

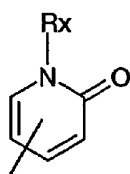
Quaisquer átomos de carbono assimétricos (por exemplo, nos compostos de Fórmula I, em que R ou R' é alquilo inferior) podem estar presentes na configuração (R), (S) ou (R,S), de preferência, na configuração (R) ou (S). Os compostos podem estar assim presentes como misturas de isómeros ou como isómeros puros, de preferência, como diastereómeros puros de enantiómeros.

A invenção refere-se também a possíveis tautómeros dos compostos de fórmula I.

X é, de preferência, piridilo ou fenilo, particularmente, é 3- ou 4-piridilo.

Numa forma de realização preferida da invenção, X é substituído por alcóxi inferior.

Numa outra forma de realização preferida da invenção, X tem a subestrutura X'



(X')

em que Rx é hidrogénio ou alquilo inferior.

R₂ é de preferência fenilo, que é mono- ou dissustituído por alquilo inferior, alquinilo inferior, halogénio, de preferência, flúor, e trifluorometilo; ou cicloalquilo, de preferência, cicloexilo substituído por alquilo inferior, de preferência, t-butilo.

R₃ é, de preferência, hidrogénio.

W é, de preferência, O.

O número inteiro n é, de preferência, 1 ou 2, particularmente, 1.

O alquilo inferior é, de preferência, alquilo com de e incluindo 1 até e incluindo 7, de preferência, de e incluindo 1 a e incluindo 5, e é linear ou ramificada; de preferência, a alquilo inferior é pentilo, tal como n-pentilo, butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, t-butilo, propilo, tal como n-propilo ou isopropilo, etilo ou metilo. De preferência, a alquilo

cada caso não-substituído ou substituído independentemente por um ou dois substituintes selecionados do grupo que compreende halogéneo, especialmente flúor, cloro ou bromo; hidróxi; hidróxi eterificado por alquilo inferior, por exemplo, metilo ou por halogéneo - alquilo inferior, por exemplo, trifluorometilo; alquilo inferior, por exemplo, metilo ou propilo; alquinilo inferior, tal como 1-propinilo; carbóxi esterificado, especialmente alcóxicarbonilo inferior, por exemplo, metóxi carbonilo, n-propóxi carbonilo ou iso-propóxi carbonilo; carbamoílo N-monossubstituído, em particular carbamoílo monossubstituído por alquilo inferior, por exemplo, metilo, n-propilo ou isopropilo; alquilo substituído, especialmente alquilo inferior, por exemplo, metilo ou etilo, substituído por alcóxi carbonilo inferior, por exemplo, metóxi carbonilo ou etóxi carbonilo; e halogéneo-alquilo inferior, particularmente trifluorometilo.

Arilo na forma de fenilo, que é substituído por alquilenodióxi inferior ligado em dois átomos de carbono adjacentes, tal como metilenodióxi, é, de preferência, 3,4-metilenodioxifenilo.

Um grupo cicloalquilo é, de preferência, ciclopentilo, cicloexilo ou cicloeptilo e pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais, especialmente um ou dois, substituintes selecionados do grupo definido acima como os substituintes para arilo, particularmente, por alquilo inferior, tal como metilo, alcóxi inferior, tal como metóxi ou etóxi, ou hidróxi.

Alquilo substituído é alquilo como definido por último, especialmente, alquilo inferior, de preferência, metilo; em que um ou mais, especialmente até três, substituintes podem estar presentes, essencialmente do grupo selecionado de halogéneo, especialmente, flúor, amino, N-alquilomino inferior, N, N-di-alquilomino inferior, N-alcanoilomino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcóxicarbonilo, e fenil - alcóxicarbonilo inferior. Trifluorometilo é especialmente preferido.

Amino mono- ou dissustituído é, especialmente, amino substituído por um ou dois radicais selecionados independentemente entre eles de alquilo inferior, tal como metilo; hidróxi - alquilo inferior, tal como 2-hidroxi-etilo; fenil - alquilo inferior; alcanóilo inferior, tal como acetilo; benzoílo substituído, em que o radical fenilo é especialmente substituído por um ou mais, de preferência, um ou dois, substituintes selecionados de nitro, amino, halogéneo, N-alquilomino inferior, N,N-di-alquilomino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcóxicarbonilo inferior, alcanóilo inferior e carbamoílo; e fenil - alcóxicarbonilo inferior, em que o radical fenilo é não-substituído ou especialmente substituído por um ou mais, de preferência, um ou dois, substituintes selecionados de nitro, amino, halogéneo, N-alquilomino inferior, N,N-di-alquilomino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcóxicarbonilo inferior, alcanóilo inferior e carbamoílo; e é, de preferência, N-alquilomino inferior, tal como N-metilomino, hidróxi -

alquilomino inferior, tal como 2-hidroxi-etilomino, fenil - alquilamino inferior, tal como benzilomino, N,N-di-alquilamino inferior, N-fenil - alquil inferior - amino, N,N-di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior, tal como acetilamino, ou um substituinte selecionado do grupo que compreende benzoilamino e fenil - alcóxicarbonilo inferior, em que o radical fenilo em cada caso é não-substituído ou especialmente substituído por nitro ou amino, ou também por halogéneo, amino, N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcóxicarbonilo inferior, alcanóilo inferior, carbamoílo ou aminocarbonil-amino.

Halogéneo é especialmente flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente, flúor, cloro ou bromo.

Hidróxi eterificado é especialmente C₈-C₂₀ alquilóxi, tal como n-decilóxi, alcóxi inferior (preferido), tal como metóxi, etóxi, isopropilóxi, ou n-pentilóxi, fenil - alcóxi inferior, tal como benzilóxi, ou também fenilóxi, ou como uma alternativa ou além do grupo C₈-C₂₀ alquilóxi prévio, tal como n-decilóxi, halogéneo-alcóxi inferior, tal como trifluorometilóxi ou 1,1,2,2-tetrafluoretóxi.

Hidróxi esterificado é especialmente alcanoilóxi inferior - óxi, benzoilóxi, alcóxicarbonilóxi inferior, tal como t-butoxicarbonilóxi, ou fenil - alcóxicarbonilóxi inferior, tal como benziloxicarbonilóxi.

Carbóxi esterificado é, especialmente, alcóxicarbonilo inferior, tal como t-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, metoxicarbonilo ou etoxicarbonilo, fenil - alcóxicarbonilo inferior ou feniloxicarbonilo.

Alcanoílo é basicamente alquilcarbonilo, especialmente alcanoílo inferior, por exemplo, acetilo.

Carbamoílo N-mono- ou N,N-dissubstituído é especialmente substituído por um ou dois substituintes selecionados independentemente de alquilo inferior, fenil - alquilo inferior e hidróxi - alquilo inferior, no átomo de azoto terminal.

Alquilfeniltio é especialmente alquilfeniltio inferior.

Alquilfenilsulfonilo é especialmente alquilfenilsulfonilo inferior.

Alquilfenilsulfinilo é especialmente alquilfenilsulfinilo inferior.

Um grupo heteroarilo mono- ou bicíclico, compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos em cada caso são não-substituídos ou mono- ou polissubstituídos, refere-se a uma porção heterocíclica, que é insaturada no

anel que liga o radical heteroarilo ao resto da molécula na Fórmula I e é, de preferência, um anel, no qual pelo menos no anel de ligação, mas também opcionalmente em qualquer anel anelado, um ou mais, de preferência, 1 a 4, particularmente, 1 ou 2, átomos de carbono são substituídos cada por um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em azoto, oxigénio e enxofre; em que o anel de ligação tem, de preferência, de 5 a 12, particularmente, de 5 a 7 átomos no anel; e pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais, especialmente, um ou dois, substituintes selecionados do grupo definido acima como os substituintes para arilo, particularmente, por alquilo inferior, tal como metilo, alcóxi inferior, tal como metóxi ou etóxi, ou hidróxi; de preferência, o grupo heteroarilo mono- ou bicíclico é selecionado de 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, pirazolilo, indazolilo, purinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 4H-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinolinilo, pteridinilo, indolizininilo, 3H-indolilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo e benzo [d] pirazol. Particularmente, o grupo heteroarilo mono- ou bicíclico é selecionado do grupo que consiste em pirrolilo, benzimidazolilo, tal como 1-benzimidazolilo, indazolilo, especialmente, 5-indazolilo, piridilo, especialmente, 2-, 3- ou 4-piridilo, isoquinolinilo, especialmente, 3-isoquinolinilo, quinolinilo, especialmente, 4-quinolinilo, indolilo, especialmente, 3-indolilo, tiazolilo, ou benzo [d] pirazol. Numa forma preferida da

invenção, o radical piridilo é substituído por hidróxi na posição orto no átomo de azoto e existe, por conseguinte, pelo menos parcialmente, na forma do tautómero correspondente que é piridin-(1H)-2-ona.

Heterociclilo é especialmente um sistema hétero-cíclico de cinco ou seis elementos com 1 ou 2 heteroátomos selecionados do grupo que compreende azoto, oxigénio e enxofre, que pode ser insaturado ou inteira ou parcialmente saturado, e é não-substituído ou substituído especialmente por alquilo inferior, tal como metilo; um radical selecionado de 2-metilpirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo e 1-metil-pirazol-3-ilo é preferido.

Os sais são especialmente os sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos de Fórmula I.

Esses sais são formados, por exemplo, como sais de adição ácidos, de preferência, com ácidos orgânicos ou inorgânicos, de compostos de Fórmula I com um átomo de azoto básico, especialmente, os sais farmacêuticamente aceitáveis. Os ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo, ácidos de halogéneo, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico. Os ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, ácido carboxílico, fosfónico, sulfónico ou sulfâmico, por exemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido

fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tal como ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido maléico ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido cicloexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido ftálico, ácido fenilocético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido metano- ou etanossulfónico, ácido 2-hidroxietanossulfónico, ácido etano-1,2-dissulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido 2-naftalenodissulfónico, ácido 1,5-naftalenossulfónico, ácido 2-, 3- ou 4-metilbenzenossulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-cicloexilsulfâmico, ácido N-metil-, N-etil- ou N-propilsulfâmico, ou outros ácidos protónicos orgânicos, tal como ácido ascórbico.

Na presença de radicais carregados negativamente, tal como carbóxi ou sulfóxi, os sais também podem ser formados com bases, por exemplo, sais metálicos ou de amónio, tais como sais de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, por exemplo, sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais de amónio com amónia ou amins orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias, por exemplo, trietilomina ou tri (2-hidroxietil) amina ou bases hétero-cíclicas, por exemplo, N-etil-piperidina ou N,N'-dimetil-piperazina.

Quando um grupo básico e um grupo ácido estão pre-

sentes na mesma molécula, um composto de Fórmula I também pode formar sais internos.

Com a finalidade de isolamento ou purificação, também é possível usar sais farmacologicamente inaceitáveis, por exemplo, picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, apenas sais farmacologicamente aceitáveis ou compostos livres são empregados (quando aplicáveis na forma de preparações farmacêuticas) e esses são, portanto, preferidos.

Em vista da relação estreita entre os novos compostos em forma livre e aqueles na forma dos seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo, na purificação ou identificação dos novos compostos, qualquer referência aos compostos livres acima e abaixo deve ser entendida como se referindo também aos sais correspondentes, como apropriado e conveniente.

Os compostos de Fórmula I e os seus N-óxidos têm propriedades farmacológicas valiosas, como descrito acima e abaixo.

A eficácia dos compostos da invenção como inibidores de atividade de tirosina cinase receptora de VEGF pode ser demonstrada a seguir.

Teste para atividade contra tirosina cinase receptora de VEGF - O teste é conduzido usando tirosina cinase receptora de VEGF Flt-1. O procedimento detalhado é o

seguinte. 30 μ l de solução de cinase (10 ng do domínio cinase de Flt-1, Shibuya et al., Oncogene 5, 519 - 24 [1990]) em Tris. HCl 20 mM, pH 7,5, dicloreto de manganês ($MnCl_2$) 3 mM, cloreto de magnésio ($MgCl_2$) 3 mM, vanadato de sódio 10 μ M, 0,25 mg/ml de polietilenoglicol (PEG) 20000, ditiotreititol 1 mM e 3 μ g/ μ l de poli (Glu, Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Suíça), [^{33}P]-ATP (0,2 μ Ci) 8 μ M, dimetil sulfóxido 1% e de 0 a 100 μ M do composto a ser testado e incubado em conjunto por 10 minutos à temperatura ambiente. A reação é depois terminada pela adição de 10 μ l de tetraacetato de etilenodiamina 0,25 M(EDTA) pH igual a 7. Usando um dispensador multicanal (LAB SYSTEMS, USA), uma alíquota de 20 μ l é aplicada a uma membrana Immobilon P de PVDF [= poli (difluoreto de vinilo)] (Millipore, USA), por uma derivação de filtro de microtítulo Gibco-BRL e conectada a um vácuo. Seguinte à completa eliminação do líquido, a membrana é lavada 4 vezes sucessivamente em um banho contendo ácido fosfórico (H_3PO_4) 0,5% e uma vez com etanol, incubada por 10 minutos por vez sob sacudimento, depois montada em uma Derivação de Contagem de Topo da Hewlett Packard e a radioatividade medida após adição de 10 μ l de Microscint[®] (líquido de contagem de β -cintilação). Os valores de IC_{50} são determinados por análise de regressão linear dos percentuais para a inibição de cada composto em três concentrações (geralmente, 0,01, 0,1 e 1 μ mol). Os valores de IC_{50} , que podem ser determinados com os compostos de Fórmula I, estão na faixa de 1 a 1.000 nM, de preferência, na faixa de 1 a 100 nM.

A eficácia antitumor dos compostos da invenção pode ser demonstrada in vivo como descrito a seguir.

A atividade in vivo no modelo de xenotransplante de camundongo nu: camundongos nus BALB/c fêmeas (8 - 12 semanas de idade), Novartis Animal Farm, Sisseln, Suíça) são mantidos sob condições estéreis com água e alimentados à vontade. Os tumores são induzidos ou por injeção subcutânea de células tumorosas nos camundongos [por exemplo, linha celular de carcinoma da próstata Du 145 (ATCC No. HTB 81; consultar Cancer Research 37, 4049 - 58 (1978)] ou por implantação de fragmentos tumorosos (cerca de 25 mg) subcutaneamente no flanco esquerdo de camundongos usando uma agulha trocarde de calibre 13 sob anestesia de Forene[®] (Abbott, Suíça). O tratamento com o composto de teste é iniciado tão logo o tumor atinja um volume médio de 100 mm³. O crescimento do tumor é medido duas a três vezes por semana e 24 horas após o último tratamento, por determinação do comprimento dos dois eixos perpendiculares. Os volumes dos tumores são calculados de acordo com métodos publicados (consultar Evans et al., Brit. J. Cancer 45, 466 - 8 [1982]). A eficácia antitumor é determinada como o aumento médio no volume do tumor dos animais tratados dividido pelo aumento médio no volume do tumor dos animais não tratados (controles) e, após multiplicação por 100, é expressa como T/C%. A regressão do tumor (dada em %) é registrada como o menor volume do tumor médio em relação ao volume do tumor médio no início do tratamento. O composto de teste é administrado diariamente por gavagem.

Como uma alternativa, outras linhas celulares também podem ser usadas da mesma maneira, por exemplo:

- a linha celular de adenocarcinoma da mama MCF-7 (ATCC No. HTB 22; consultar também J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409 - 16 [1973]);
- a linha celular de adenocarcinoma da mama MDA-MB 468 (ATCC No. HTB 132; consultar também In Vitro 14, 911 - 15 [1978]);
- a linha celular de adenocarcinoma da mama MDA-MB 231 (ATCC No. HTB 26; consultar também J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 53, 661 - 74 [1974]);
- a linha celular de carcinoma do cólon Colo 205 (ATCC No. CCL 222; consultar também Cancer Res. 38, 1345 - 55 [1978]);
- a linha celular de carcinoma do cólon HCT 116 (ATCC No. CCL 247; consultar também Cancer Res. 41, 1751 - 6 [1981]);
- a linha celular de carcinoma da próstata DU145 DV 145 (ATCC No. HTB 81; consultar também Cancer Res. 37, 4049 - 58 [1978]); e
- a linha celular de carcinoma da próstata PC-3 PC-3 (ATCC No. CRL 1435; consultar também Cancer Res. 40, 524 - 34 [1980]).

A inibição de autofosforilação de receptor de KDR induzida por VEGF pode ser confirmada com uma outra experiência *in vivo* em células: células CHO transfectadas, que expressam permanentemente o receptor de VEGF humano (KDR), são cultivadas em um meio de cultura completo (com

10% de soro fetal de bezerro = FCS) em lâminas de cultura celular de 6 cavidades e incubadas a 37°C sob CO₂ a 5%, até que apresentem uma confluência de aproximadamente 80%. Os compostos a serem testados são depois diluídos no meio de cultura (sem FCS com 0,1% de albumina bovina sérica) e adicionados às células. (Os controles compreendem meio sem os compostos de teste). Após duas horas de incubação a 37°C, o VEGF recombinante é adicionado; a concentração de VEGF final é de 20 ng/ml). Após mais uma incubação de cinco minutos a 37°C, as células são lavadas duas vezes com PBS (solução salina tamponada com fosfato) arrefecida com gelo e lisada imediatamente em 100 µl de tampão de lise por cavidade. Os lisados são depois centrifugados para remover os núcleos das células e as concentrações de proteína dos sobrenadantes são determinadas usando um ensaio de proteína comercial (BIORAD). Os lisados podem ser depois imediatamente usados ou, se necessário, armazenados a -20°C.

Um sanduíche ELISA é conduzido para medir a fosforilação de receptor de KDR: um anticorpo monoclonal para KDR (por exemplo, Mab 1495.12.14, preparado por H. Towbin) é imobilizado em lâminas ELISA pretas (OptiPlate[®] HTRF-96 da Packard). As lâminas são depois lavadas e os sítios de ligação de proteína livres remanescentes são saturados com BSA 1% em PBS. Os lisados das células (20 µg de proteína por cavidade) são depois incubados nessas lâminas de um dia para o outro a 4°C, juntamente com um anticorpo antifosfotirosina acoplado com fosfatase alcalina (PY20:AP da Transduction Laboratories). A (as lâminas são novamente

lavadas e) ligação do anticorpo de antifosfotirosina ao receptor fosforilado capturado é depois demonstrada usando um substrato AP luminescente (CDP-Star, pronto para uso, com Emerald II; TROPIX). A luminescência é medida em um Contador de Cintilação de Microlâminas de Contagem de Topo Packard (Contagem de Topo). A diferença entre o sinal do controle positivo (estimulado com VEGF) e aquele do controle negativo (não estimulado com VEGF) corresponde à fosforilação de receptor de KDR induzida por VEGF (= 100%). A atividade das substâncias testadas é calculada como o % de inibição de fosforilação de receptor de KDR induzida por VEGF, em que a concentração da substância que induz metade da inibição máxima é definida como a ED50 (dose eficaz para 50% de inibição). Os compostos de Fórmula I da presente invenção apresentam, de preferência, valores de ED50 na faixa de 0,25 nM a 1.000 nM, de preferência, 0,25 a 250 nM.

Um composto de Fórmula I ou um N-óxido desse comportos inibe em graus variáveis também outras tirosinas cinases envolvidas na transdução de sinal, que são mediados por fatores tróficos, por exemplo, cinase Abl, cinases da família Src, especialmente, cinase c-Src, Lck e Fyn; também cinases da família EGF, por exemplo, cinase c-erbB2 (HER-2), cinase c-erbB3, cinase c-erbB4; cinase receptora de fator de crescimento similar à insulina (cinase IGF-1), especialmente os elementos da família de tirosina cinase receptora de PDGF, tal como cinase receptora de PDGF, cinase receptora de CSF-1, cinase receptora de Kit e cinase receptora de VEGF; e também cinases de serina / treonina,

todas desempenhando um papel na regulação do crescimento e na transformação em células mamárias, incluindo células humanas.

A inibição de tirosina cinase c-erbB2 (HER-2) pode ser medida, por exemplo, do mesmo modo que a inibição de cinase de proteína EGF-R (consultar House et al., Europ. J. Biochem. 140, 363 - 7 [1984]). A cinase erbB2 pode ser isolada e a sua atividade determinada, usando os métodos conhecidos de per se (consultar T. Akiyama et al., Science 232, 1644 [1986]).

Com base nesses estudos, um composto de Fórmula I de acordo com a invenção apresenta uma eficácia terapêutica contra distúrbios dependentes de cinase de proteína, especialmente doenças proliferativas.

A atividade dos compostos de Fórmula I contra dor pode ser mostrada no seguinte modelo de nocicepção (dor). Nesse modelo, a hiperalgesia provocada por uma injeção de levedura entre planos é medida por aplicação de maior pressão ao pé, até que o animal vocalize ou retire o seu pé da almofada de pressão aplicada. O modelo é sensível aos inibidores COX e diclofenac a 3 mg/kg é usado como um controle positivo.

Método: A pressão da linha de base requerida para induzir vocalização ou retirada da pata de ratos Sprague Dawley machos (pesando aproximadamente 180 g, fornecidos

pela Iffa Credo, França) é medida (2 horas antes do tratamento), seguida por injeção entre planos de 100 µl de uma suspensão a 20% de levedura em água na pata traseira. Os ratos são tratados oralmente com o composto de teste (3, 10 ou 30 mg/kg), diclofenac (3 mg/kg) ou veículo (solução salina) p.o. 2 horas depois (ponto de tempo de 0 hora) e o teste de pressão é repetido 1 e 2 horas após a dosagem. Usando o aparelho padrão fornecido pela Ugo Basile, Itália, a pressão necessária para induzir vocalização ou retirada de pata dos ratos tratados com composto nesses pontos de tempo é comparada com aquela dos animais tratados com veículo.

Com base nesses estudos, um composto de Fórmula I é surpreendentemente apropriado para o tratamento de dor. Os compostos de Fórmula I ou um N-óxido dele de acordo com a invenção apresentam também uma eficácia terapêutica, especialmente contra outros distúrbios dependentes de cinase de proteína, especialmente doenças proliferativas.

Com base na eficácia deles como inibidores de atividade de tirosina cinase receptora de VEGF, os compostos de Fórmula I inibem essencialmente o crescimento de vasos sanguíneos e são, desse modo, por exemplo, eficazes contra várias doenças associadas com angiogênese desregulada, especialmente as doenças provocadas por neovascularização ocular, especialmente retinopatias, tal como retinopatia diabética ou degeneração de mácula relacionada com a idade, psoríase, hemangioblastoma, tal como

hemangioma, distúrbios proliferativos de células mesangiais, tais como doenças crônicas ou renais agudas, por exemplo, nefropatia diabética, nefrosclerose maligna, síndromes de microangiopatia trombótica ou rejeição de transplante, ou especialmente, doença renal inflamatória, tal como glomerulonefrite, especialmente glomerulonefrite mesangioproliferativa, síndrome emolítica - urêmica, nefropatia diabética, nefrosclerose hipertensiva, ateroma, restenose arterial, doenças auto-imunes, diabetes, endometriose, asma crônica e, especialmente, doenças neoplásicas (tumores sólidos, mas também leucemias e outros "tumores líquidos", especialmente, aqueles expressando c-kit, KDR, flt-1 ou Flt-3), tais como, especialmente, câncer da mama, câncer do cólon, câncer do pulmão (especialmente, câncer do pulmão de pequenas células), câncer da próstata ou sarcoma de Kaposi. Um composto de fórmula I (ou um N-óxido dele) inibe o crescimento de tumores e é especialmente adequado para impedir a disseminação metastática dos tumores e o crescimento de micrometástases.

Um composto de fórmula I pode ser administrado isolado ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, uma possível terapia de combinação assumindo a forma de combinações fixas ou a administração de um composto da invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos sendo alternados ou dados independentemente entre eles, ou a administração combinada de combinações fixas e um ou mais outros agentes terapêuticos. Um composto de Fórmula I pode ademais ser administrado especialmente

para terapia de tumor, em combinação com quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, intervenção cirúrgica ou uma combinação desses. A terapia de longo prazo é igualmente possível, pois é uma terapia auxiliar no contexto de outras estratégias de tratamento, como descrito acima. Outros tratamentos possíveis são a terapia para manter o estado do paciente após regressão do tumor, ou mesmo terapia quimio-preventiva, por exemplo, em pacientes correndo perigo.

Os agentes terapêuticos para a possível combinação são especialmente um ou mais compostos citostáticos ou citotóxicos, por exemplo, um agente quimioterapêutico ou vários selecionados do grupo compreendendo um inibidor de biossíntese de poliamina, um inibidor de cinase de proteína, especialmente, de cinase de proteína de serina / treonina, tal como cinase de proteína C, ou de cinase de proteína tirosina, tal como tirosina cinase receptora de fator de crescimento epidérmico, uma citocina, um regulador de crescimento negativo tal como TGF- β ou IFN- β , um inibidor de aromatase, um citostático clássico e um inibidor da interação de um domínio SH2 com uma proteína fosforilada.

Um composto de acordo com a invenção é não apenas para controle (profilático e, de preferência, terapêutico) de seres humanos, mas também para o tratamento de outros animais de sangue quente, por exemplo, de animais comercialmente úteis, por exemplo, roedores, tais como camundongos, coelhos ou ratos, ou porquinhos-da-Índia. Esse

composto também pode ser usado como um padrão de referência nos sistemas de teste descritos acima para permitir uma comparação com outros compostos.

Um composto de fórmula I ou um N-óxido dele pode ser também usado para a finalidade de diagnóstico, por exemplo, com tumores que foram obtidos de "hospedeiros" animais de sangue quente, especialmente, seres humanos, e implantados em camundongos para testá-los para as diminuições no crescimento, após tratamento com esse composto, para investigar a sensibilidade deles ao dito composto e, desse modo, para aperfeiçoar a detecção e a determinação de possíveis métodos terapêuticos para as doenças neoplásticas no hospedeiro original.

Com os grupos dos compostos preferidos de Fórmula I e dos seus N-óxidos mencionados a seguir, as definições dos substituintes das definições gerais mencionadas acima podem ser usadas razoavelmente, por exemplo, para substituir as definições mais gerais pelas definições mais específicas ou, especialmente, pelas definições caracterizadas como sendo as preferidas.

Em particular, a invenção refere-se ao uso de um composto de Fórmula I, em que:

n é de 1 a e incluindo 6;

W é O ou S;

R₁ e R₃ representam, independentemente entre eles, hidrogênio, alquilo inferior ou acilo inferior;

R₂ representa um grupo cicloalquilo, um grupo arilo ou um grupo heteroarilo mono- ou bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no qual e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos são em cada caso não-substituídos ou substituídos por até três substituintes, selecionados de amino, amino mono- ou dissustituído, halogéneo, alquilo inferior, alquilo substituído, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, hidróxi, hidróxi eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carbóxi, carbóxi esterificado, alcanóilo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- ou N,N-dissustituído, amidino, guanidino, ureído, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, fenilo, fenóxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquifeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil - alquilsulfinilo inferior, alquifenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil - alquilsulfonilo inferior, alquifenilsulfonilo, halogéneo - alquilmercapto inferior, halogéneo - alquilsulfonilo inferior, diidroxibora (-B(OH)₂), heterociclilo e alquilenodióxi inferior ligado em átomos de carbono adjacentes do anel;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo mono- ou bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos são em cada caso não-substituídos ou substituídos por até três substituintes, selecionados de amino,

amino mono- ou dissubstituído, halogéneo, alquilo inferior, alquilo substituído, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, hidróxi, hidróxi eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carbóxi, carbóxi esterificado, alcanóilo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- ou N,N-dissubstituído, amidino, guanidino, ureído, mercapto, sulfoxi, alquiltio inferior, fenilo, fenóxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil - alquilsulfinilo inferior, alquilfenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil - alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halogéneo - alquilmercapto inferior, halogéneo - alquilsulfonilo inferior, diidroxibora ($-B(OH)_2$), heterociclilo e alquilenodióxi inferior ligado em átomos de carbono adjacentes do anel;

ou um N-óxido ou um possível tautómero dele;

ou de um sal farmacêuticamente aceitável desse composto para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um tumor sólido ou líquido.

Preferencialmente, a invenção refere-se ao uso de um composto de Fórmula I, em que:

n é de 1 a e incluindo 3;

W é O ou S;

R₁ e R₃ representam independentemente entre eles hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

R₂ representa cicloexilo, fenilo, indazolilo, tiazolilo, benzo [d] tiazolilo, benzo [d] pirazolilo ou isoquinolinilo, que é em cada caso não-substituído ou mono- ou

dissubstituído por alquilo inferior, alqueno inferior ou alquino inferior; e

em que cada radical R_2 pode ser não-substituído ou mono- ou polissubstituído por halogéneo;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo ou quinolilo, que é em cada caso não-substituído ou mono- ou polissubstituído por oxo, hidróxi, alquilo inferior ou alcóxi inferior;

ou um N-óxido ou um possível tautómero dele;

ou de um sal farmacêuticamente aceitável desse composto para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um tumor sólido ou líquido.

Numa forma de realização preferida da invenção refere-se a um composto de fórmula I, em que:

n é 1 ou 2;

W é O;

R_1 e R_3 representam hidrogénio;

R_2 representa cicloexilo, fenilo, indazolilo, tiazolilo ou isoquinolinilo, que é em cada caso não-substituído ou mono- ou disubstituído por alquilo inferior, ou alquino inferior; e

em que cada radical R_2 pode ser não-substituído ou mono- ou polissubstituído por halogéneo;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo ou quinolilo, que é em cada caso não-substituído ou mono- ou polissubstituído

por oxo, hidróxi, alquilo inferior ou alcóxi inferior;
ou um N-óxido ou um possível tautómero dele;
ou de um sal farmacêuticamente aceitável desse composto é usado para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um tumor sólido ou líquido.

Adicionalmente, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, em que:

n é de 1 a 6 e incluindo 6;

W é O ou S;

R₁ e R₃ representam, independentemente entre eles, hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

R₂ representa um grupo cicloalquilo, um grupo arilo ou um grupo heteroarilo mono- ou bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos são em cada caso não-substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo mono- ou bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos são em cada caso não-substituídos ou mono- ou polissubstituídos;

e N-óxidos e possíveis tautómeros deles;

e a sais farmacêuticamente aceitáveis desses compostos;

com a condição que esses compostos de fórmula (I) não

sejam:

N-(2-cloro-3-piridinil)-2[[4-metoxifenil)metil]amino]-3-piridinacarboxamida;

N-(2-cloro-3-piridinil)-2[(fenil)metil]amino]-3-piridina-carboxamida; ou

N-(2-cloro-3-piridinil)-N-metil-2[(fenil)metil]amino]-3-piridinacarboxamida.

Particularmente, a invenção refere-se a compostos de Fórmula I, em que:

n é de 1 a e incluindo 6;

W é O ou S;

R₁ e R₃ representam, independentemente entre eles, hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

R₂ representa um grupo cicloalquilo, ou um grupo heteroarilo mono- ou bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos são em cada caso não-substituídos ou substituídos por até três substituintes, selecionados de amino, amino mono- ou dissustituído, halogéneo, alquilo inferior, alquilo substituído, alqueno inferior, alquino inferior, alcanóilo inferior, hidróxi, hidróxi eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carbóxi, carbóxi esterificado, alcanóilo, benzoílo, carba-moílo, carbamoílo N-mono- ou N,N-dissustituído, amidino, guanidino, ureído, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, fenilo, fenóxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquil-feniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil -

alquilsulfinilo inferior, alquilfenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil - alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halogéneo - alquilmercapto inferior, halogéneo - alquilsulfonilo inferior, diidroxibora (-B(OH)₂), heterociclilo e alquilenodióxi inferior ligado em átomos de carbono adjacentes do anel;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo mono- ou bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos são em cada caso não-substituídos ou substituídos por até três substituintes, selecionados de amino, amino mono- ou dissubstituído, halogéneo, alquilo inferior, alquilo substituído, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, hidróxi, hidróxi eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carbóxi, carbóxi esterificado, alcanóilo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- ou N,N-dissubstituído, amidino, guanidino, ureído, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, fenilo, fenóxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil - alquilsulfinilo inferior, alquilfenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil - alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halogéneo - alquilmercapto inferior, halogéneo - alquilsulfonilo inferior, diidroxibora (-B(OH)₂), heterociclilo e alquilenodióxi inferior ligado em átomos de carbono adjacentes do anel;

ou N-óxidos ou possíveis tautómeros dele;
ou sais farmacêuticamente aceitáveis desses compostos;
com a condição que esses compostos de fórmula (I) não sejam:

N-(2-cloro-3-piridinil)-2[[4-metoxifenil)metil]amino]-3-piridinacarboxamida;

N-(2-cloro-3-piridinil)-2[[fenil)metil]amino]-3-piridina-carboxamida; ou

N-(2-cloro-3-piridinil)-N-metil-2[(fenil)metil]amino]-3-piridinacarboxamida.

Os compostos preferidos são os de Fórmula I, em que:

n é de 1 a e incluindo 3;

W é O ou S;

R₁ e R₃ representam independentemente entre eles hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

R₂ representa cicloexilo, indazolilo, tiazolinilo, benzo [d] tiazolilo, benzo [d] pirazolilo ou isoquinolilo, que é em cada caso não-substituído ou mono- ou dissubstituído por alquilo inferior, alquenilo inferior ou alquinilo inferior; e em que cada radical R₂ pode ser não-substituído ou mono- ou polissubstituído por halogéneo;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo ou quinolilo, que é em cada caso não-substituído ou mono- ou polissubstituído por oxo, hidróxi, alquilo inferior ou alcóxi inferior;

ou N-óxidos ou possíveis tautómeros deles;

ou sais farmacêuticamente aceitáveis desses compostos.

É especialmente preferido um composto de Fórmula I, em que:

n é 1 ou 2;

W é O;

R₁ e R₃ representam hidrogénio;

R₂ representa cicloexilo, indazolilo, tiazolilo ou isoquinolinilo, que é em cada caso não-substituído ou mono- ou dissubstituído por alquilo inferior ou alquinilo inferior; e em que cada radical R₂ pode ser não-substituído ou mono- ou polissubstituído por halogéneo;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo ou quinolilo, que é em cada caso não-substituído ou mono- ou polissubstituído por oxo, hidróxi, alquilo inferior ou alcóxi inferior;

ou um N-óxido ou um possível tautómero dele;

ou um sal farmacêuticamente aceitável desse composto.

Na definição de R₂ acima a redação "em que cada radical R₂ pode ser não-substituído ou mono- ou polissubstituído com halogéneo" denota um radical R₂ em que também os próprios substituintes alquilo inferior, alqueno inferior ou alquinilo inferior nos grupos mencionados (cicloexilo, fenilo, indazolilo, etc) são opcionalmente substituídos por halogéneo. Portanto, a definição compreende, entre outros, radicais R₂ como trifluorometil-fenilo ou bis (trifluorometil)-fenilo.

Preferencialmente o composto é selecionado do grupo de compostos consistindo em:

2-[(4-Piridil) metil] amino-N-(trans-4-t-butil-cicloexano)-3-piridinacarboxamida;

2-[(4-Piridil) metil] amino-N-(5-indazolil)-3-piridinacarboxamida;

2-[(4-Piridil) metil] amino-N-(3-isoquinolinil)-3-piridinacarboxamida;

e

os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Adicionalmente, é preferencialmente selecionado um composto do grupo de compostos consistindo em:

2-[(4-Piridil) metilomino]-N-(cis-4-t-butil-cicloexil)-3-piridinacarboxamida;

2-[(4-Piridil) metil] amino-N-(5-tiazolil)-3-piridinacarboxamida;

2-[(4-Piridil) metil] amino-N-(benzo [d] pirazol-5-il)-3-piridinacarboxamida;

2-[(6-Metóxi-3-piridil) metil] amino-N-(3-isoquinolinil)-3-piridinacarboxamida;

2-[(6-Metóxi-3-piridil) metil] amino-N-(benzo [d] pirazol-5-il)-3-piridinacarboxamida;

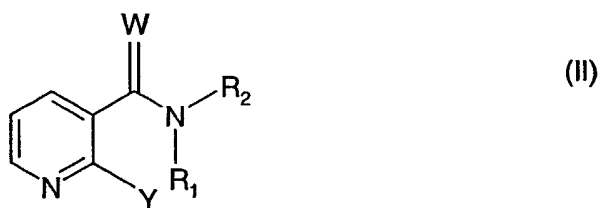
2-[(Piridin-2-(1H)-on-5-il) metil] amino-N-(3-isoquinolinil)-3-piridinacarboxamida;

2-[(Piridin-2-(1H)-on-5-il) metil] amino-N-(benzo [d] pirazol-5-il)-3-piridinacarboxamida;

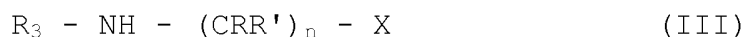
2-[(Piridin-2-(1H)-on-5-il) metil] amino-N-(cis-4-t-butil-

cicloexil)-3-piridinacarboxamida;
 2-[(Piridin-2-(1H)-on-5-il) metil] amino-N-(trans-4-t-
 butil-cicloexil)-3-piridinacarboxamida; e
 os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Um composto da invenção pode ser preparado por processos que, ainda que até o momento não aplicados para os novos compostos da presente invenção, são conhecidos de per si, especialmente, um processo caracterizado pelo fato de que para a síntese de um composto de fórmula I, em que os símbolos R_1 , R_2 , R_3 , R , R' , X , W e n são como definidos para um composto de Fórmula I, um derivado de piridina de fórmula II



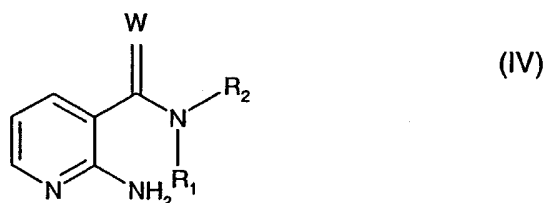
em que W , R_1 e R_2 são como definidos para um composto de fórmula I e Y é um grupo de saída, tal como um halogéneo, de preferência, cloro, é reagido com uma amina de fórmula III



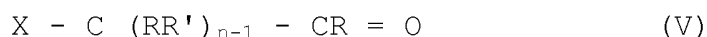
em que n , R , R' , R_3 e X são como definidos para um composto de Fórmula I, opcionalmente na presença de uma base e de um catalisador adequado, tal como um composto de cobre (I), opcionalmente na presença de um solvente inerte;
 onde os compostos de partida II e III mencionados acima também podem estar presentes com grupos funcionais na forma protegida, se necessário, e/ou na forma de sais, desde que

um grupo formador de sal esteja presente e a reação em forma de sal seja possível;
 quaisquer grupos protetores em um derivado protegido de um composto de Fórmula I são removidos; e, se assim desejado, um composto obtenível de Fórmula I é convertido em outro composto de Fórmula I ou um N-óxido dele, um composto livre de Fórmula I é convertido em um sal, um sal obtenível de um composto de Fórmula I é convertido no composto livre ou em um outro sal, e/ou uma mistura de compostos isoméricos de Fórmula I é separada nos isómeros individuais.

Alternativamente, um composto da invenção, em que R' ligado ao átomo de carbono ligado ao átomo de azoto no grupo de ligação é hidrogénio, pode ser preparado por um processo no qual uma aminopiridina de Fórmula IV



na qual R₁ e R₂ são como definidos para um composto de Fórmula I, é reagida com um composto de carbonilo de Fórmula V



em que X, n, R e R' são como definidos para um composto de Fórmula I, na presença de um agente redutor. O composto de carbonilo de Fórmula V pode também estar presente na forma de um derivado reativo; embora, o aldeído ou cetona livre seja preferido. Os derivados reativos dos compostos de Fórmula V são, por exemplo, os produtos de adição de

bissulfito correspondentes ou, especialmente, semiacetais, acetais, semicetais ou cetais dos compostos de Fórmula V com alcoóis, por exemplo, alcanóis inferiores; ou tioacetais ou tiocetais dos compostos de Fórmula V com mercaptans, por exemplo, alcanos sulfetos inferiores.

A alquilação redutora é conduzida, de preferência, com hidrogenação, na presença de um catalisador, especialmente, um catalisador de metal nobre, tal como platina ou, especialmente, paládio, que é ligado, de preferência, a um material veículo, tal como carbono, ou um catalisador de metal pesado, tal como um de níquel Raney, a uma pressão normal ou a pressões de 0,1 a 10 MegaPascals (MPa), ou com redução por meio de hidretos complexos, tais como boridretos, especialmente, cianoboridretos de metais alcalinos, por exemplo, cianoborhidreto de sódio, na presença de um ácido adequado, de preferência, ácidos relativamente fracos, tais como ácidos carboxílicos alcano inferiores, especialmente, ácido acético, ou um ácido sulfônico, tal como ácido p-toluenossulfônico; em solventes usuais, por exemplo, alcoóis, tal como metanol ou etanol, ou éteres, por exemplo, éteres cíclicos, tal como tetrahydrofurano, na presença ou ausência de água.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO PROCESSO

Na descrição mais detalhada do processo abaixo, R_1 , R_2 , R_3 , R , R' , X , W e n são como definidos para os compostos de Fórmula I, a menos que indicado de outro modo.

A reação dos compostos de Fórmulas II e III é conduzida, de preferência, em um solvente polar, por exemplo, em alcoóis, por exemplo, etanol, isopropanol, butanol, 3-etil-3-pentanol, em dimetilacetamida, dimetilformamida ou N-metilpirrolidona e, de preferência, sob uma atmosfera inerte, por exemplo, sob uma atmosfera de azoto ou argônio. A base que é usada na reação pode ser selecionada das bases usuais, tal como carbonato de potássio, carbonato de césio ou uma base orgânica, tal como uma amina terciária, tal como etildiisopropilomina, ou uma amina aromática, tal como piridina, ou na presença de um excesso do reagente de Fórmula III. Foram obtidos bons resultados com carbonato de potássio. A reação é catalisada por catalisadores de íon de cobre ou de sais de níquel. De preferência, óxido de cobre (I) ou iodeto de cobre (I) é usado como o catalisador. Os compostos são, de preferência, reagidos entre 0,5 e 24 horas, por exemplo, 120 minutos, entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente. Se dimetilformamida é selecionada como o solvente para a reação, a temperatura é, por exemplo, de preferência, na faixa de 80°C até a temperatura de refluxo do solvente.

GRUPOS PROTETORES

Se um ou mais grupos funcionais, por exemplo, carbóxi, hidróxi, amino ou mercapto, são ou precisam ser protegidos em um composto de Fórmulas II, III e/ou IV,

porque não devem tomar parte na reação, esses grupos são usados habitualmente na síntese de compostos de peptídios e também de cefalosporinas e penicilinas, bem como os derivados de ácido nucléico e os açúcares.

Os grupos protetores podem já estar presentes nos precursores e deve proteger os grupos funcionais envolvidos contra as reações secundárias indesejadas, tais como acilações, eterificações, esterificações, oxidações, solvólise, e reações similares. É uma característica dos grupos protetores que eles próprios proporcionam prontamente, isto é, sem as reações secundárias indesejadas, a remoção, tipicamente por solvólise, redução, fotólise ou também por atividade enzimática, por exemplo, sob condições análogas às condições fisiológicas, e que não estão presentes nos produtos finais. Um especialista sabe, ou pode estabelecer facilmente, que os grupos protetores são adequados às reações mencionadas acima e abaixo.

A proteção desses grupos funcionais por esses grupos protetores, os próprios grupos protetores e as suas reações de remoção são descritos, por exemplo, nos trabalhos de referência padrão, tais como os de J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres e Nova York, 1973, de T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nova York, 1981, de "The Peptides", volume 3 (editores: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, Londres e Nova York, 1981, de "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química

orgânica), Houben Weyl, 4ª edição, volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, de H. D. Jakubke e H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, peptídios, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel, 1982, e de Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química dos carboidratos: monossacarídeos e derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Num modo de realização da invenção, um composto de fórmula I compreendendo um radical de 2-metoxipiridilo é transferido para um composto de Fórmula I, compreendendo um radical 2-hidroxipiridilo por tratamento com iodeto de trimetilsililo por cerca de 20 a 35 horas, a uma temperatura entre 45°C e 70°C em um solvente adequado, por exemplo, um alcano halogenado, como clorofórmio, seguido, opcionalmente, por tratamento com metanol.

ETAPAS ADICIONAIS DO PROCESSO

Nas etapas adicionais do processo, conduzidas como desejado, os grupos funcionais dos compostos de partida, que não devem tomar parte na reação, podem estar presentes na forma não protegida ou podem estar protegidos por um ou mais dos grupos protetores mencionados acima no item "grupos protetores". Os grupos protetores são depois inteira ou parcialmente removidos de acordo com um dos métodos descritos lá.

Os sais de um composto de Fórmula I com um grupo formador de sal podem ser preparados de uma maneira conhecida de per si. Os sais de adição ácidos dos compostos de Fórmula I podem ser, desse modo, obtidos por tratamento com um ácido ou com um reagente de troca aniônica adequado. Um sal com duas moléculas ácidas (por exemplo, um dihalogeneto de um composto de fórmula I) pode também ser convertido em um sal com uma molécula ácida por composto (por exemplo um monoalogeneto); isso pode ser feito por aquecimento a um banho líquido, ou, por exemplo, por aquecimento como um sólido sob um alto vácuo a uma temperatura elevada, por exemplo, de 130 a 170°C, uma molécula do ácido sendo expelida por molécula de um composto de Fórmula I.

Os sais podem ser convertidos usualmente em compostos livres, por exemplo, por tratamento com agentes básicos adequados, por exemplo, com carbonatos de metais alcalinos, hidrogenocarbonatos de metais alcalinos ou hidróxidos de metais alcalinos, tipicamente, carbonato de potássio ou hidróxido de sódio.

As misturas estereoisoméricas, por exemplo, misturas de diaestereómeros, podem ser separadas nos seus isómeros correspondentes de uma maneira conhecida de per si por métodos de separação adequados. As misturas diastereoméricas podem ser separadas, por exemplo, nos seus diestereómeros individuais por meio de cristalização fracionada, cromatografia, distribuição de solvente e proce-

dimentos similares. Essa separação pode ocorrer no nível de um composto de partida ou em um próprio composto de Fórmula I. Os enantiómeros podem ser separados pela formação de sais diastereoméricas, por exemplo, por formação de sal com um ácido quirais puro de enantiómero, ou por meio de cromatografia, por exemplo, por HPLC, usando substratos cromatográficos com ligandos quirais.

Um composto de Fórmula I, em que W é O, pode ser convertido no respectivo composto, em que W é S, por exemplo, usando um composto de enxofre apropriado, por exemplo, usando reação com reagente de Lawesson (2,4-bis-(4-metoxifenil)-2,4-ditioxi-1,2,3,4-ditiafosfetano) em um hidrato de carbono halogenado, tal como diclorometano, ou um solvente aprótico, tal como tolueno ou xileno, em temperaturas de cerca de 30°C para refluxar.

Um composto de Fórmula I, em que R₁ é hidrogênio, pode ser convertido no respectivo composto, em que R₁ é alquilo inferior, por reação, por exemplo, com um composto diazo alquilo inferior, especialmente, diazometano, num solvente inerte, de preferência, na presença de um catalisador de metal nobre, especialmente, na forma dispersa, por exemplo, cobre, ou um sal de metal nobre, por exemplo, cloreto de cobre (I) ou sulfato de cobre (I). Também a reação com halogenetos de alquilo inferior é possível, ou com outro grupo de saída carregando alcanos inferiores, por exemplo, alcoóis alquílicos inferiores esterificados por um ácido sulfônico orgânico forte, tal como um ácido alca-

nossulfônico inferior (opcionalmente substituído com halogéneo, tal como flúor), um ácido sulfônico aromático, por exemplo, ácido benzenossulfônico não-substituído ou substituído, os substituintes sendo, de preferência, selecionados de alquilo inferior, tal como metilo, halogéneo, tal como bromo, e/ou nitro, por exemplo, esterificada por ácido metanossulfônico, ácido trimetanossulfônico ou ácido p-toluenossulfônico. A alquiloção ocorre especialmente em solução aquosa e/ou na presença de solventes polares, tipicamente, alcoóis, por exemplo, metanol, etanol, isopropanol ou etilenoglicol, éteres, tipicamente dioxano, amidas, tipicamente dimetilformamida, ou fenóis, tipicamente fenol, e também sob condições não aquosas, em solventes não-polares, tipicamente benzeno e tolueno, ou em emulsões de benzeno/água, quando aplicável na presença de catalisadores ácidos ou básicos, por exemplo, lixívias, tipicamente, solução de hidróxido de sódio, ou na presença de catalisadores em fase sólida, tipicamente óxido de alumínio, que tenham sido dopados com hidrazina, em éteres, por exemplo, éter dietílico, geralmente em temperaturas de cerca de 0°C à temperatura de ebulição da mistura reacional correspondente, de preferência entre 20°C e a temperatura de refluxo, se necessário sob uma maior pressão, por exemplo, num tubo selado, a uma temperatura superior ao ponto de ebulição também sendo possível, e/ou sob gás inerte, tipicamente azoto ou argón.

Deve-se enfatizar que as reações análogas às conversões mencionadas neste capítulo também podem ocorrer ao nível de intermediários apropriados.

CONDIÇÕES GERAIS DE PROCESSO

Todas as etapas do processo aqui descritas podem ser conduzidas sob condições reacionais conhecidas, de preferência sob aquelas mencionadas especificamente, na ausência de ou usualmente na presença de solventes ou diluentes, de preferência, aqueles que são inertes aos reagentes e capazes de se dissolver nesses, na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou agentes neutralizantes, por exemplo, agentes de troca de iões, tipicamente agentes de troca de catiões, por exemplo, na forma de H^+ , dependendo do tipo de reação e/ou reagentes a uma temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo, na faixa de $-100^{\circ}C$ a cerca de $190^{\circ}C$, de preferência, de cerca de $-80^{\circ}C$ a cerca de $150^{\circ}C$, por exemplo, de -80 a $-60^{\circ}C$, à temperatura ambiente, a -20 a $40^{\circ}C$, ou no ponto de ebulição do solvente usado, sob pressão atmosférica ou num recipiente fechado, quando apropriado sob pressão, e/ou em uma atmosfera inerte, por exemplo, sob argônio ou azoto.

Sais podem estar presentes em todos os compostos de partida e os compostos transientes, se esses contêm os grupos formadores de sais. Os sais também podem estar presentes durante a reação desses compostos, desde que a reação não seja perturbada desse modo.

Em todos os passos reacionais, as misturas isoméricas que ocorrem podem ser separadas nos seus

isómeros individuais, por exemplo, diastereómeros ou enantiómeros, ou em quaisquer misturas de isómeros, por exemplo, racematos ou misturas diastereoméricas, tipicamente como descrito em "ETAPAS ADICIONAIS DO PROCESSO".

Em certos casos, tipicamente nos processos de hidrogenação, é possível obter reações estereosseletivas, permitindo, por exemplo, a fácil recuperação de isómeros individuais.

Os solventes dos quais aqueles podem ser selecionados, que são adequados para a reação em questão, incluem, por exemplo, água, ésteres, tipicamente alquilo inferior alcanoatos inferiores, por exemplo, acetato de dietilo, éteres, tipicamente éteres alifáticos, por exemplo, éter dietílico, ou éteres cíclicos, por exemplo, tetrahidrofurano, hidrocarbonetos aromáticos líquidos, tipicamente benzeno ou tolueno, alcoóis, tipicamente metanol, etanol ou 1- ou 2-propanol, nitrilos, tipicamente acetonitrilo, hidrocarbonetos halogenados, tipicamente diclorometano, amidas ácidas, tipicamente dimetilformamida, bases, tipicamente bases de azoto heterocíclicas, por exemplo, piridina, ácidos carboxílicos, tipicamente ácidos alcano carboxílicos inferiores, por exemplo, ácido acético, anidridos de ácidos carboxílicos, tipicamente anidridos de ácidos de alcano inferior, por exemplo, anidrido acético, hidrocarbonetos cíclicos, lineares ou ramificados, tipicamente cicloexano, hexano ou isopentano, ou misturas desses solventes, por exemplo, soluções aquosas, a menos

que indicado de outro modo na descrição do processo. Essas misturas de solventes também podem ser usadas no processamento, por exemplo, por meio de cromatografia ou distribuição.

A invenção refere-se também àquelas formas do processo no qual se parte de um composto obtenível em qualquer estágio como um composto transiente e se conduz as etapas que faltam, ou se interrompe o processo em qualquer estágio, ou se forma um material de partida sob as condições reacionais, ou se usa o dito material de partida na forma de um derivado ou sal reativo, ou se produz um composto obtenível por meio do processo de acordo com a invenção e se processa o dito composto in situ. Na concretização preferida, se inicia daqueles materiais de partida que levam aos compostos descritos acima, como preferido, particularmente, como particularmente preferido, basicamente preferido e/ou preferido acima de tudo.

Numa realização preferida, um composto de Fórmula I é preparado de acordo com ou em analogia com os processos e etapas do processo definidas nos exemplos.

Os compostos de Fórmula I, incluindo os seus sais, são também obteníveis na forma de hidratos, ou os seus cristais podem incluir, por exemplo, o solvente usado para cristalização (presente como solvatos).

PREPARAÇÕES, MÉTODOS E USOS FARMACÊUTICOS

Adicionalmente, a presente invenção refere-se a compostos usados no tratamento de uma doença neoplástica, que responde a uma inibição da atividade de tirosina cinase receptora de VEGF.

A presente invenção refere-se também a composições farmacêuticas que compreendem um composto de Fórmula I ou de um N-óxido desse composto, como um ingrediente ativo e que pode ser usado especialmente no tratamento das doenças mencionadas no início. As composições para administração enteral, tal como administração nasal, bucal, retal ou especialmente oral, e para administração parenteral, tal como administração intravenosa, intramuscular ou subcutânea, a animais de sangue quente, especialmente seres humanos, são especialmente preferidas. As composições compreendem apenas o ingrediente ativo ou, de preferência, juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável. A dosagem do ingrediente ativo depende da doença a ser tratada e da espécie, da sua idade, peso e condição individual, dos dados farmacocinéticos individuais e do modo de administração.

A presente invenção refere-se especialmente a composições farmacêuticas que compreendem um composto de Fórmula I, um tautómero, um N-óxido ou um sal farmacêuticamente aceitável, ou um hidrato ou solvato dele, e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção refere-se também a composições farmacêuticas para uso num método para o controlo profilático ou especialmente terapêutico do corpo humano ou de animal, a um processo para a preparação dele (especialmente na forma de composições para o tratamento de tumores) e a um método de tratamento de doenças tumorosas, especialmente aquelas mencionadas acima.

A invenção refere-se também a processos e ao uso de compostos de Fórmula I ou do seu N-óxido, para a preparação de preparações farmacêuticas que compreendem os compostos de Fórmula I ou dos seus N-óxidos como o componente ativo (ingrediente ativo).

Numa forma de realização preferida, uma preparação farmacêutica é adequada para a administração num animal de sangue quente, especialmente seres humanos ou mamíferos comercialmente úteis sofrendo de uma doença responsiva a uma inibição de angiogênese ou de tirosina cinase receptora de VEGF, por exemplo, psoríase ou especialmente uma doença neoplástica, e compreende uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou de N-óxidos dele para a inibição de angiogênese ou de tirosina cinase receptora de VEGF, ou um sal farmacêuticamente aceitável dele, se estão presentes grupos formadores de sais, juntamente com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

Uma composição farmacêutica para o controlo profi-

lático ou especialmente terapêutico de doenças neoplásticas e outras proliferativas de um animal de sangue quente, especialmente um ser humano ou um mamífero comercialmente útil necessitando desse tratamento, sofrendo especialmente dessa doença, compreendendo como ingrediente ativo em uma quantidade que é profíloticamente ou especialmente terapêuticamente ativa contra as ditas doenças de um novo composto de Fórmula I ou dos seus N-óxidos, é igualmente preferida.

As composições farmacêuticas compreendem de aproximadamente 1% a aproximadamente 95% de ingrediente ativo, as formas de administração de dose única compreendendo na concretização preferida de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% de ingrediente ativo e formas que não são do tipo de dose única compreendendo na concretização de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de ingrediente ativo. As formas de dose unitária são, por exemplo, comprimidos revestidos e não revestidos, ampolas, pequenos frascos, supositórios ou cápsulas. Outras formas de dosagem são, por exemplo, unguentos, cremes, pastas, espumas, tinturas, batons, gotas, aspersões, dispersões, etc. Os exemplos são cápsulas contendo de cerca de 0,05 a cerca de 1,0 g de ingrediente ativo.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas de uma maneira conhecida de per si, por exemplo, por meio de processos de mistura, granulação, revestimento, dissolução ou liofilização convencionais.

Dá-se preferência ao uso de soluções do ingrediente ativo e também a suspensões ou dispersões, especialmente soluções, dispersões ou suspensões aquosas isotônicas que, por exemplo, no caso de composições liofilizadas, compreendendo o ingrediente ativo isolado ou juntamente com um veículo, por exemplo, manitol, podem ser produzidas antes de uso. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem compreender excipientes, por exemplo, conservantes, estabilizadores, umectantes e/ou emulsificantes, agentes de solubilização, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões e são preparadas de uma maneira conhecida de per si, por exemplo, por meio de processos de dissolução e liofilização convencionais. As ditas soluções ou suspensões podem compreender agentes de aumento de viscosidade, tipicamente carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose, dextrana, polivinilpirrolidona, ou gelatinas, ou também agentes de solubilização, por exemplo, Tween 80[®] [monooleato de polioxietileno (20) sorbitano; marca registrada da ICI Americas, Inc., USA].

As suspensões em óleo compreendem como o componente óleo os óleos vegetais, sintéticos ou semi-sintéticos usuais para as finalidades de injeção. Em relação a isso, deve-se fazer menção especial de ésteres de ácidos graxos líquidos, que contêm como o componente ácido um ácido graxo de cadeia longa tendo de 8 a 22, especialmente, de 12 a 22, átomos de carbono, por exemplo, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido

araquídico, ácido beénico ou os ácidos insaturados correspondentes, por exemplo, ácido oléico, ácido elaídico, ácido erúcico, ácido brassídico ou ácido linoléico, se desejado com a adição de antioxidantes, por exemplo, vitamina E, β -caroteno ou 3,5-di-t-butil-4-hidroxitolueno. O componente álcool desses ésteres de ácidos graxos tem um máximo de 6 átomos de carbono e é álcool monovalente ou polivalente, por exemplo, um álcool mono-, di- ou trivalente, por exemplo, metanol, etanol, propanol, butanol ou pentanol ou os seus isómeros, mas especialmente glicol e glicerol. Como ésteres de ácidos graxos, portanto, os seguintes são mencionados: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (trioleato de polioxietileno glicerol da Gattefossé, Paris), "Labrafil M 1944 CS" (glicerídeos poliglicolizados insaturados preparados por alcoólise de óleo de semente de damasco e consistindo em glicerídeos e éster de polietilenoglicol; Gattefossé, França), "Labrasol" (glicerídeos poliglicolizados insaturados preparados por alcoólise de TCM e consistindo em glicerídeos e éster de polietilenoglicol; Gattefossé, França), e/ou "Miglyol 812" (triglicerídeo de ácidos graxos saturados de comprimento de cadeia de 8 a 12 átomos de carbono da Hüls AG, Alemanha), mas especialmente óleos vegetais, tal como óleo de semente de algodão, óleo de amêndoa, azeite de oliva, óleo de rícino, óleo de gergelim, óleo de soja e mais especialmente óleo de tubérculos comestíveis.

A fabricação de preparações injetáveis é conduzida usualmente sob condições estéreis, como é o enchimento, por

exemplo, em ampolas ou pequenos frascos, e a selagem dos recipientes.

As composições farmacêuticas para a administração oral podem ser obtidas, por exemplo, por combinação do ingrediente ativo com um ou mais veículos sólidos, se desejado, granulação de uma mistura resultante, e processamento da mistura ou grânulos, se desejado ou necessariamente, pela inclusão de excipientes adicionais, para formar comprimidos ou núcleos de comprimidos.

Os veículos adequados são especialmente cargas, tais como açúcares, por exemplo, lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose, e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo, fosfato tricálcico ou bifosfato de cálcio, e também aglutinantes, tais como amidos, por exemplo, amido de milho, trigo, arroz ou batata, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona e/ou, se desejado, agentes de desintegração, tais como os amidos mencionados acima, também amido de carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, ácido algínico ou um sal dele, tal como alginato de sódio. Os excipientes adicionais são especialmente os condicionadores de fluidez e os lubrificantes, por exemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico ou os seus sais, tal como estearato de magnésio ou cálcio, e/ou polietilenoglicol ou os seus derivados.

Os núcleos de comprimidos podem ser proporcionados

com revestimentos adequados, opcionalmente entéricos, por meio do uso de, entre outros, soluções de açúcar concentradas, que podem compreender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de revestimento em solventes orgânicos ou misturas de solventes orgânicos adequados, ou, para a preparação de revestimentos entéricos, soluções de preparações de celulose adequadas, tal como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Os corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou aos revestimentos de comprimidos, por exemplo, com a finalidade de identificação ou para indicar diferentes doses de ingrediente ativo.

As composições farmacêuticas para administração oral também incluem cápsulas duras consistindo em gelatina e também cápsulas seladas macias consistindo em gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas duras podem conter o ingrediente ativo na forma de grânulos, por exemplo, em mistura com cargas, tal como amido de milho, aglutinantes, e/ou agentes deslizantes, tal como talco ou estearato de magnésio, e, opcionalmente, estabilizadores. Nas cápsulas macias, o ingrediente ativo é, de preferência, dissolvido ou suspenso em excipientes líquidos adequados, tais como óleos graxos, óleo de parafina ou polietilenoglicóis ou ésteres de ácidos graxos de etileno ou propilenoglicol líquidos, aos quais estabilizadores e detergentes, por exemplo, o tipo de éster de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, podem ser adicionados.

As composições farmacêuticas adequadas para administração retal são, por exemplo, supositórios, que consistem de uma combinação do ingrediente ativo e de uma base de supositório. As bases de supositório adequadas são, por exemplo, triglicerídeos, hidrocarbonetos de parafina, polietilenoglicóis ou alcanóis superiores naturais ou sintéticos.

Para administração parenteral, as soluções aquosas de um ingrediente ativo na forma solúvel em água, por exemplo, de um sal solúvel em água, ou suspensões de injeção aquosas que contêm substâncias que aumentam a viscosidade, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, sorbitol e/ou dextrano e, se desejado, estabilizadores, são especialmente adequadas. O ingrediente ativo, opcionalmente junto com excipientes, pode ser estar também na forma de um liofilizado e pode ser produzido em uma solução, antes da administração parenteral, por meio da adição de solventes adequados.

As soluções, tais como as usadas, por exemplo, para administração parenteral, também podem ser empregadas como soluções de infusão.

Os conservantes preferidos são, por exemplo, os antioxidantes, tal como ácido ascórbico, ou microbicidas, tal como ácido sórbico ou ácido benzóico.

A invenção refere-se a compostos para o uso no

tratamento de uma das condições patológicas mencionadas acima, especialmente uma doença que responde a uma inibição da tirosina cinase receptora de VEGF ou uma inibição de angiogênese, especialmente uma doença neoplástica ou também psoríase. Os compostos de Fórmula I ou os seus N-óxidos podem ser administrados como tal ou especialmente na forma de composições farmacêuticas, profilática ou terapêuticamente, de preferência, em uma quantidade eficaz contra as ditas doenças, a um animal de sangue quente, por exemplo, um ser humano, necessitando de tal tratamento. No caso de uma pessoa tendo um peso corpóreo de cerca de 70 kg, a dose diária administrada é de aproximadamente 0,05 g a aproximadamente 5 g, de preferência, de aproximadamente 0,25 g a aproximadamente 1,5 g, de um composto da presente invenção.

A presente invenção refere-se especialmente também ao uso de um composto de Fórmula I ou N-óxidos dele, ou um sal farmacêuticamente aceitável dele, especialmente um composto de Fórmula I que é mencionado como sendo preferido, ou um sal farmacêuticamente aceitável dele, como tal ou na forma de uma formulação farmacêutica com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável para o controle terapêutico e também profilático de uma ou mais das doenças mencionadas acima, de preferência, uma doença que responde a uma inibição de tirosina cinase receptora de VEGF ou uma inibição de angiogênese, especialmente uma doença neoplástica ou também psoríase, mais especialmente se a dita doença responde a uma inibição de tirosina cinase receptora de VEGF ou angiogênese.

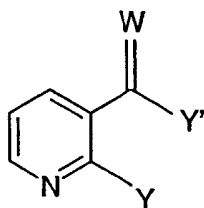
A quantidade da dose, composição e preparação preferidas das formulações farmacêuticas (medicamentos), que vão ser usadas em cada caso são descritas a seguir.

MATERIAIS DE PARTIDA

Novos materiais de partida e/ou intermediários, bem como os processos para a preparação dos mesmos, são igualmente o objeto desta invenção. Na concretização preferida, esses materiais de partida são usados e as condições reacionais são selecionadas de modo a propiciar que os compostos preferidos sejam obtidos.

Os materiais de Fórmula II e III são conhecidos, comercialmente disponíveis, ou podem ser sintetizados em analogia ou de acordo com os métodos que são conhecidos na técnica.

Por exemplo, um derivado de piridina de Fórmula II pode ser obtido por reação de um composto de Fórmula VI,



(VI)

na qual W tem o significado fornecido acima com a Fórmula I, Y é halogéneo, de preferência, cloro, e Y' é um grupo de partida, por exemplo, alquiltio, azida ou, de preferência, halogéneo, por exemplo, cloro, com um composto de Fórmula VII,



(VII)

na qual os radicais R_1 e R_2 têm o significado dado acima para a Fórmula I.

A temperatura é, de preferência, controlada cuidadosamente durante a reação por resfriamento ou diluição da mistura reacional e mantida entre 0°C e a temperatura ambiente. Opcionalmente, uma solução aquosa de álcali é adicionada para se combinar com o grupo de saída protonado, por exemplo, HCl. A reação é, por exemplo, conduzida por adição da amina de Fórmula VII em um solvente inerte, como acetato de etilo, etanol, dimetilformamida ou tetraidrofurano, a uma solução aquosa de álcali, por exemplo, uma solução de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, bicarbonato de sódio ou carbonato de potássio e, opcionalmente, quantidades catalíticas de 4-(dimetilomino) piridina, e adição posterior do composto de Fórmula VI, no mesmo ou em solvente diferente, gota à gota à solução alcalina da amina VII.

Todos os materiais de partida remanescentes são conhecidos, capazes de serem preparados de acordo com processos conhecidos, ou obteníveis comercialmente; em particular, podem ser preparados usando os processos descritos nos exemplos.

Na preparação dos materiais de partida, os grupos funcionais existentes que não participam da reação devem, se necessário, ser protegidos. Os grupos protetores prefe-

ridos, a introdução e a remoção deles são descritos em "GRUPOS PROTETORES" ou nos exemplos.

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a invenção, sem limitá-la no seu âmbito.

As temperaturas são medidas em graus Celsius (°C). A menos que indicado de outro modo, as reações ocorrem à temperatura ambiente.

A) Preparação de intermediários:

Intermediário 1a: 2-Cloro-N-(3-trifluorometilfenil)-3-piridinacarboxamida

Uma solução de 3-aminobenzotrifluoreto (Fluka, Buchs, Suíça; 2,5 ml, 2,90 g, 18 mmoles) em acetato de etilo (40 ml) é adicionada a uma solução aquosa agitada de hidróxido de sódio (40 ml de 1 M) à temperatura ambiente. Essa solução agitada é depois tratada gota à gota por 30 minutos com uma solução de cloreto de 2-cloronicotinoílo (Lancaster Synthesis, Lancashire, Inglaterra; 3,52 g, 20 mmoles) em acetato de etilo seco (25 ml). A mistura resultante é depois agitada por 2 h à temperatura ambiente. A mistura é depois extraída com acetato de etilo (3 x 100 ml) e os extratos combinados são lavados seqüencialmente com água (2 x 100 ml), ácido clorídrico (2 x 100 ml de 2 M), água (2 x 100 ml), solução aquosa de bicarbonato de sódio (2 x 100 ml) e solução aquosa de cloreto de sódio

saturada (1 x 100 ml), secos (Na_2SO_4), filtrados e o solvente é evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto, que é purificado por recristalização de acetato de etilo - hexano, para produzir o composto do título como um sólido cristalino incolor, p.f. de 117 - 118°C.

Os seguintes compostos são preparados analogamente por utilização da amina apropriada (cujo fornecedor é, por exemplo, Fluka ou Aldrich, ambas de Buchs, Suíça, ou mencionado entre parênteses):

Intermediário 1b: 2-Cloro-N-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 173 - 174°C, utilizando 4-bromo-trifluorometilonilina;

Intermediário 1c: 2-Cloro-N-[(3,4-bis (trifluorometil) fenil)]-3-piridinacarboxamida, p.f. 167 - 169°C, utilizando 3,4-bis (trifluorometil) anilina (Fluorochem, Derbyshire, Inglaterra);

Intermediário 1d: 2-Cloro-N-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-piridinacarboxamida, utilizando 3-fluoro-5-trifluorometilonilina (Fluorochem, Derbyshire, Inglaterra);

Intermediário 1e: 2-Cloro-N-(trans-4-terc-butil-cicloexil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 135 - 136°C, utilizando trans-4-terc-butil-cicloexilomina (Lancaster Synthesis, Lancashire, Inglaterra);

Intermediário 1f: 2-Cloro-N-(cis-4-t-butil-cicloexil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 171 - 173°C, utilizando cis-4-terc-butil-cicloexilomina (Lancaster Synthesis, Lancashire, Inglaterra);

Intermediário 1g: 2-Cloro-N-(4-propilfenil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 107 - 110°C, utilizando 4-n-propilonilina;

Intermediário 1h: 2-Cloro-N-(4-butilfenil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 96 - 98°C, utilizando 4-n-butilonilina;

Intermediário 1i: 2-Cloro-N-(4-pentilfenil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 94 - 96°C, utilizando 4-n-pentilonilina;

Intermediário 1j: 2-Cloro-N-(5-indazolil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 233 - 255°C, utilizando 5-aminoindazol;

Intermediário 1k: 2-Cloro-N-(3-isoquinolinil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 180°C, utilizando 3-aminoisoquinolina (Maybridge Chemical Co., Ltd., Inglaterra);

Intermediário 1C: 2-Cloro-N-[4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-3-piridinacarboneamida, p.f. 140-141°C, utilizando 4-fluoro-3-trifluorometilomilina.

Intermediário 1m: 2-Cloro-N-[4-(1,1-dimetiletil) fenil]-3-piridinacarboxamida, utilizando 4-t-butilonilina;

Intermediário 1n: 2-Cloro-N-[3-(1,1-dimetiletil) fenil]-3-piridinacarboxamida, p.f. 74 - 76°C, utilizando 3-t-butilonilina (Maybridge Chemical Co., Ltd., Inglaterra);

Intermediário 1o: 2-Cloro-N-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 104 - 105°C, utilizando 2-fluoro-3-trifluorometilonilina;

Intermediário 1p: 2-Cloro-N-(2-metil-3-trifluorometilfenil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 142 - 143°C, utilizando 2-metil-3-trifluorometilonilina (Fluorochem, Derbyshire, Inglaterra); e

Intermediário 1q: 2-Cloro-N-(2-metil-5-trifluorometilfenil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 182 - 183°C, utilizando 2-metil-5-trifluorometilonilina (Fluorochem, Derbyshire,

Inglaterra).

Intermediário 2: 2-Cloro-N-[4-(1-propinil) fenil]-3-piridinacarboxamida

Uma solução agitada de 4-bromoanilina (0,86 g, 5,0 mmoles) em tolueno seco (50 ml) é purgada com argón por 10 minutos. Tributyl-1-propinilestanano (2,5 g, 6,0 mmoles) e tetrakis (trifenilfosfina) paládio (0) (0,15 g) são depois adicionados e a mistura resultante é aquecida a 100°C por 10 horas sob uma atmosfera de argónio. A mistura é arrefecida, filtrada e o solvente é evaporado sob pressão reduzida, para produzir 4-(1-propinil) benzenamina bruta como um óleo. O óleo é dissolvido em acetato de etilo (15 ml) e é adicionado a uma solução aquosa agitada de hidróxido de sódio (12 ml de 1 M) à temperatura ambiente. Essa solução agitada é depois tratada gota à gota por 30 minutos com uma solução de cloreto de 2-cloronicotinoílo (Lancaster Synthesis, Lancashire, Inglaterra; 1,06 g, 6 mmoles) em acetato de etilo seco (20 ml). A mistura resultante é depois agitada por 2 h à temperatura ambiente. A mistura é depois extraído com acetato de etilo (3 x 50 ml) e os extratos combinados são lavados seqüencialmente com água (2 x 40 ml), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2 x 40 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 40 ml), secos (Na₂SO₄), filtrados e o solvente é evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto, que é purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluente de acetato de etilo 50% em hexano e recristalizado de éter - hexano, para produzir o composto

do título como um sólido cristalino bege, p.f. de 136 - 138°C.

B) Exemplos

Exemplo 1: 2-[[2-(4-Piridil) etil] amino]-N-[3-trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida-4-piridinoetanamina (Maybridge Chemical Co., Cornwall, Inglaterra; 0,31 g, 2,5 mmoles) é adicionada a uma mistura agitada de 2-cloro-N-[3-(trifluorometil)fenilo]-3-piridinacarboxamida (intermediário 1a; 0,90 g, 3 mmoles), carbonato de potássio em pó (0,35 g, 2,5 mmoles) e iodeto de cobre (I) (0,48 g; 2,5 mmoles) em dimetilformamida (10 ml). A mistura resultante é depois purgada com argônio e aquecida subsequentemente a 100°C, sob uma atmosfera de argônio por 2 horas. A mistura é arrefecida, tratada com água (100 ml) e extraído com acetato de etilo (3 x 80 ml). Os extratos combinados são lavados com uma solução aquosa de amónia (2 x 50 ml de 10%), secos (Na₂SO₄), filtrados e o solvente é evaporado sob pressão reduzida, para produzir o produto bruto, que é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, eluente de acetato de etilo e recristalizado de acetato de etilo - hexano, para produzir o composto do título como um sólido cristalino incolor, p.f. 128 - 138°C.

Exemplo 2: 2-[2-(4-Piridil) metilomino]-N-[3-trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida

Uma mistura de intermediário 1a (6,00 g, 20 mmoles) e 4-piridinometanamina (30 ml) é agitada a 150°C

por 16 horas sob uma atmosfera de argônio. A mistura arrefecida é diluída com acetato de etilo (100 ml) e extraído com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (100 ml), seguida por água (4 x 50 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 ml). A solução de acetato de etilo é seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente é evaporado sob pressão reduzida, para produzir o produto bruto, que é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, eluente de acetato de etilo e recristalizado de 2-propanol - éter diisopropílico, para produzir o composto do título como um sólido cristalino incolor, p.f. 152 - 153°C.

Os compostos dos Exemplos 3 - 16 são preparados por um método análogo àquele descrito nos Exemplos 1 e 2, por utilização da amina apropriada e, opcionalmente, outros métodos de preparação convencionais (por exemplo, desmetilação com iodeto de trimetilsililo).

Exemplo de referência 3: 2-[(2-Metil-4-piridil) metilamino]-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida, p.f. 144 - 142°C

Exemplo de referência 4: (a) 2-[(6-Metoxipirid-3-il) metilamino]-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 89 - 90°C.

(b) Dicloridrato de 2-[(6-metoxipirid-3-il) metilamino]-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f.

185°C.

Exemplo de referência 5: 2-[(3-Metoxifenil) metilamino]-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida

Exemplo de referência 6: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[3,4-bis (trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 194 - 196°C

Exemplo de referência 7: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 195 - 196°C

Exemplo de referência 8: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-(trans-4-terc-butil-cicloexil)-3-piridinacarboxamida; p.f. 165 - 167°C

Exemplo de referência 9: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[4-(n-propil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 147 - 149°C

Exemplo de referência 10: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[4-(n-butil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 107 - 108°C

Exemplo de referência 11: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[4-(n-pentil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 106 - 107°C

Exemplo de referência 12: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[4-(1-propinil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 216 - 221°C

Exemplo de referência 13: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-(5-indazolil)-3-piridinacarboxamida; p.f. 225 - 230°C

Exemplo de referência 14: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-(3-isoquinolinil)-3-piridinacarboxamida; p.f. 191 - 195°C

Exemplo de referência 15: Cloreto de 2-(fenilmetilamino-N-[(3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 203 - 207°C

Exemplo de referência 16: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 172 - 173°C

Exemplo de referência 17: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[4-(terc-butil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 186 - 187°C

Exemplo de referência 18: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[3-(t-butiletil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 162 - 163°C

Exemplo de referência 19: 2-[(4-Piridil) metilamino-N]-[2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 137 - 140°C

Exemplo de referência 20: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[4-bromo-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 164 - 165°C

Exemplo de referência 21: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[2-metil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 146 - 147°C

Exemplo de referência 22: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[2-metil-5-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 155 - 156°C

Exemplo de referência 23: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-(cis-4-terc-butil-cicloexil)-3-piridinacarboxamida; p.f. 103 - 106°C

Exemplo de referência 24: 2-[(6-Metoxipirid-3-il) metilamino]-N-[4-bromo-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 123 - 125°C

Exemplo de referência 25: 2-[(6-Metoxipirid-3-il) metilamino]-N-[2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 107 - 108°C

Exemplo de referência 26: 2-[(6-Metoxipirid-3-il) metilamino]-N-[2-metil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 144 - 146°C

Exemplo de referência 27: 2-[(1-Oxo-4-piridil) metilomino]-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 169 - 171°C

Exemplo de referência 28: 2-[3-(N-metil-carboxamido) fenil]

metilamino]-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida

Uma mistura de 2-amino-N-(3-trifluorometilfenil)-3-piridinacarboxamido (0,56 g, 2,0 mmoles), 3-formil-N-metilbenzamida (0,50 g, 2,4 mmoles) e ácido acético (0,5 ml) em metanol (50 ml) é agitada a 25°C, sob uma atmosfera de argônio por 12 horas. Cianoboridreto de sódio (0,40 g de 90%, 5,75 mmoles) é adicionado por 30 minutos e a mistura é agitada por 8 horas, depois diluído com diclorometano (100 ml) e tratada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 ml). A mistura é agitada por mais 5 minutos e filtrada, para produzir o produto bruto, que é purificado por cristalização de isopropanol, para produzir o composto do título como um sólido cristalino incolor, p.f. 208 - 210°C

Exemplo de referência 29: 2-[(Metil-piridin-2-(1H)-on-5-il) metilamino]-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida

2-[(6-Metoxipirid-3-il) metilomino]-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida é aquecida a 140°C por 18 horas para produzir o produto bruto, que é purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluente etanol a 10% em diclorometano e recristalizado de acetato de etilo, para produzir o composto do título como um sólido cristalino bege, p.f. 224 - 225°C.

Exmeplo de referência 30: 2-[(6-Metoxipirid-3-il) metilamino]-N-[4-propinil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacaboxamida

Uma solução agitada de 2-[(6-metoxipirid-3-il) metilamino]-N-[4-bromo-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida (Exemplo 24; 0,96 g, 2,0 mmoles) em tolueno seco (50 ml) é purgada com argón por 20 minutos a 40°C. Tributyl-1-propinilestano (1,0 g, 2,4 mmoles) e tetracis-(trifenilfosfina) paládio (0) (60 mg) são depois adicionados e a mistura resultante é aquecida a 100°C por 30 horas sob uma atmosfera de argón. A mistura é depois arrefecida, tratada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (20 ml de 0,1 M) e purgada com ar por 2 horas. A mistura resultante é depois diluído com acetato de etilo (200 ml). A fase orgânica é depois lavada seqüencialmente com água (2 x 40 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 40 ml), seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida, para produzir o produto bruto, que é purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluente acetato de etilo a 50% em hexano e recristalizado de éter - hexano, para produzir o composto do título como um sólido cristalino amarelo-claro, p.f. 109 - 111°C.

Os compostos dos Exemplos 31-32 são preparados por um método análogo àquele descrito no Exemplo 30 por utilização do brometo de arilo apropriado.

Exemplo de referência 31: 2-[(4-Piridil) metilamino]-N-[4-

propinil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida;
p.f. 213 - 217°C utilizando 2-[(4-piridil) metilomino-N-[4-
bromo-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida
(Exemplo 20).

Exemplo de referência 32: 2-[(Piridin-2-(1H)-on-5-il)
metil] amino-N-[4-propinil-3-(trifluorometil) fenil]-3-pi-
ridinacarboxamida; p.f. 211 - 218°C utilizando 2-[(piridin-
2-(1H)-on-5-il) metilamino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)
fenil]-3-piridinacarboxamida (Exemplo 35)

Exemplo de referência 33: 2-[(Piridin-2-(1H)-on-5-il)
metil] amino-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarbox-
amida

Uma mistura de 2-[(6-metoxipirid-3-il) metila-
mino]-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida
(Exemplo 4; 1,4 g, 3,5 mmoles) e iodeto de trimetilsililo
(Fluka, Buchs, Suíça; 1,4 ml, 10,3 mmoles) em clorofórmio
(30 ml) é agitada a 60°C por 28 horas. A mistura arrefecida
é depois tratada com metanol (2 ml) e agitada à temperatura
ambiente por 10 minutos. O solvente é evaporado sob pressão
reduzida e o resíduo é tratado com uma solução aquosa de
amónia (100 ml de 10%) e extraído com acetato de etilo (3
x 100 ml). Os extratos combinados são lavados com solução
aquosa saturada de cloreto de sódio (50 ml), secos
(Na₂SO₄), filtrados e o solvente é evaporado sob pressão
reduzida, para produzir o produto bruto, que é purificado
por recristalização de acetato de etilo quente, para

produzir o composto do título como um sólido cristalino incolor, p.f. 200 - 202°C.

Os compostos dos Exemplos 34 - 38 são preparados por um processo análogo àquele descrito no Exemplo 33, por utilização da metoxipiridina apropriada.

Exemplo de referência 34: 2-[(3-Hidroxifenil) metilomino-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 143 - 146°C por utilização de 2-[(3-metoxifenil) metilomino-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida (Exemplo 5)

Exemplo de referência 35: 2-[(Piridin-2(1H)on-5-il) metilamino]-N-[4-bromo-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 202 - 205°C por utilização de 2-[(6-metoxipirid-3-il) metilomino]-N-[4-bromo-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida (Exemplo 24)

Exemplo de referência 36: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il) metilamino-N-[2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 219 - 222°C por utilização de 2-[(6-metoxipirid-3-il) metilomino-N-[2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida (Exemplo 25)

Exemplo de referência 37: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il) metilamino-N-[2-metil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 196 - 201°C por utilização de 2-[(6-metoxipirid-3-il) metilomino-N-[2-metil-3-(trifluorometil) fe-

nil]-3-piridinacarboxamida (Exemplo 26)

Exemplo de referência 38: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il) metil]amino-N-[4-propil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida; p.f. 220 - 224°C por utilização de 2-[(6-metoxipirid-3-il) metilomino-N-[4-propil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida (Exemplo 39)

Exemplo de referência 39: 2-[(6-Metoxipirid-3-il) metilmino]-N-[4-propil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida

Uma solução de 2-[(6-metoxipirid-3-il) metilamino]-N-[4-propinil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida (Exemplo 30; 1,87 g; 4,25 mmoles) em metanol (100 ml) é hidrogenada à pressão atmosférica sobre 5% de platina em carvão (0,4 g) a 22°C. A quantidade calculada de hidrogénio é apreendida em 13 horas. A mistura é depois filtrada e o solvente é evaporado sob pressão reduzida, para produzir o produto bruto, que é purificado por recristalização de diclorometano - hexano, para produzir o composto do título como um sólido cristalino incolor, p.f. 51 - 61°C.

Exemplo de referência 40: 2-[(4-Piridil) metil] amino]-N-[4-(n-propil)-3-piridinacarboxamida, p.f. 147 - 149°C, é obtido analogamente ao Exemplo 39, utilizando 2-[(4-piridil) metilomino-N-[4-propinil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida (Exemplo 31)

Exemplo 41: Os seguintes compostos podem ser obtidos de acordo com os procedimentos descritos acima.

Exemplo 41a: 2-[(4-Piridil) metil] amino-N-(5-tiazolil)-3-piridinacarboxamida

Exemplo de referência 41b: 2-[(4-Hidroxifenil) metil] amino-N-[3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacarboxamida

Exemplo 41c: 2-[(4-Piridil) metil] amino-N-(benzo [d] pirazol-5-il)-3-piridinacarboxamida

Exemplo 41d: 2-[(6-Metóxi-3-piridil) metil] amino-N-(3-isoquinolinil)-3-piridinacarboxamida

Exemplo 41e: 2-[(6-Metóxi-3-piridil) metil] amino-N-(benzo [d] pirazol-5-il)-3-piridinacarboxamida

Exemplo 41f: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il) metil] amino-N-(3-isoquinolinil)-3-piridinacarboxamida

Exemplo 41g: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il) metil] amino-N-(benzo [d] pirazol-5-il)-3-piridinacarboxamida

Exemplo 41h: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il) metil] amino-N-(cis-4-terc-butil-cicloexil)-3-piridinacarboxamida

Exemplo 41i: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il) metil] amino-N-(trans-4-terc-butil-cicloexil)-3-piridinacarboxamida

Exemplo de referência 41j: 2-[(1-Óxido-4-piridil) metil-
mino]-N-[4-propil-3-(trifluorometil) fenil]-3-piridinacar-
boxamida

Exemplo de referência 41k: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il) me-
til] amino-N-[4-etil-3(trifluorometil) fenil]-3-piridina-
carboxamida

Exemplo de referência 41l: 2-[(Piridin-2(1H)-on-5-il) me-
til] amino-N-[3,4-bis (trifluorometil) fenil]-3-piridina-
carboxamida

Exemplo de referência 41m: 2-[(Metil-piridin-2(1H)-on-5-il)
metilamino]-N-[3,4-bis (trifluorometil) fenil]-3-piridina-
carboxamida

Exemplo 42: Cápsulas macias

5.000 cápsulas de gelatina macia, cada uma delas
compreendendo como ingrediente ativo 0,05 g de um dos
compostos de Fórmula I mencionados nos exemplos pre-
cedentes, são preparados da seguinte maneira.

Composição

Ingrediente ativo - 250 g;

Lauroglicol - 2 litros.

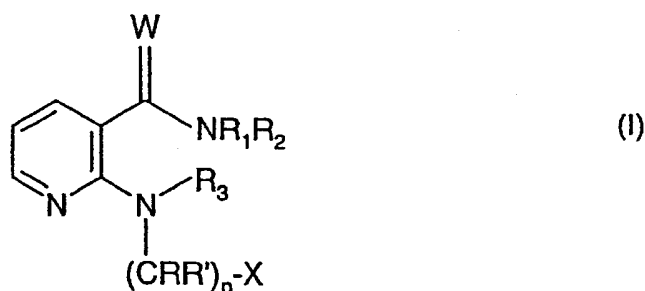
Processo de preparação: O ingrediente ativo pulverizado é

suspenso em Lauroglykol[®] (laurato de propileno glicol, Gattefossé, Saint Priest, França) e moído em um pulverizador a úmido, para produzir um tamanho de partícula de cerca de 1 a 3 μm . Porções de 0,419 g da mistura são depois introduzidas em cápsulas de gelatina macia usando uma máquina de enchimento de cápsulas.

Lisboa, 7 de Agosto de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto da fórmula



na qual:

n é de 1 a e incluindo 6;

W é O ou S;

R₁ e R₃ representam independentemente entre eles hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

R₂ representa um grupo cicloalquilo, um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos em cada caso são não-substituídos ou substituídos com até 3 substituintes, selecionados a partir de amino, amino - mono ou dissubstituído, halogéneo, alquilo inferior, alquilo substituído, alcenilo substituído, alcinilo inferior, alcanóilo inferior, hidroxí, hidróxi eterificado ou estereificado, , azoto, ciano, carboxi, carbóxi estereificado, alcanóilo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono ou N,N-disubstituído, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfoxi, alquiltio inferior, fenilo, fenoxi, feniltio, alquiltio feninilo-inferior, alquiltiofeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, alquilsulfinilo

fenil-inferior, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, alquilsulfinilo fenilo-inferior, alquilfenilsulfonilo, alquilmercapto halogéneo-inferior, alquilsulfonilo halogéneo-inferior, dihidroxibora(-B(OH₂)), heterociclilo, e dioxi alquilenos inferior ligados aos átomos-C adjacentes do anel;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo mono- ou biclíclico compreendendo um ou mais anéis de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, cujos grupos em cada caso são não-substituídos ou substituídos com até 3 substituintes, selecionados a partir de amino, amino -mono ou dissubstituído, halogéneo, alquilo inferior, alquilo substituído, alcenilo substituído, alcinilo inferior, alcanóilo inferior, hidroxi, hidróxi eterificado ou estereificado, , azoto, ciano, carboxi, carbóxi estereificado, alcanóilo, benzóilo, carbamoílo, carbamoílo N-mono ou N,N-disubstituído, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfoxi, alquiltio inferior, fenilo, fenoxi, feniltio, alquiltio feninilo-inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, alquilsulfinilo fenil-inferior, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, alquilsulfinilo fenilo-inferior, alquilfenilsulfonilo, alquilmercapto halogéneo-inferior, alquilsulfonilo halogéneo-inferior, dihidroxibora(-B(OH₂)), heterociclilo, e dioxi alquilenos inferior ligados aos átomos-C adjacentes do anel;

em que

"inferior" refere-se a um radical até e incluindo no máximo 7 átomos de carbono, onde os radicais são ou lineares ou ramificados com uma única ou múltipla ramificação;

hidroxi eterificado significa alcoxi inferior, alcoxi fenil-inferior, feniloxi ou alcoxi halogéneo-inferior;

hifroxi estereificado é alcanoíloxi inferior, benzoíloxi, alcoxicarboniloxi inferior, ou alcoxicarboniloxi fenil-inferior;

carboxi estereificado é alcoxicarbonile inferior, alcoxicarbonil fenil-inferior, ou fenilcarbonilo;

ou de um N-óxido ou de um possível tautómero dele;

ou de um sal farmacêuticamente aceitável para o tratamento de um tumor sólido ou líquido.

2. Uso tal como reivindicado na reivindicação 1, de um composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que R_2 representa um grupo heteroarilo mono- ou bicíclico.

3. Uso tal como reivindicado na reivindicação 1, de um composto de Fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2 em que o referido o grupo heteroarilo mono- ou bicíclico R_2 é insaturado na ligação no anel do radical heteroarilo ao resto da molécula de Fórmula I, em que a ligação ao anel contém 5 a 7 átomos do anel;

ou um N-óxido ou um sal farmacêuticamente aceitável desse

composto.

4. Uso tal como reivindicado na reivindicação 1, de um composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o heteroarilo mono- ou bicíclico pode ser não-substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados de entre alquilo, alcoxi inferior ou hidroxil; ou um N-óxido ou um sal farmacologicamente aceitável desse composto.

5. Uso tal como reivindicado na reivindicação 1, de um composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que o referido R₂ cicloalquilo é não-substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior ou hidroxil, ou ou um N-óxido.

6. Uso tal como reivindicado na reivindicação 1, de um composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que:

N é 1;

W é O;

R₁ representa hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

X é piridilo ou fenilo;

R₃ é hidrogénio;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

ou N-óxido desse;

ou um sal farmacologicamente aceitável desse composto.

7. Uso tal como reivindicado na reivindicação 1, de um composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que X é 3- ou 4-piridilo; ou N-óxido desse, ou um sal farmacologicamente aceitável desse composto

8. Uso tal como reivindicado na reivindicação 1, de um composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que:

n é de 1 a e incluindo 3;

W é O ou S;

R₁ e R₃ representam, independentemente entre eles, hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

R₂ representa ciclohexilo, fenilo, indazolilo, tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzo[d]pirazolilo ou isoquinolilo, em que em cada caso é não-substituído ou mono- ou disubstituído por alquilo inferior, alqueno inferior ou alquino inferior, e

Em que cada radical R₂ pode ser não-substituído ou mono- ou polisubstituído com halogéneo;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo ou quinolilo, em que em cada caso é não-substituído ou mono- ou polisubstituído por oxo, hidróxi, alquilo inferior ou alcóxi inferior;

ou um N-óxido ou um possível tautómero dele;

ou um sal farmacêuticamente aceitável desse composto.

9. Uso tal como reivindicado na reivindicação 1, de um composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que:

n é de 1 ou 2;

W é O;

R₁ e R₃ representam hidrogénio;

R₂ representa ciclohexilo, fenilo, indazolilo, tiazolilo ou isoquinolilo, em que em cada caso é não-substituído ou mono- ou disubstituído por alquilo inferior ou alquinilo inferior; e

em que cada radical R₂ pode ser não-substituído ou mono- ou polisubstituído com halogéneo;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa fenilo, piridilo, pirimidilo ou quinolilo, em que em cada caso é não-substituído ou mono- ou polisubstituído por oxo, hidróxi, alquilo inferior ou alcóxi inferior;

ou um N-óxido ou um possível tautómero dele;

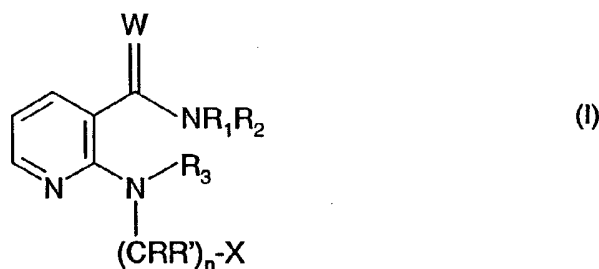
ou um sal farmacêuticamente aceitável desse composto.

10. Uso tal como reivindicado na reivindicação 1, de um composto de Fórmula I tal como descrito em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, em que o uso é no tratamento de tumores sólidos.

11. Uso tal como reivindicado na reivindicação

1, de um composto de Fórmula I tal como descrito em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, em que o tumor sólido é o cancro da mama, do útero, do pulmão, da próstata, ou o sarcoma de Kaposi.

12. Composto de Fórmula I



na qual:

n é de 1 a e incluindo 6;

W é O ou S;

R₁ e R₃ representam independentemente entre eles hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

n é de 1 a e incluindo 6;

R₂ representa um grupo cicloalquilo, um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo mono- ou bicíclico compreendendo um ou mais átomos de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo consistindo em oxigénio e enxofre, cujos grupos são em cada caso não-substituídos ou substituídos por até três substituintes, selecionados de amino, amino mono- ou dissustituído, halogéneo, alquilo inferior, alquilo substituído, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, hidróxi, hidróxi eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carbóxi, carbóxi esterificado, alcanóilo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo

N-mono- ou N,N-dissubstituído, amidino, guanidino, ureído, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, fenilo, fenóxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquifeniltio, alquilsulfinilo inferior, fenilsulfinilo, fenil-alquilsulfinilo inferior, alquifenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil-alquilsulfonilo inferior, alquifenilsulfonilo, halogéneo-alquilmercapto inferior, halogéneo-alquilsulfonilo inferior, diidroxibora ($-B(OH)_2$), heterociclilo e alquilenodióxi inferior ligado em átomos de carbono adjacentes do anel;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

X representa um grupo arilo, ou um grupo heteroarilo mono- ou biclíclico compreendendo um ou mais anéis de azoto no anel e 0, 1 ou 2 heteroátomos independentemente entre eles selecionados do grupo que consiste em oxigénio e enxofre, em que o termo "grupo heterocíclico mono- ou biclíclico" inclui, mas não é restrito a, um radical (1H)-2-ona-piridinilo e cujos grupos são em cada caso não-substituídos ou substituídos por até três substituintes, selecionados de amino, amino mono- ou dissubstituído, halogéneo, alquilo inferior, alquilo substituído, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, hidróxi, hidróxi eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carbóxi, carbóxi esterificado, alcanóilo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- ou N,N-dissubstituído, amidino, guanidino, ureído, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, fenilo, fenóxi, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquifeniltio, alquilsulfinilo inferior,

fenilsulfinilo, fenil-alquilsulfinilo inferior, alquil-fenilsulfinilo, alcanosulfonilo inferior, fenilsulfonilo, fenil-alquilsulfonilo inferior, alquilfenilsulfonilo, halogéneo-alquilmercapto inferior, halogéneo - alquilsulfonilo inferior, diidroxibora (-B(OH)₂), heterociclilo e alquilenodióxi inferior ligado em átomos de carbono adjacentes do anel;

em que

"inferior" refere-se a radicais contendo até e incluindo no máximo 7 átomos de carbono, os radicais em questão sendo lineares ou ramificados com ramificação única ou múltipla;

hidróxi eterificado significa alcóxi inferior, alcóxi fenil-inferior, feniloxi ou alcóxi halogéneo-inferior;

hidróxi estereificado é alcanoíloxi inferior, benzoíloxi, alcoxicarboniloxi inferior, ou alcoxicarboniloxi fenil-inferior;

ou um N-óxido ou um possível tautómero dele;

ou um sal farmacêuticamente aceitável desse composto;

com a condição que esses compostos de fórmula (I) não sejam:

N-(2-cloro-3-piridinil)-2[[4-metoxifenil)metil]amino]-3-piridinacarboxamida;

N-(2-cloro-3-piridinil)-2[(fenil)metil]amino]-3-piridinacarboxamida; ou

N-(2-cloro-3-piridinil)-N-metil-2[(fenil)metil]amino]-3-piridinacarboxamida.

13. Composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 12, em que o referido grupo heteroarilo mono- ou bicíclico R_2 é insaturado no anel que liga o radical heteroarilo ao resto da molécula de fórmula I, e em que a ligação do anel contém 5 a 7 átomos; ou um N-óxido desse, ou um sal farmacologicamente aceitável desse composto.

14. Composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 e 13, em que o referido heteroarilo mono- ou bicíclico pode ser não-substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados de entre alquilo inferior, hidróxi ou alcóxi inferior, ou um N-óxido desse; ou um sal farmacologicamente aceitável desse composto.

15. Composto de Fórmula I de acordo com a reivindicação 12, em que o referido cicloalquilo R_2 é não-substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de alquilo inferior, alcóxi inferior ou hidróxi, ou um N-óxido dele; ou um sal farmacologicamente aceitável desse composto.

16. . Composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 e 15, em que:

n é 1;

W é O;

R_1 e R_3 representam independentemente entre eles hidrogénio, alquilo inferior ou acilo inferior;

X é piridilo ou fenilo;

R₃ é hidrogénio;

R e R' são independentemente entre eles hidrogénio ou alquilo inferior;

ou um N-óxido dele;

ou um sal farmacêuticamente desse composto.

17. Composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 e 16, em que X é 3- ou 4- piridilo; ou um N-óxido dele; ou um sal farmacêuticamente desse composto.

18. Composto de Fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 e 17, em que um N-óxido dele; ou um sal farmacêuticamente desse composto e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

19. Composto de Fórmula I descrito em qualquer uma das reivindicações 12 e 17, em que pelo menos um outro agente terapêutico o qual é um composto citotóxico ou citostático.

20. Uma combinação tal reivindicada na reivindicação 21, do composto de fórmula (I) tal como descrito em qualquer uma das reivindicações de 12 a 17, e pelo menos um agente quimioterapêutico.

21. Uma combinação tal reivindicada na reivindicação 20, em que o agente quimioterapêutico é

selecionado de entre: um inibidor da biossíntese da poliamina, um inibidor da proteína quinase, um inibidor da proteína serina/treonina quinase, um inibidor da proteína quinase C ou proteína tirosina quinase, um inibidor do receptor do factor de crescimento epidérmico tirosina-quinase, a citoína, um regulador de crescimento negativo, TGF- β OU IFN- β , um inibidor aromatase, um citostático clássico, e um inibidor da interacção de um domínio SH2 com a proteína fosforilatada.

22. Um composto tal como descrito em qualquer uma das reivindicações 12 a 17, para o uso no tratamento de um tumor sólido ou líquido.

23. Um composto tal como descrito em qualquer uma das reivindicações 19 a 21, para o uso no tratamento de um tumor sólido ou líquido.

Lisboa, 7 de agosto de 2014

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * BREIER, G. et al. *Trends in Cell Biology*, 1986, vol. 6, 454-8
- * SHIBUYA et al. *Oncogene*, 1990, vol. 5, 519-24
- * *Cancer Research*, 1978, vol. 37, 4049-58
- * EVANS et al. *Brit. J. Cancer*, 1982, vol. 45, 466-8
- * *J. Natl. Cancer Inst.*, 1973, vol. 51, 1409-16
- * *In Vitro*, 1978, vol. 14, 911-15
- * *J. Natl. Cancer Inst.*, 1974, vol. 53, 681-74
- * *Cancer Res.*, 1978, vol. 38, 1345-55
- * *Cancer Res.*, 1981, vol. 41, 1751-6
- * *Cancer Res.*, 1978, vol. 37, 4049-58
- * *Cancer Res.*, 1980, vol. 40, 524-34
- * HOUSE et al. *Europ. J. Biochem.*, 1964, vol. 140, 363-7
- * T. AKIYAMA et al. *Science*, 1986, vol. 232, 1644
- * J. F. W. MCOMIE. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Plenum Press
- * T. W. GREENE. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley, 1981
- * *The Peptides*. Academic Press, 1981, vol. 3
- * HUBEN WEYL. *Methoden der organischen Chemie*. Georg Thieme Verlag, 1974, vol. 15A
- * H.-D. JAKUBKE ; H.JESCHKEIT. *Aminosäuren, Peptide, Proteine*. Verlag Chemie, 1982
- * JOCHEN LEHMANN. *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate*. Georg Thieme Verlag, 1974