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

(21) PI 0719568-0 A2

* B R P I 0 7 1 9 5 6 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 19/11/2007
(43) Data da Publicação: 10/12/2013
(RPI 2240)

(51) Int.Cl.:
C07D 239/84
A61K 31/517
A61P 7/02

(54) Título: DERIVADOS DE AMINO QUINAZOLINAS COM PROPRIEDADES DE REDUÇÃO DE PLAQUETAS SANGUÍNEAS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 28/11/2006 GB 06 23749.9

(73) Titular(es): Shire LLC

(72) Inventor(es): Bernard Golding, Richard Franklin

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

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007050698 de 19/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/065445de 05/06/2008

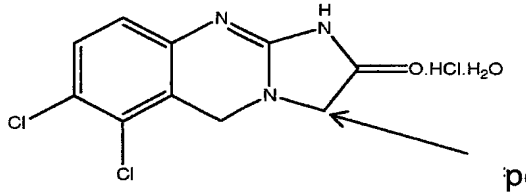
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE AMINO QUINAZOLINAS COM PROPRIEDADES DE REDUÇÃO DE PLAQUETAS SANGUÍNEAS".**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à descoberta de pró-fármacos de análogos 3- ou 5- substituídos do agente anagrelida redutor seletivo de plaquetas o qual tem potencial reduzido para efeitos colaterais cardiovasculares e o qual, portanto, deve levar à adesão melhorada do paciente e à segurança no tratamento de doenças mieloproliferativas. Mais especificamente, a presente invenção se refere a pró-fármacos de certos derivados de imidazoquinazolinas os quais têm utilidade como agentes redutores de plaquetas em humanos. Os compostos da presente invenção funcionam pela inibição da formação de plaqueta sanguínea.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Cloridrato de Anagrelida (Agrylin®, Xagrid®) é uma nova imidazoquinazolina oralmente administrada a qual reduz seletivamente a contagem de plaquetas em humanos e é usada para tais propósitos no tratamento de doenças mieloproliferativas (MPDs), tal como trombocitemia essencial (ET), onde uma elevada contagem de plaquetas pode por o paciente em um risco trombótico aumentado. A estrutura química da anagrelida, 6,7-dicloro-1,5-di-hidroimidazo[2,1-b]-quinazolin-2(3H)-ona (cloridrato monohidratado), é mostrado na seguinte fórmula:



posição 3

Cloridrato monohidratado de 6,7-dicloro-1,5-di-hidroimidazo[2,1-b]-quinazolin-2(3H)-ona

Os principais efeitos colaterais da anagrelida são de natureza cardiovascular, taquicardia, palpitações etc e limitam a utilidade do fármaco. Esses são amplamente atribuídos ao metabolismo de 3-hidroxianagrelida. Este composto foi surpreendentemente descoberto ser cerca de 40 vezes

mais potente como um inibidor de PDE III, e, portanto, agente inotrópico potencial, do que a anagrelida por si só. Além disso, a exposição do plasma a este metabólito após o tratamento com anagrelida é tipicamente três vezes maior do que o fármaco por si só confirmando seu papel principal. Consequentemente, uma série de análogos de anagrelida 3-substituídos tem sido investigada o que tem mostrado que é possível introduzir grupos bloqueadores de metabolismo naquela posição e ainda reter as ações antimegacariocíticas do fármaco. Além disso, esses compostos têm consideravelmente menos potencial para efeitos cardiovasculares do que 3-hidroxianagrelida. O obstáculo estérico indireto à formação do metabólito 3-hidroxi pode também ser alcançado pela substituição na posição 5. Os compostos 3-substituídos tipificados, pelos análogos dimetil ou espirociclopropila, são notavelmente menos solúveis em pH fisiológico (~7) do que o composto de origem o que apresenta um desafio significante à sua absorção eficiente.

A anagrelida HCl por si só é uma substância de fármaco pobremente solúvel. Na faixa de pH de 4-8, a solubilidade é menor do que 10 µg/mL. A solubilidade aumenta em valores de pH acima e abaixo dessa faixa; por exemplo, em HCl 0,1 M, a solubilidade é ~170 µg/mL e em pH 11,4 aproxima-se de 1 mg/mL. As constantes de dissociação (pKa1 e pKa2) de 2,9 e 9,8 foram estimadas a partir da solubilidade/perfil de pH da anagrelida HCl. Assim, muito acima da faixa de pH fisiológico o fármaco tem solubilidade aquosa muito pobre. Até o material dissolvendo no estômago em pH 1-2 pode precipitar no duodeno em pH 5-6. Isto apresenta problemas potenciais para a absorção quantitativa a partir do sítio mais próprio para absorção, em outras palavras o intestino delgado superior. Como uma consequência, a anagrelida é micronizada antes do preenchimento das cápsulas para uso clínico para assegurar a absorção máxima. Isto e a potência inerente da anagrelida como um agente antimegacariocítico - *in vitro* IC_{50} ~27 nM e doses *in vivo* de apenas 1-2 mg – serve para limitar o problema potencial de absorção incompleta. De fato, um estudo de radiomarcação em humanos mostrou que seguindo a administração oral de 1 mg de fármaco marcado com ^{14}C, >75% da radioatividade administrada foi recuperada implicando que pelo

menos após esta dose a absorção era >75%. Entretanto, para aqueles pacientes que requerem doses maiores ou como o resultado de insensibilidade relativa ao fármaco, alto metabolismo pré-sistêmico de primeira passagem, ou alto peso corporal, a possibilidade existe para absorção incompleta. Isso poderia ser esperado levar a uma variabilidade aumentada em alcançar concentrações plasmáticas do fármaco e consequente variabilidade na resposta do paciente.

Além disso, para análogos menos potentes da anagrelida, apesar deles poderem ter melhores perfis cardiovasculares, problemas de absorção incompleta podem ser encontrados. Solubilidade em água melhorada através do uso de pró-fármacos de anel aberto da anagrelida apropriados podem, portanto, oferecer vantagem significativa em minimizar este risco.

WO2004/063172 se refere ao uso de derivados de 2-amino-2H-quinazolina para produzir agentes terapêuticos para o tratamento de doenças mieloproliferativas, alta pressão sanguínea e broncodilatação.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

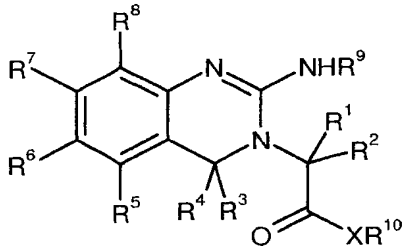
Esta invenção fornece pró-fármacos de derivados de anagrelida substituídos ou na posição 3- ou 5-. Nesses derivados de anagrelida, o metabolismo para um análogo da 3-hidroxianagrelida cardioativo é bloqueado ou diretamente (substituição 3-) ou indiretamente (substituição 5-). Os pró-fármacos são notavelmente mais solúveis *in vitro* (e sob condições *in vivo* antecipadas) e seus análogos de anel fechado oferecem o potencial para melhor absorção a partir do trato GI. Tais compostos poderiam espontaneamente e completamente fechar o anel em pH 7 ou acima, oferecendo assim um meio conveniente de entregar esses agentes antimegacariocíticos (redutores de plaqueta) de anel fechado à circulação sistêmica. Uma vez que o sítio de metabolismo preferido da anagrelida é a posição 3, tais compostos provavelmente apresentam perfil farmacocinético melhorado e, portanto, melhoram a adesão do paciente e conveniência permitindo um espectro mais amplo de pacientes a serem efetivamente tratados. No caso dos compostos 5-substituídos é esperado que um grupo volumoso seja mais efetivo do que um grupo menor quando ciclizado para o análogo de anagrelida de "anel

fechado". Grupos tais como t-butil e outros grupos bloqueadores volumosos são, portanto, esperados ser de maior utilidade quando substituídos na posição 5. Um substituinte compreendendo um grupo grande na posição 5 é esperado impedir estericamente o acesso à posição 3 pela metabolização do sítio ativo do citocromo. Isto deve inibir a formação do metabólito cardioativo, 3-hidroxianagrelida.

Os compostos de anel fechado da presente invenção são especialmente benéficos porque surpreendentemente eles possuem atividade inibitória de PDE III dramaticamente baixa (e portanto baixo potencial cardioativo) do que o metabólito ativo da anagrelida, 3-hidroxianagrelida e ainda também surpreendentemente retêm sua atividade antimegacariocítica. De fato, estes compostos têm indícios terapêuticos os quais são muito mais favoráveis do que aqueles para a anagrelida por si só.

Em uma modalidade, a presente invenção compreende um pró-fármaco de um análogo de anagrelida compreendendo um composto anagrelida 3-, 5-, 3,3-, ou 5,5- substituído. Assim, por exemplo, nos derivados 3-substituídos, o metabolismo de primeira passagem (do análogo de anel rapidamente fechado) para 3-hidroxianagrelida é diretamente bloqueado. Em particular, a invenção se refere a pró-fármacos de um análogo de anagrelida onde o metabolismo de primeira passagem para o análogo correspondente de 3-hidroxianagrelida é efetivamente bloqueado.

De acordo com a presente invenção, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo



(1)

onde:

R^1, R^2, R^3 e R^4 independentemente representam hidrogênio ou um grupo bloqueador o qual funciona para prevenir reação metabólica ou

diretamente ou indiretamente na posição 3;

ou R^1 e R^2 e/ou R^3 e R^4 junto com o carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo bloqueador o qual funciona para prevenir reação metabólica ou diretamente ou indiretamente na posição 3- ou 5- de substituição, o remanescente dos grupos R^1 a R^4 sendo hidrogênio

R^5 é selecionado do grupo compreendendo: flúor, cloro, bromo e iodo;

R^6 é selecionado do grupo compreendendo: flúor, cloro, bromo e iodo; e

R^7 e R^8 são independentemente selecionados do grupo compreendendo: H; halo; ciano; C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, e C_{1-6} haloalcóxi; e

R^9 é H ou C_{1-6} alquila,

R^{10} é selecionado do grupo compreendendo: hidrogênio; C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinil e C_{3-8} cicloalquila onde cada um dos grupos antecedentes pode ser opcionalmente substituído por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente a partir do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} alquilsulfonila e COOH; ou R^{10} é um cátion farmaceuticamente aceitável, e

X é O ou S,

contanto que sempre R^1, R^2, R^3 e R^4 não sejam todos hidrogênio;

Em uma modalidade, quando um de R^1 e R^2 é metila e R^3 e R^4 são hidrogênio, então outro de R^1 e R^2 não é hidrogênio.

Em uma modalidade:

R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo compreendendo: H; halo; ciano; C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquil onde os referidos grupos alquila, alquenila, alquinil ou cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} alquilsulfonila e COOH; C_{1-6} hidroxialquila; C_{1-6} carboxialquila; e sulfeto;

ou R^1 e R^2 juntos com o carbono ao qual eles estão ligados for-

mam um anel C_{3-8} carbocíclico que pode ser opcionalmente substituído por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} alquilsulfonila e COOH;

ou R^1 e R^2 juntos com o carbono ao qual eles estão ligados representam um grupo C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila ligado através de uma ligação dupla ao anel ao qual eles estão ligados e sendo opcionalmente substituídos por um a três grupos independentemente selecionados do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, C_{1-4} haloalquila e COOH, contanto que sempre um de R^1 ou R^2 não é hidroxila quando o outro é metil.

Em um conjunto preferido de compostos, R^1 é um grupo C_{1-4} alquila ou C_{3-8} cicloalquil.

Em um conjunto preferido de compostos, R^2 é um grupo C_{1-4} alquil ou C_{3-8} cicloalquil.

Outros compostos preferidos são aqueles nos quais pelo menos um de R^1 e R^2 é $-C(H)_n(F)_m$ ou $-C(H)_n(F)_m-C(H)_p(F)_q$, onde m = 2 ou 3, e n = (3-m); e p = 2 ou 3, e q = (3-p).

Mais preferivelmente pelo menos um de R^1 e R^2 é CF_3 ou CHF_2. Ainda mais preferivelmente, pelo menos um de R^1 e R^2 é CF_3.

Em uma modalidade, R^1 é preferivelmente metila, ciclopropila, CF_3 ou CHF_2. Ainda mais preferivelmente, R^1 é metil.

Em uma modalidade, R^2 é preferivelmente metila, ciclopropila, CF_3 ou CHF_2. Ainda mais preferivelmente, R^2 é metil.

Em outro conjunto de compostos preferido, R^1 e R^2 juntos formam um grupo C_{3-8} cicloalquil. Ainda mais preferivelmente este é um grupo ciclopropil.

Em uma modalidade:

R^3 e R^4 são independentemente selecionados do grupo compreendendo: H; halo; ciano; C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila onde os referidos grupos alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} alquilsulfonila e COOH; C_{1-6} hidroxialquila; C_{1-6} carboxialquila; e sulfeto;

ou R^3 e R^4 juntos com o carbono ao qual eles estão ligados formam um anel C_{3-8} carbocíclico que pode ser opcionalmente substituído por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} alquilsulfonila e COOH;

ou R^3 e R^4 juntos representam um grupo C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinil ligado através de uma ligação dupla ao anel ao qual eles estão ligados e sendo opcionalmente substituídos por um a três grupos independentemente selecionados do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, C_{1-4} haloalquila e COOH.

Em uma modalidade, R^3 é H ou C_{1-6} alquil. Preferivelmente, R^3 é H.

Em uma modalidade, R^4 é H ou C_{1-6} alquil. Preferivelmente, R^4 é H.

Em uma modalidade, R^5 é cloro.

Em uma modalidade, R^6 é cloro.

Em uma modalidade, R^7 é H.

Em uma modalidade, R^8 é H.

Em uma modalidade, R^9 é H ou Me. Em uma modalidade, R^9 é H e compostos nos quais R^9 é H usufruem de boa solubilidade. Quando R^9 é um grupo C_{1-6} alquila, tal como Me, a atividade de inibição de PDE III é efetivamente eliminada. Me representa um substituinte alquila particularmente preferido.

Em uma modalidade, R^{10} é H ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituído. Mais preferivelmente, R^{10} é C_{1-6} alquil. Em uma modalidade alternativa, R^{10} é Na ou K, com Na sendo preferido.

Em uma modalidade, X é O.

Em uma outra modalidade,

R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo compreendendo: H; ciano; C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila onde os referidos grupos alquila, alquenila, alquinil ou cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} alquilsulfonila e

COOH; C_{1-6} hidroxialquila; C_{1-6} carboxialquila; e sulfeto;

ou R^1 e R^2 juntos com o carbono ao qual eles estão ligados formam um anel C_{3-8} carbocíclico que pode ser opcionalmente substituído por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} alquilsulfonila e COOH;

ou R^1 e R^2 juntos representam um grupo C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila ligado através de uma ligação dupla ao anel ao qual eles estão ligados e sendo opcionalmente substituídos por um a três grupos independentemente selecionados do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, C_{1-4} haloalquila e COOH;

R^3 e R^4 são hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo compreendendo: flúor, cloro, bromo e iodo;

R^6 é selecionado do grupo compreendendo: flúor, cloro, bromo e iodo; e

R^7, R^8, R^9 e R^{10} são hidrogênio.

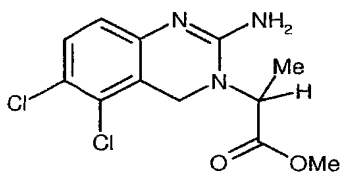
Outro grupo preferido de compostos é aquele no qual nenhum de R^1 ou R^2 é hidrogênio. Entre eles, é preferido quando R^1 e R^2 são ambos selecionados independentemente selecionados do grupo compreendendo: ciano; C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila onde os referidos grupos alquila, alquenila, e alquinila podem ser opcionalmente substituídos;

ou onde R^1 e R^2 juntos com o carbono ao qual eles estão ligados formam um anel C_{3-8} carbocíclico opcionalmente substituído

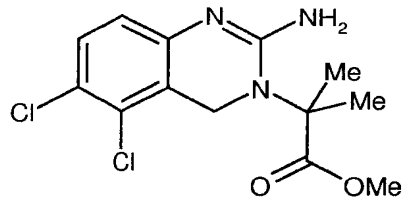
ou onde R^1 e R^2 juntos representam um grupo C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila opcionalmente substituído.

Compostos individuais particularmente preferidos da invenção incluem:

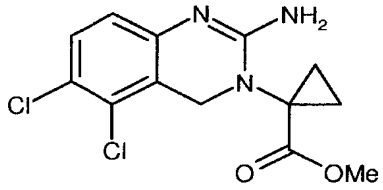
O derivado 3-metilanagrelida



O derivado 3,3-dimetilanagrelida



E o derivado espiro 3-ciclopropila correspondente



Com relação ao uso dos compostos da invenção em humanos, é fornecido:

Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável, o qual pode ser adaptado para administração oral, parenteral, ou tópica;

Um composto de fórmula (I), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer um dos precedentes, para uso como um medicamento;

O uso do composto de fórmula (I), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo na produção de um medicamento para o tratamento de uma doença selecionada de: doenças mieloproliferativas e doenças trombóticas generalizadas.

Um método para tratar uma doença selecionada de: doenças mieloproliferativas e doenças trombóticas generalizadas em humanos, o qual compreende tratar o referido humano com uma quantidade efetiva de um composto de fórmula (I), ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou com uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um dos precedentes.

A presente invenção também abrange um método para tratar um paciente possuindo trombocitemia essencial ou outra doença mieloproliferativa ou doença trombótica cardiovascular ou alta contagem de plaqueta san-

guínea, cujo método compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção.

Outra modalidade da presente invenção inclui um método para reduzir a contagem de plaqueta sanguínea em um paciente, cujo método compreende administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da presente invenção.

A presente invenção abrange o fornecimento dos compostos da presente invenção para os métodos listados acima, entre outros, onde a cardiotoxicidade é reduzida comparada ao uso da anagrelida.

A presente invenção também abrange composições farmacêuticas compreendendo um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da presente invenção e um carreador farmaceuticamente aceitável.

Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) incluem sais de adição ácida. Exemplos incluem sais de cloridrato e bromidrato.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a novos pró-fármacos de análogos 3- ou 5- substituídos do agente redutor de plaqueta estabelecido anagrelida. Esses compostos fecham o anel espontaneamente em pH 7 e acima para produzir anagrelidas 3- ou 5- substituídas que retêm as propriedades antimegacariocíticas da anagrelida (portanto, atividade redutora de plaqueta), mas possuem baixa atividade de inibição de PDE III e, portanto, baixo potencial para efeitos colaterais cardiovasculares e anti-agregatórios não desejados.

A substituição apropriada na posição 3 da molécula de anagrelida bloqueia efetivamente o sítio principal de metabolismo e assim impede a formação da 3-OH anagrelida inibidora de PDE III altamente potente. Os análogos 5-substituídos têm o potencial de impedir estericamente indiretamente o metabolismo na posição 3 preferida. Esses análogos de anagrelida 3- ou 5- substituídos também têm o potencial para características farmacocinéticas melhoradas uma vez que a posição 3 na molécula de anagrelida é

conhecida por ser o sítio principal de metabolismo o qual é o principal mecanismo de depuração do fármaco.

O uso de pró-fármacos de "anel aberto" correspondentes destes análogos 3- ou 5- substituídos poderia oferecer o valor adicionado de taxas melhoradas de dissolução e solubilidade em água, permitindo uma formulação mais fácil. Por exemplo, a solubilidade aquosa da anagrelida em pH 7 é <10ug/mL. Para etil-5,6-dicloro-3,4-di-hidro-2-(1H)-iminoquinazolina-3-acetato HBr – um exemplo não substituído mas representativo desses pró-fármacos de anel aberto – a solubilidade é ~5,5 mg/mL em água destilada.

Tais pró-fármacos são prováveis de serem extremamente, rapidamente e completamente ciclizados no plasma para os análogos 3-alquilanagrelida de anel fechado. Por exemplo, a conversão rápida e quantitativa de etil-5,6-dicloro-3,4-di-hidro-2-(1H)-iminoquinazolina-3-acetato HBr – um exemplo não substituído mas representativo desses pró-fármacos de anel aberto – para anagrelida foi demonstrada em plasma humano usando técnicas analíticas de LC/MS-MS. O plasma humano foi reforçado com o pró-fármaco da anagrelida (concentração fina 100 ng/mL). Imediatamente após a mistura, e a 15, 30, 45 e 60 minutos mais tarde, amostras foram analisadas para o pró-fármaco da anagrelida e para anagrelida. Até no primeiro ponto de medida nenhum pró-fármaco pôde ser encontrado, demonstrando a conversão rápida e completa para a anagrelida por si só. A figura 1 mostra os níveis do pró-fármaco da anagrelida, etil-5,6-dicloro-3,4-di-hidro-2-(1H)-iminoquinazolina-3-acetato e anagrelida observados em amostras de plasma humano, incubadas à temperatura ambiente durante uma hora.

O benefício potencial da solubilidade em água melhorada na absorção desses análogos de anel aberto foi mostrada em um estudo de biodisponibilidade comparativa no cão. Usando o etil-5,6-dicloro-3,4-di-hidro-2-(1H)-iminoquinazolina-3-acetato HBr não substituído como um composto modelo, uma comparação foi feita da disponibilidade sistêmica da anagrelida quando dada como este composto ou como anagrelida por si só em doses equimolares (7,7 & 6,1 mg/kg, respectivamente). O exame dos parâmetros farmacocinéticos para o pró-fármaco mostrou um C_{max} aproximadamente 17

vezes maior, e uma média 16 vezes maior de AUC para a anagrelida do que quando o fármaco foi administrado por si só.

Esses resultados implicaram que a absorção inerente de anagrelida nesta dose (6,1 mg/kg, apesar de 200 vezes acima da dose clínica) foi comparativamente pobre (<6,25%) uma vez que existiu pouca evidência para mudanças marcadas no metabolismo, a alternativa provável de explicação. A razão de exposição de metabólito-para-fármaco após a anagrelida foi de 1,5 comparado a 0,9 após o pró-fármaco.

Esse estudo (ver tabelas abaixo) também mostrou que existiu consideravelmente menos variabilidade no C_{max} e AUC após o pró-fármaco. Por exemplo, C_{max} para anagrelida após o pró-fármaco variou de 170 – 480 $ngmL^{-1}$ (desvio padrão relativo, RSD, 26%) comparado a 9,5 a 44,3 $ngmL^{-1}$ após a anagrelida por si só (RSD 62,5%). Similarmente, o AUC para anagrelida após o pró-fármaco variou de 367 a 1470 $ng.hmL^{-1}$ (RSD 34%) comparado a 21,6 a 188 $ng.hmL^{-1}$ (RSD 71%) após a anagrelida por si só. A menor variabilidade foi consistente com uma absorção mais eficiente. Este estudo ilustra os benefícios potenciais dos pró-fármacos de anel aberto para melhorar a absorção.

Tabela 1

Parâmetros farmacocinéticos da anagrelida seguindo uma administração oral única (cápsula) de anagrelida ou de um pró-fármaco éster de anel aberto de anagrelida para cães machos em doses equivalentes molares.

Anagrelida (6,1 mg/kg)

Número de identificação do cão	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (horas)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{infin} (ng.h/mL)	k^{-1} (horas)	$t^{1/2}$ (horas)
1	15,7	16	141	-	E	-
3	14,8	1,5	42,0	42,3[c]	0,4459[c]	1,6[c]
11	25,0	2	188	193[c]	0,3119[c]	2,2[c]
23	9,50	1,5	21,6	23,1[d]	0,1953[d]	3,5[d]
29	44,3	1	88,9	89,3	0,3031	2,3
Média	21,9	1,5[b]	96,3	-	-	-
SD	13,7		68,9	-	-	-

Pró-fámaco éster da anagrelida (7,5 mg/kg)

Número de identificação do cão	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (horas)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{infin} (ng.h/mL)	k^{-1} (horas)	$t^{1/2}$ (horas)
1	213	3	678	679	0,1969	3,5
3[a]	170	1	367	369	0,3071	2,3
11	418	4	1440	1440[d]	0,1789[d]	3,9[d]
23	334	3	951	952	0,4941	1,4
29	353	6	1470	1470	0,4857	1,4
Média	330	3,5[b]	1130	1030	0,3922	1,8[f]
SD	86		390	400	0,1692	

[a] Animal vomitou *ca* 1 hora pós-dose, excluído do cálculo da média
[b] Mediana
[c] Estimado com base em somente dois pontos de dados, portanto não encontrou com os critérios de aceitação, excluído do cálculo da média
[d] Não pôde ser estimado de acordo com todos os critérios de aceitação, excluído do cálculo da média
e Não pôde ser estimado a partir dos dados disponíveis
[f] Calculado como ln2/(constante de taxa média)

Tabela 2

Parâmetros farmacocinéticos de 3-hidroxi anagrelida, seguindo uma administração oral única (cápsula) de anagrelida ou de um pró-fármaco éster de anagrelida para cães machos em doses equivalentes molares.

Anagrelida (6,1 mg/kg)

Número de identificação do cão	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (horas)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{infin} (ng.h/mL)	k^{-1} (horas)	$t^{1/2}$ (horas)
1	14,1	16	131	-	D	-
3	18,0	1,5	64,6	65,0	0,2854	2,4
11	29,9	16	274	-	D	-
23	19,4	1,5	50,7	51,8	0,2314	3,0
29	43,0	1,5	122	123	0,2966	2,3
Média	24,9	1,5[b]	128	79,9	0,2711	2,6[e]
SD	11,7		89	37,9	0,0349	-

Pró-fármaco éster da anagrelida (7,5 mg/kg)

Número de identificação do cão	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (horas)	AUC_{0-t} (ng.h/mL)	AUC_{infin} (ng.h/mL)	k^{-1} (horas)	$t^{1/2}$ (horas)
1	185	3	564	566	0,1569	4,4
3[a]	106	1,5	303	303	0,2510	2,8
11	347	4	1280	1290[c]	0,1235[c]	5,6[c]
23	269	3	876	878	0,4425	1,6
29	241	6	1240	1240	0,3776	1,8
Média	261	3,5[b]	990	895	0,3257	2,1[e]
SD	67		337	337	0,1497	

[a] Animal vomitou *ca* 1 hora pós-dose, excluído do cálculo da média
[b] Mediana
[c] Não pôde ser estimado de acordo com todos os critérios de aceitação (excluído do cálculo da média)

d Não pôde ser estimado a partir dos dados disponíveis
[e] Calculado como ln2/(constante de taxa média)

Para aqueles análogos de anagrelida 3- ou 5- substituídos os quais têm uma potência terapêutica mais baixa (mas não atividade inerente) do que a anagrelida por si só, uma dose absoluta potencialmente maior pode ser necessária a qual poderia apresentar problemas de absorção. Por exemplo, 3,3-dimetil anagrelida (IC_{50} antimegacariocítico ~160nM cf 27nM para anagrelida) pode ser necessário ser dado em 6 vezes a dose clínica atual de anagrelida. Nesta situação a absorção pode ser menos do que completa e um pró-fármaco pode ser necessário para assegurar a eficiência de absorção a partir do trato GI.

Os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados de uma maneira análoga àquela descrita em US 4256748 e US 6388073. As descrições dos procedimentos sintéticos usados em cada um desses documentos tem a intenção especificamente de serem incorporadas nesta descrição e formar parte da descrição desta invenção. Os conteúdos não estão apresentados aqui por completo para propósitos de brevidade, mas a pessoa habilitada é especificamente direcionada a estes documentos.

Uma pessoa habilitada na arte estará ciente de variações de, e alternativas para, os processos referentes a US 4256748 o que permite os compostos individuais definidos pela fórmula (I) a serem obtidos tendo sido agora revelados como alvos desejáveis. A presente invenção, portanto, ainda abrange métodos para produzir um composto da presente invenção à extensão que tais processos produzem novos intermediários e/ou empregam novas características de processo.

Também será apreciado por uma pessoa habilitada na arte que os compostos da invenção podem ser feitos pela adaptação dos métodos aqui descritos e/ou adaptação de métodos conhecidos na arte, por exemplo, a arte descrita aqui, ou usando livros textos padrões tais como "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 ou edições posteriores), "March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", MB Smith, J. March, Wiley, (5ª edição ou posterior) "Advanced Organic Chemistry, Part

B, Reactions and Synthesis", FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications, (2001 ou edições posteriores), "Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S Wanen (Wiley), (1982 ou edições posteriores), "Designing Organic Syntheses" S Wanen (Wiley) (1983 ou edições posteriores), "Guidebook To Organic Synthesis" RK Mackie e DM Smith (Longman) (1982 ou edições posteriores), etc., e as referências daqui como um guia.

Também será aparente para uma pessoa habilitada na arte que grupos funcionais sensíveis podem necessitar serem protegidos e desprotegidos durante a síntese de um composto da invenção. Isto pode ser alcançado por métodos convencionais, por exemplo, como descrito em "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene e PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), e referências daqui.

Definições:

Halo significa um grupo selecionado de: flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "alquila" como usado aqui como um grupo ou parte de um grupo se refere a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, C_{1-10} alquila significa um alquila linear ou ramificado contendo pelo menos 1 e no máximo 10 átomos de carbono. Exemplos de "alquila" como usado aqui incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, isobutila, isopropila, t-butila, hexila, heptila, octila, nonil e decil. Um grupo C_{1-4} alquila é uma modalidade, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila ou t-butil.

O termo "cicloalquila" como usado aqui se refere a um anel hidrocarboneto monocíclico não-aromático de 3 a 8 átomos de carbono tais como, por exemplo, mas não limitado a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou cicloheptil.

O termo "espirocíclico" como usado aqui se refere a um sistema de anel junto a um segundo sistema de anel em um átomo de carbono.

O termo "alcóxi" como usado aqui se refere a um grupo de ca-

deia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo oxigênio e o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, C_{1-6} alcoxi significa um alcoxi linear ou ramificado contendo pelo menos 1 e no máximo 6 átomos de carbono. Exemplos de "alcóxi" como usado aqui incluem, mas não estão limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, prop-2-óxi, butóxi, but-2-óxi, 2-metilprop-l-óxi, 2-metilprop-2-óxi, pentoxi e hexilóxi. Um grupo C_{1-4} alcoxi é uma modalidade, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, prop-2-óxi, butóxi, but-2-oxi ou 2-metilprop-2-óxi.

O termo "hidroxialquila" como usado aqui como um grupo se refere a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo o número especificado de átomos de carbono, o qual é substituído por 1-3 grupos hidroxil. Por exemplo, C_{1-4} hidroxialquil significa uma cadeia alquil linear ou ramificada contendo de 1 a 4 átomos de carbono e pelo menos um grupo hidroxil. Exemplos de tal grupo incluem hidroximetila, hidroxietila, hidroxipropila, hidroxiisopropila, hidroxibutil e similares.

O termo "alquenila" como usado aqui como um grupo ou parte de um grupo se refere a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo o número especificado de átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação dupla. Por exemplo, o termo "C_{2-6} alquenila" significa um alquenila linear ou ramificado contendo pelo menos 2 e no máximo 6 átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação dupla. Exemplos de "alquenila" como usado aqui incluem, mas não estão limitados a, etenila, 2-propenila, 3-butenila, 2-butenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 3-metil-2-butenila, 3-metilbut-2-enila, 3-hexenila e 1,1-dimetilbut-2-enil. Será apreciado que nos grupos da forma O-C_{2-6} alquenila, a ligação dupla é preferivelmente não adjacente ao oxigênio.

O termo "alquinila" como usado aqui como um grupo ou parte de um grupo se refere a uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada contendo o número especificado de átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação tripla. Por exemplo, o termo "C_{2-6} alquinila" significa um alquinil linear ou ramificado contendo pelo menos 2 e no máximo 6 átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação tripla. Exemplos de "alquini-

la" como usado aqui incluem, mas não estão limitados a, etinila, 2-propinila, 3-butinila, 2-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 3-metil-2-butinila, 3-metilbut-2-inila, 3-hexinila e 1,1-dimetilbut-2-inil. Será apreciado que nos grupos da forma O-C_{2-6} alquinila, a ligação tripla é preferivelmente não adjacente ao oxigênio. O termo "halo" se refere a halogênios tais como átomos de flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "sulfeto" se refere a um radical de R_a-S-R_b, onde um átomo de enxofre é covalentemente ligado às duas cadeias de hidrocarboneto, R_a e R_b, onde as duas cadeias de hidrocarboneto podem ser, por exemplo, mas não limitadas a, qualquer uma discutida acima.

Os compostos da invenção, isto é aqueles de fórmula (I), quando ciclizados podem possuir atividade antimegacariocítica em humanos. Tal atividade pode ser avaliada usando um modelo bem estabelecido. A avaliação da atividade antimegacariocítica *in vivo* – e potencialmente, portanto, da capacidade de redução de plaquetas – dos pró-fármacos de anagrelida pode ser determinada usando o modelo de megacariocitopoiese (Cohen-Solal *et al.*, Thromb. Haemost. 1997, 78:37-41 e Cramer *et al.*, Blood, 1997, 89:2336-46). Isto envolve o exame da diferenciação de células embrionárias $CD34^+$ humanas dentro dos megacariócitos os quais no final das contas eleva as plaquetas sanguíneas.

Os compostos da invenção podem ser particularmente úteis no tratamento de doenças mieloproliferativas. Os compostos podem também encontrar utilidade no tratamento de doenças trombóticas generalizadas.

É para ser apreciado que referências ao tratamento incluem profilaxias assim como o alívio e/ou a cura de sintomas estabelecidos com a condição. "Tratar" ou "tratamento" de um estado, desordem ou condição inclui: (1) prevenir ou atrasar o aparecimento de sintomas clínicos de um estado, desordem ou condição se desenvolvendo em um humano que pode ser afligido com ou predisposto ao estado, desordem ou condição, (2) inibir o estado, desordem ou condição, isto é, interromper, reduzir ou atrasar o desenvolvimento de uma doença ou uma recidiva da mesma (no caso de tratamento de manutenção) ou pelo menos um sintoma clínico ou subclínico da

mesma, ou (3) aliviar ou atenuar a doença, isto é, causar a regressão do estado, desordem ou condição ou pelo menos de um de seus sintomas clínicos ou subclínicos.

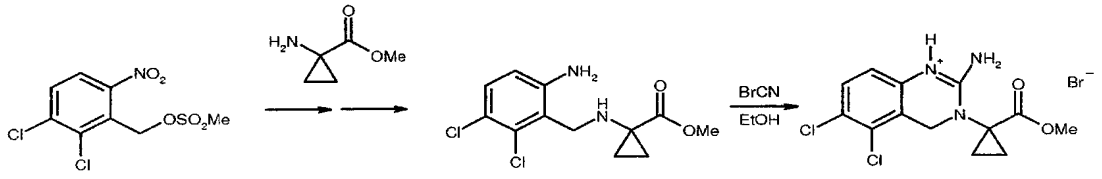
Doenças mieloproliferativas as quais podem ser tratáveis com os compostos da presente invenção incluem: trombocitemia essencial, policitemia vera, mielofibrose idiopática crônica, leucemia mielóide crônica com trombocitose residual, trombocitose reativa imediatamente precedente a procedimentos cirúrgicos, como um intermediário ou medidas preventivas para minimizar o risco da formação de trombo durante ou após a cirurgia.

Doenças cardiovasculares trombóticas (TCVD) (isto é, pacientes com risco trombótico generalizado aumentado) as quais podem ser tratáveis com os compostos da presente invenção incluem: infarto do miocárdio (ataque cardíaco), derrame trombótico, pacientes tendo se submetido a colocação de "stent" coronário.

Os compostos da presente invenção podem também encontrar utilidade na indicação para a redução de eventos aterotrombóticos como seguem: infarto do miocárdio recente, derrame recente, ou doença arterial periférica estabelecida, síndrome coronária aguda (angina instável/infarto do miocárdio não-Qwave), morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, e isquemia refratária.

Exemplo 1

O derivado espirociclopropilanagrelida pode ser preparado usando química estabelecida como descrito previamente de acordo com o seguinte esquema reacional. Outros derivados podem ser feitos de uma maneira similar. O produto final é obtido pela ciclização do precursor ciclopropil na presença de brometo de cianogênio e etanol.

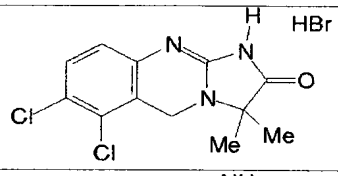
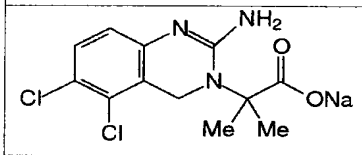
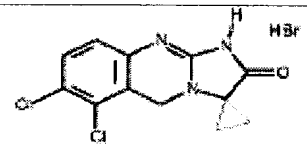
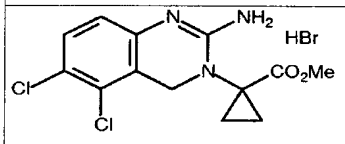
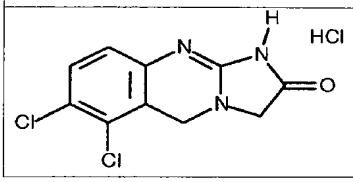


Exemplo 2

As solubilidades de vários sais foi investigada em três solventes

[água destilada (pH 5,0), formato de amônia 50 mM (pH 7,9) e ácido clorídrico 0,1 M (pH 0,6)]. Um excesso do sal foi suspenso no meio escolhido e sonicado por 3 minutos. A mistura foi centrifugada por 10 minutos, o sobrenadante líquido foi coletado e a solubilidade foi medida. A Tabela 3 mostra os resultados das medidas.

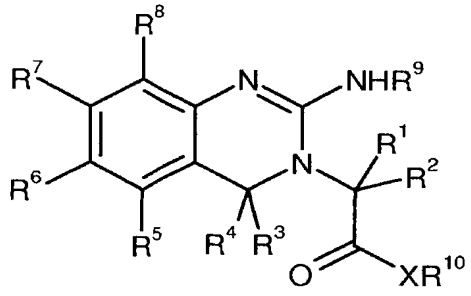
Solubilidades de 2-(2-Amino-5,6-dicloro-4H-quinazolin-3-il)-propionatos 2,2-dissubstituídos (µg mL^{-1} a ca. 20°C)

posto	Formato de Amônia (50 mM, pH 7,9)	Água (pH 5,0)	Ácido clorídrico (0,1 M, pH 0,6)
	4	20	215
	16	7340	46
	1	2	35
	Instável	7060	6430
	11	10	169

As figuras mostram que os compostos da invenção têm solubilidade substancialmente melhorada sobre suas contrapartes de anel fechado. Isto significa que os compostos podem ser formulados e administrados aos pacientes em dosagens mais elevadas do que é possível para as versões de anel fechado. Isso representa uma vantagem clínica mais importante.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I) ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo



(I)

caracterizado pelo fato de que

R^1, R^2, R^3 e R^4 independentemente representam hidrogênio ou um grupo bloqueador o qual funciona para prevenir reação metabólica ou diretamente ou indiretamente na posição 3;

ou R^1 e R^2 e/ou R^3 e R^4 junto com o carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo bloqueador o qual funciona para prevenir reação metabólica ou diretamente ou indiretamente na posição 3- ou 5- de substituição, o remanescente dos grupos R^1 a R^4 sendo hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo compreendendo: flúor, cloro, bromo e iodo;

R^6 é selecionado do grupo compreendendo: flúor, cloro, bromo e iodo; e

R^7 e R^8 são independentemente selecionados do grupo compreendendo: H; halo; ciano; C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, e C_{1-6} haloalcóxi; e

R^9 é H ou C_{1-6} alquila,

R^{10} é selecionado do grupo compreendendo: hidrogênio; C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{3-8} cicloalquil em que cada um dos grupos precedentes pode ser opcionalmente substituído por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente a partir do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} alquilsulfonila e COOH; ou R^{10} é um cátion farmaceuticamente aceitável, e

X é O ou S,

contanto que sempre R^1, R^2, R^3 e R^4 não sejam todos hidrogênio.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo compreendendo: H; halo; ciano; C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila em que os referidos grupos alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} alquilsulfonil e COOH; C_{1-6} hidroxialquila; C_{1-6} carboxialquila; e sulfeto;

ou em que R^1 e R^2 juntos com o carbono ao qual eles estão ligados formam um anel C_{3-8} carbocíclico que pode ser opcionalmente substituído por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} alquilsulfonila e COOH;

ou em que R^1 e R^2 juntos com o carbono ao qual eles estão ligados representam um grupo C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila ligado através de uma ligação dupla ao anel ao qual eles estão ligados e sendo opcionalmente substituídos por um a três grupos independentemente selecionados do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, C_{1-4} haloalquil e COOH, contanto que sempre um de R^1 ou R^2 não é hidroxila quando o outro é metil.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo** fato de que R^3 e R^4 são independentemente selecionados do grupo compreendendo: H; halo; ciano; C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-8} cicloalquila em que os referidos grupos alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} alquilsulfonila e COOH; C_{1-6} hidroxialquila; C_{1-6} carboxialquila; e sulfeto;

ou R^3 e R^4 juntos com o carbono ao qual eles estão ligados formam um anel C_{3-8} carbocíclico que pode ser opcionalmente substituído por 1 a 5 grupos escolhidos independentemente do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, nitro, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} alquilsulfonil e COOH;

ou R^3 e R^4 juntos representam um grupo C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila ligado através de uma ligação dupla ao anel ao qual eles estão ligados e sendo opcionalmente substituídos por um a três grupos independentemente selecionados do grupo compreendendo: halo, hidroxila, ciano, C_{1-4} haloalquila e COOH.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que R^3 é H ou C_{1-6} alquil.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que R^4 é H ou C_{1-6} alquil.

6. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que R^5 é cloro.

7. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que R^6 é cloro.

8. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que R^7 é H.

9. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que R^8 é H.

10. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que R^9 é H

11. Composto, de acordo com qualquer reivindicação de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^9 é Me.

12. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que R^{10} é C_{1-6} alquil.

13. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que R^1 é um grupo C_{1-4} alquila ou C_{3-8} cicloalquila opcionalmente substituído.

14. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo C_{1-4} alquila ou C_{3-8} cicloalquila opcionalmente substituído.

15. Composto, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que R^1 é metila, ciclopropila, CF_3 ou CHF_2.

16. Composto, de acordo com qualquer reivindicação preceden-

te, caracterizado pelo fato de que R^2 é metila, ciclopropila, CF_3 ou CHF_2.

17. Composto, de acordo com qualquer reivindicação 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 juntos formam um grupo C_{3-8} cicloalquila opcionalmente substituído.

18. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender um composto de fórmula (I) ou fórmula (II) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável, a qual pode ser adaptada para administração oral, parenteral ou tópica.

19. Composto de fórmula (I) ou de fórmula (II) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica compreendendo qualquer um dos precedentes, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

20. Uso de um composto de fórmula (I) ou de fórmula (II) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo caracterizado pelo fato de ser na produção de um medicamento para uma doença selecionada de: doenças mieloproliferativas e doenças trombóticas generalizadas.

21. Método para tratar uma doença selecionada de: doenças mieloproliferativas e doenças trombóticas generalizadas em um humano, caracterizado pelo fato de compreender o tratamento do referido humano com uma quantidade efetiva de um composto de fórmula (I) ou de fórmula (II) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou com uma composição farmacêutica contendo qualquer um dos precedentes.

21. Uso de um composto de fórmula (I) ou de fórmula (II) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de ser para a redução da contagem de plaquetas.

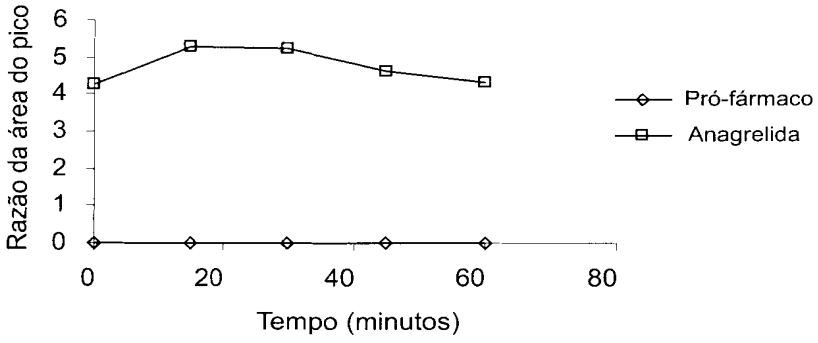

Razão da área do pico
6
5
4
3
2
1
0
0
20
40
60
80
Tempo (minutos)
Pró-fármaco
Anagrelida

Fig.1

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE AMINO QUINAZOLINAS COM PROPRIEDADES DE REDUÇÃO DE PLAQUETAS SANGUÍNEAS".**

A presente invenção refere-se à descoberta de pró-fármacos de análogos 3- ou 5- substituídos do agente anagrelida redutor seletivo de plaquetas o qual tem potencial reduzido para efeitos colaterais cardiovasculares e o qual, portanto, deve levar à adesão melhorada do paciente e à segurança no tratamento de doenças mieloproliferativas. Mais especificamente, a presente invenção se refere a pró-fármacos de certos derivados de imidazo-quinazolinas os quais têm utilidade como agentes redutores de plaquetas em humanos. Os compostos da presente invenção funcionam pela inibição da formação de plaqueta sanguínea.