



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

**(11) PI 0914305-0 B1**



**(22) Data do Depósito:** 18/06/2009

**(45) Data de Concessão:** 11/05/2021

---

**(54) Título:** COMPOSTOS DE PIRIDAZINA CARBOXAMIDA SUBSTITUÍDA COMO COMPOSTOS INIBIDORES DA QUINASE, USO DOS COMPOSTOS E USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS COMPOSTOS

**(51) Int.Cl.:** A01N 43/58; A61K 31/58.

**(30) Prioridade Unionista:** 19/06/2008 US 61/132,505.

**(73) Titular(es):** XCOVERY HOLDINGS, INC..

**(72) Inventor(es):** CONGXIN LIANG; ZHIGANG LI.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2009003654 de 18/06/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2009/154769 de 23/12/2009

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 20/12/2010

**(57) Resumo:** COMPOSTOS DE PIRIDAZINA CARBOXAMIDA SUBSTITUÍDA COMO COMPOSTOS INIBIDORES DA QUINASE Os derivados de piridazina têm propriedades de droga inesperadas como inibidores da proteína quinase e são úteis no tratamento de distúrbios relacionados a atividades anormais da proteína quinase, tais como câncer.

“COMPOSTOS DE PIRIDAZINA CARBOXAMIDA SUBSTITUÍDA COMO COMPOSTOS INIBIDORES DA QUINASE, USO DOS COMPOSTOS E USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO OS COMPOSTOS”

#### Pedidos Relacionados

[001]O presente pedido reivindica o benefício do pedido de patente provisória dos Estados Unidos N° Série: 61/132.505, arquivado em 19 de junho de 2008. A divulgação do pedido de patente acima mencionado é incorporada aqui em sua totalidade pela referência.

#### Campo Técnico da Invenção

[002]A presente invenção refere-se a novos derivados da piridazina, os seus sais, solventes, hidratos e polimorfos do mesmo. A presente invenção também fornece composições compreendendo um composto da presente invenção e o uso de tais composições em métodos para tratar doenças e condições associadas com a modulação da proteína quinase.

#### Antecedentes da Invenção

[003]A proteínas quinases são enzimas que catalisam a fosforilação de grupos hidroxila de resíduos de tirosina, serina, e treonina da proteína. Muitos aspectos da vida de célula (por exemplo, crescimento de célula, diferenciação, proliferação, ciclo celular e sobrevivência) dependem de atividades da proteína quinase. Além disso, a atividade anormal da proteína quinase foi relacionada à presença de distúrbios, tais como câncer e inflamação. Por isso, um esforço considerável foi dirigido à identificação dos modos de como modular as atividades da proteína quinase. Em particular, foram feitas muitas tentativas para a identificação de pequenas moléculas que atuam como inibidores da quinase de proteína.

[004]O proto-oncogene c-Met codifica a quinase da tirosina do receptor de Met. O receptor de Met é um complexo dimérico glicado de 190 kDa composto de uma cadeia alfa de 50 kDa ligada por pontes de dissulfeto a uma cadeia de beta de

145 kDa. A cadeia alfa é encontrada extracelularmente enquanto a cadeia de beta contém os domínios transmembrana e citossólicos. O Met é sintetizado como um precursor e é proteoliticamente clivado para produzir subunidades alfa e beta maduras. Ele exibe semelhanças estruturais com semaforinas e plexinas, uma família de receptores de ligante que está envolvida na interação de célula com célula. O ligante de Met é o fator de crescimento de hepatócito (HGF), um membro da família do fator de dispersão e tem alguma homologia com o plasminogênio (Longati, P. et al., *Curr. Drug Targets* 2001, 2, 41-55); Trusolino, L. e Comoglio, P. *Nature Rev. Cancer* 2002, 2, 289-300).

[005]O Met funciona na metástase de tumores e tumorigênese. A expressão do Met junto com o seu ligante HGF é transformadora, tumorigênica, e metastásica (Jeffers, M. et al., *Oncogene* 1996, 13, 853-856; Michieli, P. et al., *Oncogene* 1999, 18, 5221-5231). O MET é superexpressado em uma percentagem significativa de cânceres humanos e é amplificado durante a transição entre os tumores primários e a metástase. Numerosos estudos correlacionaram a expressão de c-Met e/ou HGF/SF com o estado da progressão da doença de tipos diferentes de câncer (incluindo cânceres de pulmão, cólon, mama, próstata, fígado, pâncreas, cérebro, rim, ovários, estômago, pele e osso). Além disso, mostrou-se que a superexpressão de c-Met ou HGF está em correlação com prognósticos pobres e o surgimento da doença em diversos importantes cânceres humanos incluindo os de pulmão, fígado, gástrico, e mama. O c-Met também foi diretamente implicado em cânceres sem um regime de tratamento bem sucedido, tais como o câncer pancreático, o glioma, e o carcinoma hepatocelular.

[006]Os mutantes do Met que expõem atividade de quinase melhorada foram identificados tanto em formas hereditárias como em formas esporádicas do carcinoma renal papilar (Schmidt, L. et al., *Nat. Gineto.* 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1997, 94, 11445-11500). Mostrou-se que o HGF/Met inibe a

anoikis, morte da célula programada (apoptose) induzida pelo seu desligamento tecido matriz, em células de carcinoma de célula escamosa de pescoço e cabeça. A resistência à anoikis ou a sobrevivência independente do ancoradouro são uma marca da transformação oncogênica das células epiteliais (Zeng, Q. et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 25203 - 25208).

[007]A expressão aumentada de Met/HGF é vista em muitos tumores metastáticos incluindo do cólon (Fazekas, K. et al., *Clin. Exp. Metastasis* 2000, 18, 639-649), da mama (Elliott, B. E. et al., 2002, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80, 91-102), da próstata (Knudsen, B. S. et al., *Urology* 2002, 60, 1113-1117), do pulmão (Siegfried, J. M. et al., *Ann. Thorac. Surg.* 1998, 66, 1915-1918), e gástrico (Amemiya, H. et al., *Oncology* 2002, 63, 286-296). A sinalização de HGF-Met também foi associada com o risco aumentado da aterosclerose (Yamamoto, Y. et al., *J. Hypertens.* 2001, 19, 1975-1979; Morishita, R. et al., *Endocr. J.* 2002, 49, 273-284) e a fibrose aumentada do pulmão (Crestani, B. et al., *Lab. Invest.* 2002, 82, 1015-1022).

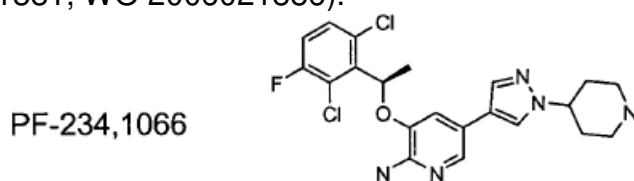
[008]A quinase do linfoma anaplásico (ALK) pertence ao receptor da quinase de tirosina (RTK) da superfamília de proteínas quinases. A expressão da ALK em tecidos humanos adultos normais está restringida a células endoteliais, periócitos e raras células neurais. Proteínas de fusão da ALK constitutivamente ativas, oncogênicas, são expressadas no linfoma anaplásico de célula grande (ALCL) e tumores inflamatórios de miofibroblastos (IMT) devido a t2; ou deslocamentos cromossômicos. A ALK também foi recentemente implicada como um oncogene em uma pequena fração de cânceres de célula não pequena do pulmão e em neuroblastomas (Choi e al, *Cancer Res* 2008; 68: (13); Webb e al, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 9 (3), 331-356, 2009).

[009]Os linfomas anaplásicos de célula grande (ALCLs) são um subtipo de primeira qualidade da família de linfomas não de Hodgkin com distinta morfologia, imunofenótipo, e prognose. Os ALCLs são postulados como resultantes de células T

e, em casos raros, também pode expor um fenótipo de célula B. Além disso, há 40 % de casos para os quais a célula de origem permanece desconhecida e isto é classificado como "nulo". Primeiramente descrita como uma entidade histológica por Stein et al., baseado na expressão do CD30 (Ki-1), a ALCL apresenta-se como doença sistêmica afligindo a pele, os ossos, os tecidos moles, e outros órgãos, com ou sem o envolvimento dos nodos linfáticos. A ALCL pode ser subdividida em pelo menos dois subtipos, caracterizados pela presença ou pela ausência de rearranjos cromossômicos entre o sítio genético da quinase do linfoma anaplásico (ALK) e vários parceiros de fusão, tal como a nucleofosmina (NPM). Aproximadamente de 50 a 60 % dos casos de ALCL associam-se com o deslocamento cromossômico t(2;5)(p23;q35), que gera um gene híbrido consistindo do domínio intracelular do receptor da quinase de tirosina ALK justaposto com NPM. A proteína de fusão resultante, NPM-ALK tem a atividade constitutiva da quinase de tirosina e foi mostrada por transformar vários tipos de células hematopoiéticas *in vitro* e formação de suporte de tumor *in vivo*. Outros parceiros de fusão da ALK menos frequentes, por exemplo, tropomiosina-3 e clatrina de cadeia pesada, também foram identificados em ALCL bem como no linfoma de grande célula difusa CD30-negativo. Apesar das diferenças sutis na sinalização e algumas funções biológicas, todas as fusões parecem estar transformando em fibroblastos e células hematopoiéticas. A proteína de fusão da ALK também foi descoberta em uma forma rara do tumor maligno denominado de tumor miofibroblástico inflamatório. A análise extensiva do potencial leucemogênico de NPM-ALK em modelos de animais corroborou também com a importância de NPM-ALK e outros rearranjos da ALK no desenvolvimento da ALCL positivo para ALK e outras doenças.

[0010]As 2-amino-piridinas, tal como a PF-2341066, foram relatadas como inibidores potentes do receptor da quinase de tirosina de HGF (c-Met) e ALK (J. G. Christensen, et al. *Abstract* LB-271, Congresso de 2006 da AACR; H. Y. Zou et al.

*Cancer Res* 2007; 67: 4408; nas divulgações das patentes: WO 2004076412, WO 2006021881, WO 2006021886).

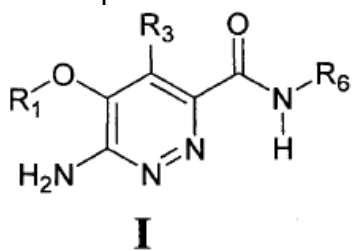


[0011] Como ainda não foi encontrada nenhuma necessidade nas opções de tratamento de doenças mediado pela quinase, é desejável criar novas e alternativas aproximações que abordem o tratamento e a prevenção de doenças, distúrbios ou sintomas da mesma.

#### Sumário da Invenção

[0012] A presente invenção refere-se a compostos derivados da piridazina, composições compreendendo os compostos, e métodos para usar os compostos e as composições dos compostos. Os compostos e as composições compreendendo os mesmos são úteis para tratar ou prevenir as doenças ou os sintomas de doenças, incluindo aqueles mediados por, ou associados, com a atividade de modulação da proteína quinase.

[0013] A presente invenção resolve os problemas apresentados acima fornecendo um composto isolado da Fórmula I:



ou um sal do mesmo; ou um pró-fármaco, ou sal de um pró-fármaco do mesmo; ou um hidrato, solvente, ou polimorfos do mesmo; em que:

R<sub>1</sub> é arilalquil ou heteroarilalquil, cada um opcionalmente substituído por 1 a 4 Z<sup>1</sup> independentes;

R<sub>3</sub> é hidrogênio, hidroxila, alcóxi, ou alquilamino;

R<sub>6</sub> é aril opcionalmente substituído ou heteroaril, heterociclíil saturado ou in-

saturado, em que  $R_6$  é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos, independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, heterociclil, alcóxi, hidroxialquil,  $-C(O)NR_7R_8$ , e  $Z^1$ ; em que cada um pode ser também opcionalmente substituído;

$R_7$  e  $R_8$  são cada um independentemente selecionados a partir de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril, heterociclil, heteroaril, ou  $R_7$  e  $R_8$  em conjunto com nitrogênio formam um heterociclil ou heteroaril;

cada  $Z^1$  sendo halogêneo, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{15}$ ,  $SR^{15}$ ,  $S(O)_2OR^{15}$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $C_1$ - $C_2$ -perfluoroalquil,  $C_1$ - $C_2$ -perfluoroalcóxi, 1,2-metilenodioxo,  $C(O)OR^{15}$ ,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $OC(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ ,  $S(O)_2NR^{15}R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $C(O)R^{17}$ ,  $NR^{15}C(O)R^{17}$ ,  $S(O)R^{17}$ ,  $S(O)_2R^{17}$ ,  $R^{16}$ , oxo,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nOR^{15}$ ,  $(CH_2)_nC(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}S(O)_2R^{17}$ , onde  $n$  varia independentemente de 0 a 6 inclusive;

cada  $R^{15}$  é independentemente hidrogênio, alquil- $C_1$ - $C_4$  ou cicloalquil- $C_3$ - $C_6$ ;

cada  $R^{16}$  é independentemente hidrogênio, alquenil, alquinil, cicloalquil- $C_3$ - $C_6$ , aril, heterociclil, heteroaril, alquil- $C_1$ - $C_4$  ou alquil- $C_1$ - $C_4$  substituído com cicloalquil- $C_3$ - $C_6$ , aril, heterociclil ou heteroaril;

[0014] Cada  $R^{17}$  é independentemente cicloalquil- $C_3$ - $C_6$ , aril, heterociclil, heteroaril, alquil- $C_1$ - $C_4$  ou alquil- $C_1$ - $C_4$  substituído com cicloalquil- $C_3$ - $C_6$ , aril, heterociclil ou heteroaril.

[0015] Os compostos da presente invenção e as composições compreendendo os mesmos são úteis para tratar ou diminuir a gravidade de doenças e distúrbios modulados pela proteína quinase, ou sintomas dos mesmos, isto é, distúrbios efetivamente tratados por inibidores de proteínas quinases, por exemplo, c-Met, ron, ALK e a sua proteína de fusão, tal como EML4-ALK e NPM-ALK.

[0016] Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para tratar uma doença ou sintoma de doença em um paciente que esteja necessitando do mesmo incluindo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto

de qualquer fórmula aqui, ou sal farmacêutico, solvente ou hidrato do mesmo (ou composição do mesmo). Sintoma de doença ou doença pode ser algum daqueles modulado por uma proteína quinase (por exemplo, c-Met, ron, ALK e a sua proteína de fusão, tal como EML4-ALK e NPM-ALK). A doença ou o sintoma de doença pode ser, por exemplo, câncer ou doença ou distúrbio de proliferação (por exemplo, incluindo aqueles delineados aqui).

#### Descrição Detalhada de Invenção.

#### Definições.

[0017]Os termos "melhorar" e "tratar" estão usados de modo trocável e ambos significam diminuir, suprimir, atenuar, minimizar, deter, ou estabilizar o desenvolvimento ou a progressão de uma doença (por exemplo, uma doença ou distúrbio delineado aqui).

[0018]Por "doença" deseja-se significar qualquer condição ou distúrbio que danifique ou interfira na função normal de uma célula, tecido, ou órgão.

[0019]Por "marcador" deseja-se significar qualquer alteração que associa-se com uma doença ou distúrbio. Por exemplo, qualquer proteína ou polinucleotídeo possuindo uma alteração no nível de expressão ou atividade que associa-se com uma doença ou distúrbio.

[0020]Na presente divulgação, "compreende", "compreendendo", "contendo" e "possuindo" e assim por diante podem possuir o significado descrito na lei de Patentes dos Estados Unidos e podem significar "incluir", "incluindo" e assim por diante; "consistir essencialmente de" ou "consiste essencialmente" do mesmo modo possuem o mesmo significado descrito na lei de Patentes dos Estados Unidos e termo possui extremidade aberta, levando em conta a presença de mais do que aquilo que é declarado contanto que as características básicas ou novas do que é recitado não sejam modificadas pela presença de mais do que aquilo que é recitado, mas exclui as modalidades de técnica anterior.

[0021]O termo "composto" como usado aqui, também é destinado para incluir sais, pró-fármacos, e sais de pró-fármaco de um composto das fórmulas aqui descritas. O termo também inclui quaisquer solventes, hidratos, e polimorfos de quaisquer dos precedentes. A declaração específica do "pró-fármaco", o sal "de pró-fármaco", "solvente", "hidrato", ou "polimorfo" em certos aspectos da presente invenção descritos no presente Pedido não devem ser interpretados como uma omissão desejada destas formas em outros aspectos da presente invenção onde termo "composto" está usado sem a declaração destas outras formas.

[0022]Um sal de um composto da presente invenção é formado entre um ácido e um grupo básico do composto, tal como um grupo funcional amina, ou uma base e um grupo ácido do composto, tal como um grupo funcional carboxila. De acordo com outra modalidade preferida, o composto é um sal de adição ácida farmacologicamente aceitável.

[0023]Como usado aqui e a menos que de outra maneira seja indicado, o termo "pró-fármaco" significa um derivado de um composto que pode hidrolisar-se, oxidar-se, ou de outra maneira reagir sob condições biológicas (*in vitro* ou *in vivo*) para fornecer um composto desta invenção. Os pró-fármacos somente podem ficar ativos para tal reação sob condições biológicas, ou eles podem ter atividade nas suas formas não reagidas. Os exemplos de pró-fármacos contemplados na presente invenção incluem, mas não são limitados a, os análogos ou os derivados do composto de qualquer uma das fórmulas divulgadas aqui compreendendo partes biohidrolisáveis, tais como análogos de amidas, ésteres, carbamatos, carbonatos, e fosfato. Os pró-fármacos podem ser tipicamente preparados usando métodos bem conhecidos, tal como aqueles descritos por *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (1995) 172-178, 949-982 (editado por Manfred E. Wolff, 5ª edição); ver também Goodman e Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª edição, McGraw-Hill, Ed. Intern. 1992, "*Biotransformation of Drugs*".

[0024]Como usado aqui e a menos que de outra maneira seja indicado, termo "parte biohidrolisável" significa um grupo funcional (por exemplo, análogo de amida, éster, carbamato, carbonato, ou fosfato, que também: 1) Não destrua a atividade biológica do composto e confira aquelas propriedades vantajosas do composto *in vivo*, tais como absorção, prazo de duração da ação, ou início da ação; ou 2) seja biologicamente inativo, mas seja convertido *in vivo* em um composto biologicamente ativo.

[0025]Um sal de pró-fármaco é um composto formado entre um ácido e um grupo básico do pró-fármaco, tal como uma amina grupo funcional, ou uma base e um grupo ácido do pró-fármaco, tal como um grupo funcional carboxila. Em uma modalidade, o sal de pró-fármaco é um sal farmaceuticamente aceitável.

[0026]Os pró-fármacos particularmente favorecidos e os sais de pró-fármaco são aqueles que aumentam a biodisponibilidade do composto da presente invenção quando tal composto é administrado a um mamífero (por exemplo, permitindo que um composto oralmente administrado seja mais prontamente absorvido pelo sangue) ou que melhoram a liberação do composto de origem em um compartimento biológico (por exemplo, cérebro ou sistema nervoso central) em relação às espécies de origem. Os pró-fármacos preferidos incluem derivados onde um grupo que melhora a solubilidade aquosa ou transporte ativo através da membrana intestinal é acrescentado à estrutura das fórmulas aqui descritas. Ver, por exemplo, Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; páginas 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Suíça, 1991; páginas 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86 - 112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 editor. ; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; páginas 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal*

*Research Reviews* 1981, 1, 189-214.

[0027]O termo "farmaceuticamente aceitável", como usado aqui, refere-se a um componente, isto é, dentro dos limites do julgamento médico sólido, adequado para uso em contato com os tecidos de seres humanos e outros mamíferos sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica e assim por diante, e é proporcional a uma razão razoável de benefício/risco. Um sal "farmaceuticamente aceitável" significa qualquer sal não-tóxico que, quando da administração a um receptor, é capaz do fornecimento, diretamente ou indiretamente, de um composto ou de um pró-fármaco de um composto da presente invenção.

[0028]Os ácidos comumente empregados para formar sais farmaceuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos, tais como bissulfeto de hidrogênio, clorídrico, bromídrico, iodídrico, ácido sulfúrico e fosfórico, bem como ácidos orgânicos, tais como para-toluenossulfônico, salicílico, tratárico, bitartárico, ascórbico, maléico, besílico, fumárico, glucônico, glucorônico, fórmico, glutâmico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, láctico, oxálico, para-bromofenilssulfônico, carbônico, succínico, cítrico, benzóico e ácido acético, e relacionaram ácidos inorgânicos e orgânicos. Tais sais farmaceuticamente aceitáveis assim incluem sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfeto, bissulfito, fosfato, monobifosfato, dibifosfato, metanofosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, 1,4-butinodioato, 1,6-hexinodioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metóxi benzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenossulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\beta$ - hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartarato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato e assim por diante sais. Os sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis preferidos incluem aqueles formados com ácidos minerais, tais como ácido clorídrico

e ácido bromídrico, e especialmente aqueles formado com ácidos orgânicos, tais como ácido maléico.

[0029]As bases adequadas para formar sais farmaceuticamente aceitáveis com grupos funcionais ácidos de pró-fármacos da presente invenção incluem, mas não são limitados a, hidróxido de metais alcalinos, tal como sódio, potássio, e lítio; hidróxido de metal alcalino terroso, tal como cálcio e magnésio; hidróxido de outros metais, tal como alumínio e zinco; amônia, e aminas orgânicas, tal como não substituídas ou substituídas por hidróxi, mono-, di- ou tri-alquilaminas; dicicloexilamina; tributil amina; piridina; N-metil, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono - bis - ou tris-(2-aminas de alquil inferiores pelo hidróxi), tal como mono - bis - ou tris-(2-hidroxietil) amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, ou tris-(hidroximetil) metilamina, N,N-alquil-inferior - N-(hidróxi alquil inferior) - aminas, tais como N, N-dimetil-N (2-hidroxietil) amina, ou tri-(2-hidroxietil) amina; N-metil-D-glucamina; e aminoácidos, tais como arginina, lisina, e assim por diante.

[0030]Como usado aqui, termo "hidrato" significa um composto que também inclui uma quantidade estequiométrica ou não-estequiométrica de água ligada por forças intermoleculares não-covalentes.

[0031]Como usado aqui, termo "solvente" significa um composto que também inclui uma quantidade estequiométrica ou não-estequiométrica do solvente, tal como água, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, ou parecido, ligado por forças intermoleculares não-covalentes.

[0032]Como usado aqui, termo "polimorfo" significa formas cristalinas sólidas de um composto, ou complexo do mesmo, que podem ser caracterizadas por meios físicos tal como, por exemplo, modelos de difração de raios-X sobre pó ou espectroscopia por infravermelho. Os polimorfos diferentes do mesmo composto podem expor propriedades físicas, químicas e/ou espectroscópicas diferentes. As propriedades físicas diferentes incluem, mas não são limitadas à estabilidade (por exemplo,

ao calor, luz e umidade), compressibilidade e densidade (importante na formulação e fabricação de produto), higroscopicidade, solubilidade, e taxas de dissolução (que podem afetar à biodisponibilidade). As diferenças na estabilidade podem resultar de modificações na reatividade química (por exemplo, oxidação diferencial, de tal modo que uma forma de dosagem descora-se mais rapidamente quando compreendida por um determinado polimorfo do que quando compreendida por outro polimorfo) ou características mecânicas (por exemplo, as pastilhas esmigalham-se no armazenamento quando um polimorfo cineticamente favorecido converte-se no polimorfo termodinamicamente mais estável) ou ambos (por exemplo, as pastilhas de um polimorfo são mais suscetíveis a romper-se devido à elevada umidade). As propriedades físicas diferentes de polimorfos podem afetar seu beneficiamento. Por exemplo, um polimorfo poderia mais provavelmente formar solventes ou poderia ser mais difícil de filtrar ou lavar livre de impurezas do que um outro devido a, por exemplo, a forma ou a distribuição de tamanho de partículas dele.

[0033]O termo "substancialmente sem outros estereoisômeros" como usado aqui significa menos de 25 % de outros estereoisômeros, preferivelmente menos de 10 % de outros estereoisômeros, mais preferivelmente menos de 5 % de outros estereoisômeros e mais preferivelmente menos de 2 % de outros estereoisômeros, ou menos de "X" % de outros estereoisômeros (em que X é um número entre 0 e 100, inclusive) estão presentes. Os métodos da obtenção ou de sintetizar diastereoisômeros são bem conhecidos na técnica e podem ser aplicados como praticável ao composto final ou a material inicial ou intermediários. Outras modalidades são aquelas em que composto é um composto isolado. O termo "enantiomericamente enriquecido de pelo menos X %" como usado aqui significa que pelo menos X % do composto estão em uma forma enantiomérica única, em que X é um número entre 0 e 100, inclusive.

[0034]O termo "composto estável", como usado aqui, refere-se ao composto

que possui a estabilidade suficiente para produzir a fabricação e que mantém a integridade do composto por período de tempo suficiente para ser útil com os objetivos detalhados aqui (por exemplo, formulação em produtos terapêuticos, intermediários para uso na produção de composto terapêutico, composto intermediário isolável ou armazenável, tratando uma doença ou condição responsiva a agentes terapêuticos).

[0035]O termo "estereoisômero" refere-se tanto a enanciômeros como a diastereoisômeros.

[0036]Como usado aqui, termo "halo" ou "halogêneo" refere-se a qualquer radical de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0037]Os termos "alq" ou "alquil" referem-se a grupos de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada de 1 a 12 átomos de carbono possuindo, preferivelmente de 1 a 8 átomos de carbono. A expressão "alquil inferior" refere-se a grupos de alquil de 1 a 4 átomos de carbono (inclusive).

[0038]O termo "arilalquil" refere-se a uma parte na qual um átomo de hidrogênio do alquil é substituído por um grupo de aril.

[0039]O termo "alquenil" refere-se a grupos de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada de 2 a 10, preferivelmente 2 a 4, átomos de carbono possuindo pelo menos uma dupla ligação. Onde um grupo de alquenil é unido a um átomo de nitrogênio, é preferido que tal grupo não seja unido diretamente através de um carbono que carrega uma dupla ligação.

[0040]O termo "alcóxi" refere-se a um radical -O-alquil. O termo "alquilenedioxi" refere-se a uma espécie divalente da estrutura -O-R-O-, no qual R representa um alquilenos.

[0041]O termo "alquinil" refere-se a grupos de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada de 2 a 10, preferivelmente 2 a 4, átomos de carbono possuindo pelo menos uma ligação tripla. Onde um grupo de alquinil é unido a um átomo de nitrogênio, é preferido que tal grupo não seja unido diretamente através de um carbono

que carrega uma ligação tripla.

[0042]O termo "alquilenos" refere-se a uma ponte de cadeia reta divalente de 1 para 5 átomos de carbono conectados por ligações simples (por exemplo,  $-(CH_2)_x-$ , em que  $x$  varia de 1 a 5), que pode ser substituído com 1 a 3 grupos de alquil inferiores.

[0043]O termo "alquilenos" refere-se a uma ponte de cadeia reta de 2 a 5 átomos de carbono possuindo uma ou duas ligações duplas que é conectado por ligações simples e pode ser substituído por 1 a 3 grupos de alquil inferiores. Os exemplos de grupos alquilenos são:  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2CH=CH-$  e  $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$ .

[0044]O termo "alquilenos" refere-se a uma ponte de cadeia reta de 2 a 5 átomos de carbono que tem uma ligação tripla no mesmo, é conectado por ligações simples, e pode ser substituído com 1 a 3 grupos alquil inferior. Os grupos de alquilenos exemplares são:  $-C\equiv C-$ ,  $-C-CH_2-C\equiv C-$ ,  $-CH(CH_3)C\equiv C-$  e  $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$ .

[0045]Os termos "cicloalquil" e "cicloalquilenos" como empregado aqui incluem grupos de hidrocarboneto cíclico saturado e parcialmente insaturado, possuindo respectivamente de 3 a 12 carbonos, preferivelmente de 3 a 8 carbonos, e mais preferivelmente de 3 a 6 carbonos.

[0046]Os termos "Ar" ou "aril" referem-se a grupos cíclicos aromáticos (por exemplo, monocíclico de 6 membros, bicíclico de 10 membros ou sistemas anulares tricíclicos de 14 membros) que contêm 6 a 14 átomos de carbono. Os grupos aril de exemplo incluem fenil, naftil, bifenil e antraceno.

[0047]O termo "heteroaril" refere-se a um anel monocíclico ou fundido (isto é, anéis que compartilham um par adjacente de átomos) grupo de 5 a 12 átomos no anel que contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos anulares selecionados de N, O, ou S, os átomos no anel restantes são C, e, além disso, possuindo um sistema de

elétrons pi completamente conjugados, em 0, 1, 2, 3, ou 4 átomos de cada anel podendo ser substituído por um substituinte.. Os exemplos, sem restrição, de grupos heteroaril são pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, isoquinolina, purina e carbazol.

[0048]Os termos "heterociclo", "heterocíclico" ou "heterociclo" refere-se a grupos cíclicos totalmente saturados ou parcialmente insaturados, por exemplo, monocíclico de 3 a 7 membros, bicíclico de 7 a 12 membros, ou sistemas anulares de tricíclicos de 10 a 15 membros, que têm pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel, em que 0, 1, 2 ou 3 átomos de cada anel podem ser substituídos por um substituinte. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados de átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio e/ou átomos de enxofre, onde nitrogênio e os heteroátomos de enxofre podem ser opcionalmente oxidados e os heteroátomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. O grupo heterocíclico pode ser ligado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do sistema anular ou anular. O termo "heterociclil" refere-se a grupos cíclicos totalmente saturados ou parcialmente insaturados, por exemplo, monocíclico de 3 a 7 membros, bicíclico de 7 a 12 membros, ou sistemas anulares de tricíclicos de 10 a 15 membros, que têm pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel, em que 0, 1, 2 ou 3 átomos de cada anel podem ser substituído por um substituinte. Cada anel do grupo de heterociclil contendo um heteroátomo pode ter 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados de átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio e/ou átomos de enxofre, onde nitrogênio e os heteroátomos de enxofre podem ser opcionalmente oxidados e os heteroátomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. O grupo de heterociclil pode ser ligado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do sistema anular ou anular.

[0049]O termo "substituinte" refere-se a um grupo "substituído" em qualquer grupo funcional delineado aqui, por exemplo, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, ci-

cicloalquenil, aril, heterociclil, ou grupo de heteroaril em qualquer átomo daquele grupo. Os substituintes adequados incluem, sem restrição halogênio, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-perfluoroalquil, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-perfluoroalcóxi, 1,2-metilenodioxí, C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, S(O)R<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, R<sup>16</sup>, oxo, C(O)R<sup>16</sup>, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>15</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, onde n é independentemente de 0 a 6 inclusive. Cada R<sup>15</sup> é independentemente hidrogênio, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Cada R<sup>16</sup> é independentemente hidrogênio, alquenil, alquinil, cicloalquil de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, aril, heterociclil, heteroaril, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> substituído com cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, aril, heterociclil ou heteroaril. Cada R<sup>17</sup> é independentemente cicloalquil de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, aril, heterociclil, heteroaril, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> substituído com cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, aril, heterociclil ou heteroaril. Cada cicloalquilC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, aril, heterociclil, heteroaril e alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> em cada R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> e R<sup>17</sup> podem ser opcionalmente substituídos com halogênio, CN, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, alcóxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilaminoC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, dialquilaminoC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, perfluoroalquilC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>perfluoroalcóxi, ou 1,2-metilenodioxí.

[0050]O termo "oxo" refere-se a um átomo de oxigênio, que forma um carbonil quando ligado ao carbono, um N-óxido quando ligado a nitrogênio, e um sulfóxido ou sulfona quando ligado ao enxofre.

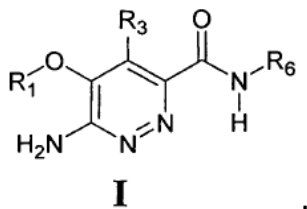
[0051]O termo "acil" refere-se a um alquilbarbonil, cicloalquilcarbonil, arilcarbonil, heterociclocarbonil, ou substituinte de heteroarilcarbonil, algum de que pode ser também substituído por substituintes.

[0052]A declaração de uma listagem de grupos químicos em qualquer definição de uma variável aqui inclui definições daquela variável como qualquer grupo único ou a combinação de grupos listados. A declaração de uma modalidade de uma variável aqui inclui aquela modalidade como qualquer modalidade única ou em combinação com qualquer outra modalidade ou porções do mesmo.

[0053] Os compostos da presente invenção podem conter um ou vários centros assimétricos e assim ocorrer como racematos e misturas racêmicas, enantiômeros únicos, diastereoisômeros individuais e misturas diastereoisoméricas. Todas tais formas isoméricas deste composto estão expressamente incluídas no presente invenção. O composto da presente invenção também pode ser representado em múltiplas formas tautoméricas, em tais exemplos, a presente invenção expressamente inclui todas as formas tautoméricas do composto descrito aqui. Todas tais formas isoméricas de tal composto estão expressamente incluídas no presente invenção. Todas as formas cristalinas do composto descrito aqui estão expressamente incluídas no presente invenção.

#### Composto da Invenção.

[0054] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto da Fórmula:



ou um sal do mesmo; ou um pró-fármaco, ou sal de um pró-fármaco do mesmo; ou um hidrato, solvente, ou polimorfos do mesmo; em que:

R<sub>1</sub> é arilalquil ou heteroarilalquil, cada um opcionalmente substituído por 1 a 4 Z<sup>1</sup> independentes;

R<sub>3</sub> é hidrogênio, hidroxila, alcóxi, ou alquilamino;

R<sub>6</sub> é aril opcionalmente substituído ou heteroaril, heterociclil saturado ou insaturado, em que R<sub>6</sub> é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos, independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, heterociclil, alcóxi, hidroxialquil, -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, e Z<sup>1</sup>; em que cada um pode ser também opcionalmente substituído;

R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são cada um independentemente selecionados a partir de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril, heterociclil, heteroaril, ou R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> em conjunto com

nitrogênio formam um heterociclil ou heteroaril;

cada  $Z^1$  sendo halogêneo,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{15}$ ,  $SR^{15}$ ,  $S(O)_2OR^{15}$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $C_1$ - $C_2$ -perfluoroalquil,  $C_1$ - $C_2$ -perfluoroalcóxi, 1,2-metilenodioxí,  $C(O)OR^{15}$ ,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $OC(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ ,  $S(O)_2NR^{15}R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $C(O)R^{17}$ ,  $NR^{15}C(O)R^{17}$ ,  $S(O)R^{17}$ ,  $S(O)_2R^{17}$ ,  $R^{16}$ , oxo,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nOR^{15}$ ,  $(CH_2)_nC(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}S(O)_2R^{17}$ , onde  $n$  varia independentemente de 0 a 6 inclusive;

cada  $R^{15}$  é independentemente hidrogênio, alquil $C_1$ - $C_4$  ou cicloalquil $C_3$ - $C_6$ ;

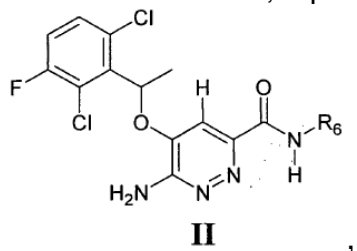
cada  $R^{16}$  é independentemente hidrogênio, alquenil, alquinil, cicloalquil $C_3$ - $C_6$ , aril, heterociclil, heteroaril, alquil $C_1$ - $C_4$  ou alquil $C_1$ - $C_4$  substituído com cicloalquil $C_3$ - $C_6$ , aril, heterociclil ou heteroaril;

[0055] Cada  $R^{17}$  é independentemente cicloalquil $C_3$ - $C_6$ , aril, heterociclil, heteroaril, alquil $C_1$ - $C_4$  ou alquil $C_1$ - $C_4$  substituído com cicloalquil $C_3$ - $C_6$ , aril, heterociclil ou heteroaril.

[0056] Em uma modalidade adicional,  $R_6$  é aril substituído, em que  $R_6$  é substituído por  $-C(O)NR_7R_8$ . Em outra modalidade adicional,  $R_6$  é heteroaril substituído, em que  $R_6$  é substituído por  $-C(O)NR_7R_8$ .

[0057] Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto em que  $R_1$  é arilalquil opcionalmente substituído por 1-4  $Z^1$  independentes.

[0058] Em uma modalidade adicional, cada  $Z^1$  é independentemente halogêneo. Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto em que  $R_3$  é H. Em certas modalidades, a presente invenção fornece um composto da fórmula II:



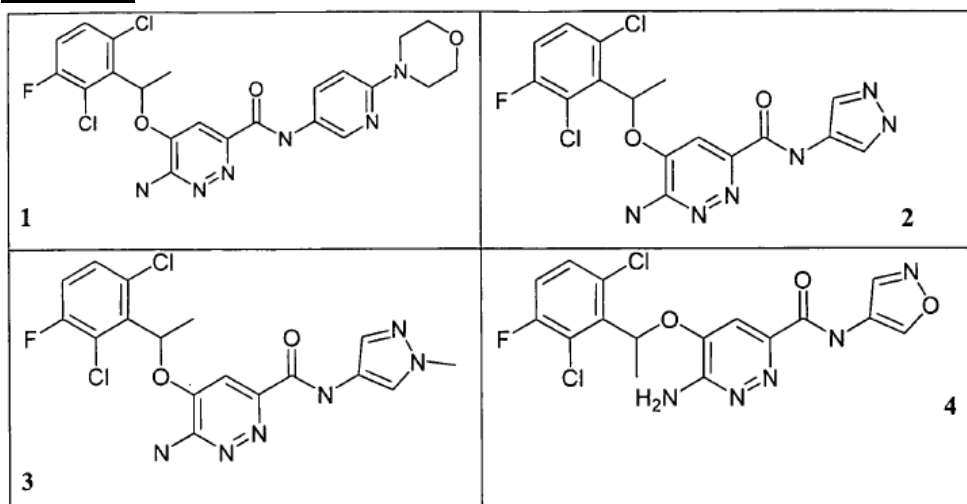
ou um sal do mesmo; ou um pró-fármaco, ou sal de um pró-fármaco do mesmo; ou um hidrato, solvente, ou polimorfo do mesmo; em que:

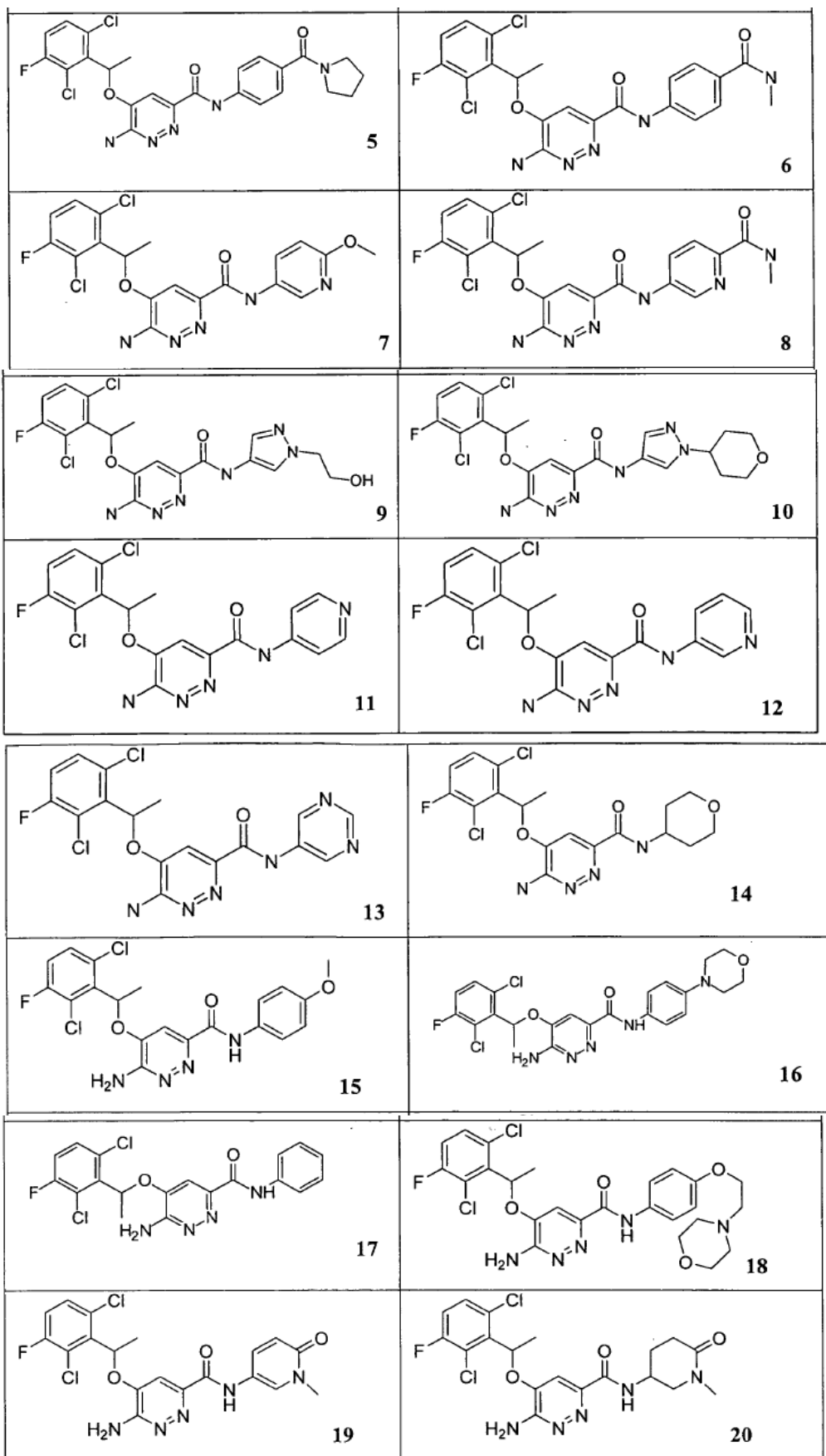
R<sub>6</sub> é aril opcionalmente substituído ou heteroaril, heterociclil saturado ou insaturado, em que R<sub>6</sub> é opcionalmente substituído por alquil, cicloalquil, heterociclil, alcóxi, hidroxialquil, ou -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; e

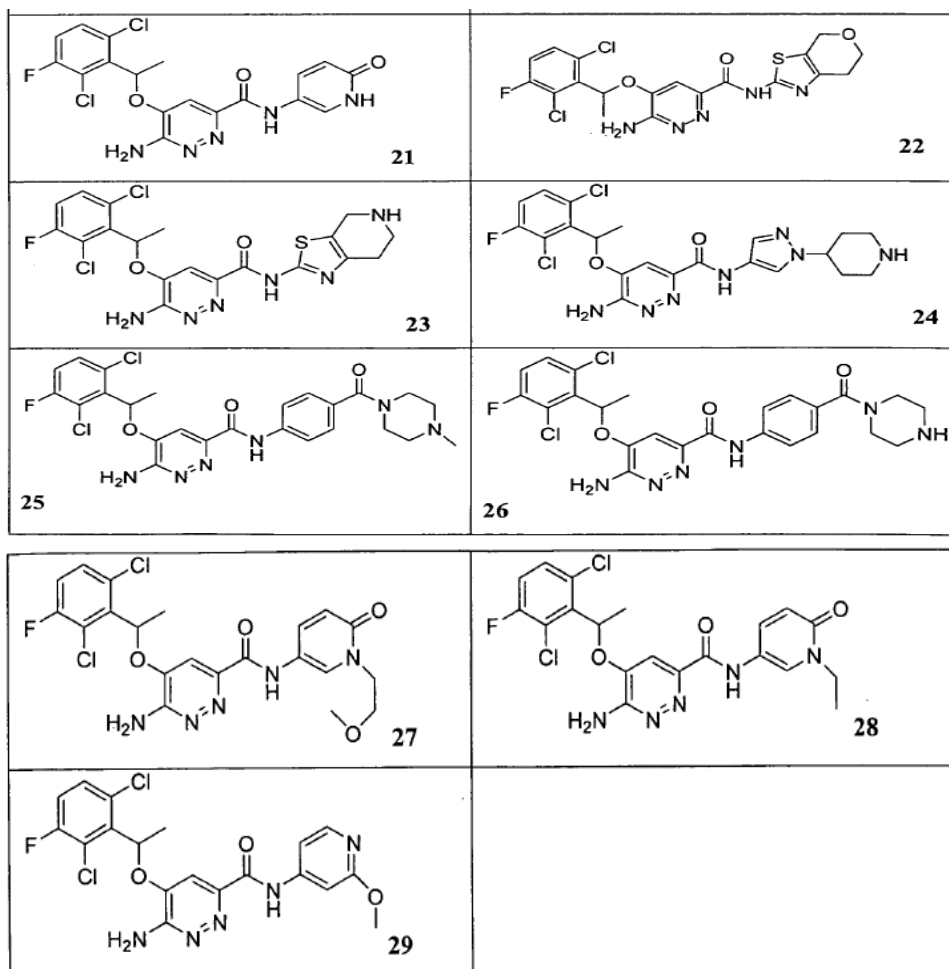
R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são cada um independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril, heterociclil, heteroaril, ou R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> em conjunto com nitrogênio formam um heterociclil ou heteroaril.

[0059] Os compostos representativos da presente invenção são representados na Tabela 1. Nestes exemplos a estereoquímica nos átomos de carbono quirais é independentemente RS, R, ou S. As estruturas representadas aqui, incluindo as estruturas da Tabela 1, podem conter certo-NH-, -NH<sub>2</sub> (amina) e -OH (hidroxila) grupos onde átomo (s) de hidrogênio correspondente não aparece explicitamente; contudo eles devem ser lidos como-NH-, -NH<sub>2</sub> ou -OH conforme for. Em certas estruturas, uma ligação em forma de traço é desenhada e deseja-se significar a representação de um grupo metil.

Tabela 1.







[0060]O composto representativo da presente invenção é listado abaixo:

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-6-morfolinil-4-piridinil-3-carboxamida (1);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-pirazolil-4-carboxamida (2);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(1 metil pirazolil-4) carboxamida (3);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-isoxazolil-4-carboxamida (4);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[4-(pirrolidinilcarbonil) fenil] carboxamida (5);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[4-(N-

metilcarbamoil) fenil] carboxamida (6);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(6-metóxi (3-piridil)) carboxamida (7);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[6-(N-metilcarbamoil) (3-piridil)] carboxamida (8);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[1-(2-hidroxietil) pirazolil-4] carboxamida (9);

N-(1-(2H-3,4,5,6-tetra-hidropiranil-4) pirazolil-4) {6-amino-5-[(2,6-dicloro 3-fluorofenil -) etóxi] piridazinil-3} carboxamida (10);

6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etóxi)-piridazinil-3-N-(piridinil-4) - carboxamida (11);

6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etóxi) - piridazinil-3-N-(piridinil-3) - carboxamida (12);

6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etóxi)-piridazinil-3-N-(pirimidinil-5) - carboxamida (13);

ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil) - etóxi]-piridazina-3-carboxílico (tetra-hidro-piranil-4) - amida (14);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(4-metóxfenil) carboxamida (15);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(4-morpholinil-4-fenil) carboxamida (16);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-benzamida (17);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[4-(2-morfolinil-4 etóxi) fenil] carboxamida (18);

6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridinil-3)) carboxamida (19);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(1-metil-6-oxo (3-piperidil)) carboxamida (20);

6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(6-oxo-1,6-di-hidropiridinil-3)) carboxamida (21);

6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(6,7-di-hidro-4H-pirano [4,3H] 1,3-tiazolil-2) carboxamida (22);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(4,5,6,7-tetra-hidro-1,3-tiazol [5,4-c] piridinil-2) carboxamida (23);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(1 - (4-piperidil) pirazolil-4) carboxamida (24);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-{4-[(4-metilpiperazinil) carbonil] fenil} carboxamida (25);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[4-(piperazinilcarbonil) fenil] carboxamida (26);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[1-(2-metóxietyl)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridinil-3)] carboxamida (27);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(1-etil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridinil-3)) carboxamida (28); e

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(2-metóxi (4-piridil)) carboxamida (29).

[0061]A síntese dos compostos das fórmulas aqui listadas pode ser prontamente realizada por químicos da área de síntese com habilidades comuns. Os procedimentos relevantes e os intermediários são divulgados, por exemplo, aqui. Cada uma das patentes, solicitações de patente, e publicações, seja em jornais tradicionais ou disponíveis somente através da Internet, mencionadas aqui, são incorporadas em suas totalidades pela referência. Outras aproximações de síntese dos compostos das fórmulas aqui listadas podem ser prontamente adaptadas das referências

aqui citadas. As variações destes procedimentos e a sua otimização são dentro da habilidade do profissional comum.

[0062]As aproximações específicas e os compostos mostrados acima não são destinados a serem limitantes. As estruturas químicas nos esquemas aqui representam variáveis que são aqui definidas proporcionalmente com definições de grupos químicos (partes, átomos, etc.) na posição correspondente das fórmulas dos compostos aqui listados, se identificados pelo mesmo nome da variável (por exemplo,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R$ ,  $R'$ ,  $X$ , etc.) ou não. A conveniência de um grupo químico em uma estrutura composta para uso na síntese de outra estrutura de um composto está dentro do conhecimento de um técnico normalmente versado na técnica. Os métodos adicionais para sintetizar os compostos das fórmulas aqui listadas e os seus precursores sintéticos, incluindo aqueles dentro de vias não explicitamente mostradas em esquemas aqui, são dentro dos meios de químicos de normalmente versado na técnica. Os métodos para otimizar condições de reação, se necessário minimizando subprodutos competidores, são conhecidos na técnica. Os métodos descritos aqui também podem incluir adicionalmente etapas, antes ou após etapas descritas especificamente aqui, para acrescentar ou retirar grupos de proteção adequados para produzir enfim a síntese do composto aqui. Além disso, várias etapas sintéticas podem ser executadas em uma seqüência ou ordem alternativa para produzir o composto desejado. As transformações de síntese química e as metodologias de grupos protetores (proteção e desproteção) úteis e aplicáveis na síntese de compostos são conhecidas na técnica e incluem, por exemplo, aquelas descritas em R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Publicação VCH (1989); T. W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser e M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); e L. Paquette, editor, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) e edições subsequentes

do mesmo.

[0063]Os métodos delineados aqui contemplam a conversão de um composto de uma fórmula ao composto de outra fórmula. O processo da conversão refere-se a uma ou várias transformações químicas, que podem ser executados *in situ*, ou com isolamento do composto intermediário. As transformações podem incluir a reação do composto inicial ou intermediários com reagentes adicionais usando técnicas e protocolos conhecidos na técnica, incluindo aqueles nas referências citadas aqui. Intermediários podem ser usados com ou sem purificação (por exemplo, filtração, destilação, sublimação, cristalização, trituração, extração de fase sólida e cromatografia).

[0064]As combinações de substituintes e variáveis visionadas pela presente invenção são somente aquelas que resultam na formação do composto estável.

[0065]A presente invenção também fornece composições compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de quaisquer das fórmulas aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvente, hidrato, polimorfo ou pró-fármaco, se aplicável, do dito composto; e um veículo aceitável. Preferivelmente, uma composição da presente invenção é formulada para uso farmacêutico ("uma composição farmacêutica"), em que o transportador é um carregador farmaceuticamente aceitável. O transportador deve ser "aceitável" no tocante a ser compatível com outros ingredientes da formulação e, em caso de um transportador farmaceuticamente aceitável, não deletérico ao receptor do mesmo em quantidades tipicamente usadas em medicamentos.

[0066]As transportadoras farmaceuticamente aceitáveis, os adjuvantes e os transportes que podem ser usados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, mas não são limitados a, trocadores de íon, alumina, alumínio estearato, lecitina, proteína de soro, tal como albumina de soro humano, substâncias tampão, tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de

glicerídios parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, fosfato de hidrogênio dissódico, fosfato de hidrogênio de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, pirrolidona de polivinil, substâncias baseadas na celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímero em bloco polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã.

[0067]As composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas adequadas para uso na administração oral, retal, nasal, tópico (incluindo bucal e sublingual), vaginal ou parenteral (incluindo subcutâneo, intramuscular, intravenoso e intradérmico). Em certas modalidades, composto das fórmulas aqui listadas é transdermicamente administrado (por exemplo, usando um tecido de transdérmico). Outras formulações podem ser adequadamente apresentadas em forma de dosagem de unidade, por exemplo, pastilhas e cápsulas de liberação retardada, e em lipossomas, e podem ser preparadas por qualquer método bem conhecido na técnica farmacêutica. Ver, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Filadélfia, Pensilvânia (17ª edição 1985).

[0068]Tais métodos preparativos incluem a etapa de associar com a molécula a ser administrada, todos os componentes como o transportador que constitui um ou vários ingredientes acessórios. Em geral, as composições são preparadas fazendo a associação uniformemente e intimamente os ingredientes ativos com transportadoras líquidas, lipossomas ou finamente dividiram carregadores sérios ou ambos, e logo se necessário formando produto.

[0069]Em certas modalidades preferidas, composto é administrado oralmente. As composições da presente invenção adequado para a administração oral podem se apresentar como unidades separadas, tais como cápsulas, pacotinhos ou pastilhas cada um contendo uma quantidade pré-determinada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido

aquoso ou um líquido não-aquoso; ou como uma emulsão líquida óleo em água ou uma emulsão líquida água em óleo, ou empacotado em lipossomas e como uma quantidade maciça, etc. As cápsulas de gelatina mole podem ser úteis para conter tal suspensão, que pode aumentar vantajosamente a taxa da absorção composta.

[0070]Uma pastilha pode ser feita por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou vários ingredientes acessórios. Pastilhas comprimidas podem ser preparadas comprimindo em uma máquina adequada o ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre, tais como um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um ligante, lubrificante, diluente inerte, agente preservativo, superficial e ativo ou dispersante. As pastilhas moldadas podem ser feitas moldando em uma máquina adequada uma mistura do composto em pó umedecida com um diluente líquido inerte. As pastilhas opcionalmente podem ser cobertas ou marcadas e podem ser formuladas para fornecer a liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo contido na mesma. Métodos para formular tais composições de liberação lentas ou liberação de ingredientes ativos farmacologicamente controlados, tal como aqueles aqui mostrados e outros compostos conhecidos na técnica, são conhecidos na técnica e descritos em várias Patentes emitidas nos Estados Unidos, algumas das quais incluem, mas não são limitadas a, patentes dos Estados Unidos Números 4.369.172 e 4.842.866, e as referências citadas nas mesmas. Os revestimentos podem ser usados para a liberação do composto no intestino (ver, por exemplo, patentes dos Estados Unidos Números 6.638.534, 5.217.720, e 6.569.457, 6.461.631, 6.528.080, 6.800.663, e as referências citadas nas mesmas). Uma formulação útil do composto da presente invenção é a forma de pílulas entéricas das quais a camada entérica compreende succinato de acetato de hidróxi propil metil celulose.

[0071]No caso de pastilhas para uso oral, os transportadores que são comumente usados incluem amido de milho e a lactose. Os agentes lubrificantes, tais como magnésio estearato, também são tipicamente acrescentados. Para a adminis-

tração oral em uma forma de cápsula, os diluentes úteis incluem a lactose e amido de milho seco. Quando a suspensão aquosa é administrada oralmente, ingrediente ativo é combinado com emulsionantes e agentes de suspensão. Se desejado, certo adoçamento e/ou aroma e/ou a agentes de coloração podem ser acrescentados.

[0072]As composições adequadas para a administração tópica incluem lo-sangos compreendendo os ingredientes em uma base com sabor, normalmente sacarose e acácia ou goma adragante; e pastilhas compreendendo ingrediente ativo em uma base inerte, tais como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia.

[0073]As composições adequadas para a administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não-aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que são de formulação isotônica com o sangue do recipiente desejado; e a suspensão estéril aquosa e não-aquosa que pode incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em dose da unidade ou reservatórios de múltiplas-doses, por exemplo, ampolas e frascos selados, e podem ser guardados na condição seca (liofilizada) necessitando somente da adição do transportador líquido estéril, por exemplo água de injeção, imediatamente antes do uso. As soluções de injeção extemporâneas e a suspensão podem ser preparadas de pó estéril, grânulos e pastilhas.

[0074]Tais soluções de injeção podem estar na forma, por exemplo, de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada segundo técnicas conhecidas no dispersante adequado de arte que usa ou agentes de umectante (tal como, por exemplo, *Tween 80*) e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução injetável estéril ou suspensão em um diluente parenteralmente aceitável não-tóxico ou solvente, por exemplo, como uma solução no 1,3-butanodiol. Entre os transportes aceitáveis e solventes que podem ser empregados são manitol, água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônico, em adição, os óleos estéreis, fixos são convencionalmen-

te empregados como meio de suspensão ou um solvente. Com esta finalidade, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo sintético mono - ou diglicerídios. Os ácidos graxos, tais como ácido de oléico e os seus derivados de glicerídio são úteis na preparação de injetáveis, como são óleos farmaceuticamente aceitáveis naturais, tais como óleo de azeitona ou óleo de castor, especialmente nas suas versões de polioxietilado. Estas soluções de óleo ou a suspensão também podem conter um diluente de álcool de cadeia longa ou dispersante. As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas na forma de supositórios da administração retal. Estas composições podem estar preparadas misturando um composto da presente invenção com um excipiente não-irritante adequado que é sólido em temperatura ambiente mas líquido na temperatura retal e por isso se fundirá no reto para lançar os componentes ativos. Tais materiais incluem, mas não são limitados a, manteiga de cacau, cera e polietileno glicol. As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por aerossol nasal ou inalação. Tais composições estão preparadas segundo técnicas bem conhecidas na técnica da formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções salinas, empregando álcool de benzil ou outros preservativos adequados, promotores absorventes para melhorar biodisponibilidade, fluorocarbonos, e/ou outro solubilizante ou agentes dispersantes conhecidos na técnica.

[0075]A administração tópica das composições farmacêuticas da presente invenção é especialmente útil quando tratamento desejado implica áreas ou órgãos prontamente acessíveis pela aplicação tópica. Para a aplicação atualmente à pele, a composição farmacêutica deve ser formulada com um unguento adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um veículo. Os veículos da administração tópica do composto da presente invenção incluem, mas não são limitadas a, óleo mineral, petróleo líquido, petróleo branco, propileno glicol, composto de polioxipropileno de polioxitileno, emulsionando cera e água. Alternativamente, a

composição farmacêutica pode ser formulada com uma loção adequada ou nata contendo composto ativo suspenso ou dissolvido em um veículo. Os veículos adequados incluem, mas não são limitados a, óleo mineral, sorbitano monoestearato, polisorbato 60, cera de ésteres cetílica, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool de benzil e água. As composições farmacêuticas da presente invenção também podem ser atualmente aplicadas ao trato intestinal inferior pela formulação de supositório retal ou em uma formulação adequada de enema. Os adesivos transdérmicos topicamente e a administração por iontoforese também estão incluídos nesta invenção. Os derivados particularmente favorecidos e os pró-fármacos são aqueles que aumentam a biodisponibilidade do composto da presente invenção quando tal composto é administrado a um mamífero (por exemplo, permitindo um composto oralmente administrado a ser mais prontamente absorvido no sangue) ou que melhoram a liberação do composto parental a um compartimento biológico (por exemplo, cérebro ou sistema nervoso central) em relação às espécies progenitoras. Os pró-fármacos preferidos incluem derivados onde um grupo que melhora a solubilidade aquosa ou transporte ativo através da membrana intestinal é acrescentado à estrutura de fórmulas aqui descritas. Ver, por exemplo, Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; páginas 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Suíça, 1991; páginas 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 editor; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; páginas 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214. A aplicação terapêutica tópica pode ser local, assim como ser administrado no sítio do interesse. Várias técnicas podem ser usadas para fornecer as composições sujeitas ao sítio de interesse, tais como injeção, uso de cate-

teres, trocáteres, projéteis, gel plurônico, endopróteses, polímero de liberação de droga continuado ou outro dispositivo que fornece acesso interno.

[0076]De acordo com outra modalidade, a presente invenção fornece um método de emprenhar um dispositivo de liberação de droga implantável que compreende a etapa de contatar com dispositivo de liberação de droga dito com um composto ou a composição da presente invenção. Os dispositivos de liberação de droga implantável incluem, mas não são limitados a, cápsulas de polímero biodegradáveis ou balas, cápsulas de polímero não-degradáveis, difundíveis e bolinhos de polímero biodegradáveis.

[0077]Segundo outra modalidade, a presente invenção fornece um dispositivo médico implantável coberto de um composto ou uma composição que compreende um composto da presente invenção, de tal modo que o referente composto é terapeuticamente ativo.

[0078]Em outra modalidade, uma composição da presente invenção também compreende um segundo agente terapêutico. O segundo agente terapêutico inclui qualquer reagente composto ou terapêutico conhecido ter ou que demonstre propriedades vantajosas quando administrado sozinhos ou com um composto de alguma das fórmulas aqui. As drogas que podem ser utilmente combinadas com este composto incluem outros inibidores da quinase e/ou outros agentes quimioterapêuticos do tratamento das doenças e distúrbios discutidos acima.

[0079]Tais agentes são descritos detalhadamente na técnica. Preferivelmente, o segundo agente terapêutico é um agente útil no tratamento ou a prevenção de uma doença ou condição selecionada do câncer.

[0080]Mesmo mais preferivelmente segundo reagente terapêutico formulado com um composto da presente invenção é agente útil no tratamento de c-Met, ron, ou ALK e a sua proteína de fusão, tal como EML4-ALK e NPM-ALK mediada a doença/distúrbios. Em outra modalidade, a presente invenção fornece formas

de dosagem separadas de um composto da presente invenção e um segundo agente terapêutico que associa-se um com outro.

[0081]O termo "associado um com outro" como usado aqui significa que as formas de dosagem separadas são empacotadas em conjunto ou de outra maneira ligadas um a ou outro de tal modo que é prontamente evidente que as formas de dosagem separadas são destinadas para serem vendidas e administradas em conjunto (dentro de menos de 24 horas um de ou outro, consecutivamente ou simultaneamente). Nas composições farmacêuticas da invenção, composto da presente invenção está presente em uma quantidade eficaz. Como usado aqui, termo "quantidade eficaz" refere-se a uma quantidade que, quando administrado em um regime de dosagem próprio, é suficiente para reduzir ou melhorar a gravidade, prazo de duração ou progressão do distúrbio que é tratado, prevenir avanço do distúrbio que é tratado, cause a regressão do distúrbio que é tratado, ou realce ou melhore o efeito profilático ou terapêutico da outra terapia.

[0082]A relação mútua de dosagens de animais e seres humanos (baseado em miligramas por metro quadrado da superfície de corpo) é descrita em Freireich et al., (1966) *Cancer Chemother Rep* 50: 219. Área de superfície de corpo pode ser aproximadamente determinada de altura e o peso do paciente. Ver, por exemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N. Y., 1970, 537. Uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção pode variar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, mais preferivelmente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, mais preferivelmente 0,1 mg/kg até aproximadamente 2,5 mg/kg. As doses eficazes também variarão, tal como reconhecido por aqueles versados na técnica, dependendo das doenças tratadas, da gravidade da doença, da via de administração, sexo, idade e condição de saúde geral do paciente, uso de excipiente, a possibilidade do co-uso com outros tratamentos terapêuticos, tais como uso de outros agentes e julgamento do médico terapeuta.

[0083] Para composições farmacêuticas compreendendo um segundo agente terapêutico, uma quantidade eficaz do segundo agente terapêutico está entre aproximadamente 20 % e 100 % da dosagem normalmente utilizada em um regime de monoterapia que usa somente aquele agente.

[0084] Preferivelmente, uma quantidade eficaz está entre aproximadamente 70 % e 100 % da dose monoterapêutica normal. As dosagens monoterapêuticas normais destes segundos agentes terapêuticos são bem conhecidas na técnica. Ver, por exemplo, Wells et al., editores, *Pharmacotherapy Handbook*, 2a Edição, Appleton e Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia* 2000, Edição de Luxo, Publicação de Tarascon, Loma Linda, Califórnia. (2000), cada uma das referências sendo inteiramente aqui incorporadas pela referência.

[0085] Espera-se que alguns segundos reagentes terapêuticos referidos acima atuarão sinergisticamente com composto da presente invenção. Quando isto ocorre, se permitirá a dosagem eficaz do segundo agente terapêutico e/ou composto da presente invenção seja reduzida a partir da necessidade na monoterapia. Isto tem a vantagem de minimizar efeitos de lado tóxicos do segundo agente terapêutico de um composto da presente invenção, melhoras sinérgicas em eficácia, tranquilidade melhorada da administração ou de uso e/ou redução da despesa total de preparação composta ou formulação.

#### Métodos de Tratamento

[0086] Segundo outra modalidade, a presente invenção fornece um método para tratamento do sofrimento de um paciente suscetível à doença ou distúrbio ou sintoma (por exemplo, aqueles delineados aqui) compreendendo da etapa da administração ao paciente dito uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição da presente invenção. Tais doenças são bem conhecidas na técnica e também são divulgadas aqui.

[0087]Em um aspecto, o método do tratamento implica tratamento de um distúrbio que é mediado pela proteína quinase , por exemplo, c-Met, ron.

[0088]Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para tratar uma doença em um paciente compreendendo a administração ao paciente de um composto da fórmula I.

[0089]Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para tratar uma doença em um paciente compreendendo a administração ao paciente uma composição que compreende um composto da fórmula I.

[0090]Em certas modalidades, a doença é mediada pelo c-Met ou quinases ron.

[0091]Em outra modalidade, a doença é câncer ou uma doença de proliferação. Em ainda outra modalidade, a doença é pulmão, cólon, mama, próstata, fígado, pâncreas, cérebro, rim, ovários, estômago, pele, e cânceres de osso, gástricos, mama, câncer pancreático, glioma, e carcinoma de hepatocelular, carcinoma renal papilar, ou carcinoma de célula escamoso de pescoço e cabeça.

[0092]Em uma modalidade, método da presente invenção está usado para tratar um sofrimento de um paciente suscetível a uma doença ou condição. Tais doenças, os distúrbios ou os sintomas do mesmo incluem, por exemplo, aqueles modulados por proteína quinase (por exemplo, c-Met, ron, ALK e a sua proteína de fusão, tal como EML4-ALK e NPM-ALK). O sintoma da doença ou doença pode ser, por exemplo, câncer ou doença de proliferação ou distúrbio. O sintoma da doença ou doença pode ser pulmão, cólon, mama, próstata, fígado, pâncreas, cérebro, rim, ovários, estômago, pele, e cânceres de osso, gástricos, mama, câncer pancreático, glioma, e carcinoma de hepatocelular, carcinoma renal papilar, ou carcinoma de célula escamoso de pescoço e cabeça. Os métodos delineados aqui incluem aqueles em que paciente é identificado como que esteja necessitando de um determinado tratamento determinado. Identificar um paciente que esteja necessitando de tal tra-

tamento pode estar no julgamento de um paciente ou um profissional de cuidado de saúde e pode ser subjetivo (por exemplo, opinião) ou objetivo (por exemplo, mensurável por um teste ou método diagnóstico).

[0093]Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método de modular a atividade da proteína quinase de, (por exemplo, quinase de tirosina de proteína, quinases listados aqui) em uma célula que compreende contatar com uma célula com um ou vários compostos de algumas das fórmulas aqui.

[0094]Em outra modalidade, o método de tratamento acima compreende a etapa adicional da co-administração ao paciente dito um ou vários segundos agentes terapêuticos. A escolha de segundo agente terapêutico pode ser feito de qualquer segundo agente terapêutico conhecido ser útil para indicações aqui. Os agentes terapêuticos adicionais incluem mas não são limitados a, agentes do tratamento de doenças, distúrbios ou sintomas do mesmo incluindo, por exemplo, agentes anti-câncer, agentes antiproliferativos, agentes antineoplásicos, os agentes de antitumor, tipo antimetabólito / inibidor de sintetase de timidilato agentes antineoplásicos, reagentes tipo alquilante antineoplásicos, tipo agentes antibiótico antineoplásicos, ou, qualquer outro reagente tipicamente administrado como um agente primário ou agente de adjuvante em protocolos de tratamento de câncer (por exemplo, antináusea, antianemia, etc.) Incluindo por exemplo, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrozol, boraol, exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, luprolide, finasteride, herceptina, metotrexato, 5-fluorouracil, arabinosídeo de citosina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina, cisplatina, carboplatina, melfalan, clorambucil, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosouréias, tiotefano, vincristina, taxol, taxotere, etoposídeo, teniposídeo, amsacrina, irinotecano, topotecano, uma epotilona, Iressa, Avastin, OSI-

774, inibidores de angiogênese, inibidores de EGF, inibidores de MEK, inibidores de VEGF, inibidores de CDK, inibidores HeR<sub>1</sub> e HeR<sub>2</sub> e anticorpos monoclonais.

[0095]O termo "co-administrado" como usado aqui significa que o segundo reagente terapêutico pode ser administrado em conjunto com um composto da presente invenção como parte de uma forma de dosagem única (tal como uma composição da presente invenção que compreende um composto da presente invenção e um segundo agente terapêutico como descrito acima) ou como formas de dosagem separadas, múltiplas. Alternativamente, reagente adicional pode ser administrado antes de, consecutivamente com, ou depois da administração de um composto da presente invenção. Em tal tratamento de terapia de combinação, tanto composto da presente invenção como segundo agente terapêutico são administrados por métodos convencionais. A administração de uma composição da presente invenção que compreende tanto um composto da presente invenção como um segundo agente terapêutico a um paciente não impede a administração separada daquele mesmo agente terapêutico, nenhum outro segundo agente terapêutico ou nenhum composto da presente invenção ao paciente dito em outro tempo durante um curso do tratamento.

[0096]As quantidades eficazes destes segundos agentes terapêuticos são bem conhecidas àqueles versados na técnica e orientação para dosar pode ser considerado em patentes e solicitações de patente publicadas referidas aqui, bem como em Wells et al., editores, *Pharmacotherapy Handbook*, 2a Edição, Appleton e Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia* 2000, Edição de Luxo, Publicação de Tarascon, Loma Linda, Califórnia. (2000), e outros textos médicos. Contudo, é bem dentro do alcance do técnico versado para determinar ótima faixa de variação de quantidade eficaz do segundo agente terapêutico.

[0097]Em uma modalidade da presente invenção onde um segundo rea-

gente terapêutico é administrado a um paciente, a quantidade eficaz do composto da presente invenção é menos do que a sua quantidade eficaz seria onde segundo reagente terapêutico não é administrado, em outra modalidade, a quantidade eficaz do segundo agente terapêutico é menos do que a sua quantidade eficaz seria onde composto da presente invenção não é administrado. Deste modo, os efeitos de lado indesejados associaram-se com altas doses de qualquer reagente pode ser minimizado. Outras vantagens potenciais (incluindo regimes de dosagem sem restrição melhorados e/ou preço de droga reduzido) serão evidentes para aqueles versados na técnica.

[0098]Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece uso de um composto de alguma das fórmulas aqui listadas sozinhas ou em conjunto com um ou vários dos segundos agentes terapêuticos acima descritos na fabricação de um medicamento, como uma composição única ou como formas de dosagem separadas, para tratamento ou prevenção em um paciente de uma doença, distúrbio ou sintoma apresentado acima. Outro aspecto da presente invenção é um composto das fórmulas aqui listadas do uso no tratamento ou prevenção em um paciente de uma doença, distúrbio ou sintoma do mesmo delineado aqui.

[0099]Em outros aspectos, os métodos aqui incluem aqueles compreendendo adicionalmente o monitoramento da resposta do paciente às administrações de tratamento. Tal monitoramento pode incluir a amostragem periódica de tecido, fluidos, espécimes, células, proteína, marcadores químicos, materiais genéticos, etc., como marcadores ou indicadores do regime de tratamento. Em outros métodos, paciente é pré-avaliado ou identificado como que esteja necessitando de tal tratamento pela avaliação de um marcador relevante ou indicador da conveniência de tal tratamento.

[00100]Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método de controlar progresso de tratamento. O método inclui a etapa de determinar um nível

do marcador diagnóstico (Marcador) (por exemplo, qualquer meta ou tipo de célula delineado aqui modulado por um composto aqui) ou quantificação diagnóstica (por exemplo, tela, ensaio) em um sofrimento paciente de ou suscetível a um distúrbio ou sintomas do mesmo delineados aqui, no qual ao paciente foi administrado uma quantidade terapêutica de um composto aqui suficiente para tratar a doença ou sintomas do mesmo. O nível do marcador determinado no método pode ser em comparação com níveis conhecidos do marcador em controles normais são ou em outros pacientes afligidos para estabelecer a posição de doença do paciente. Em modalidades preferidas, um segundo nível do marcador no paciente é determinado em um ponto de tempo depois do que a determinação do primeiro nível, e os dois níveis estão em comparação com o monitoramento do curso da doença ou a eficácia da terapia. Em certas modalidades preferidas, nível de pré-tratamento do marcador no paciente é determinado antes do tratamento que começa de acordo com esta invenção; este nível de pré-tratamento do marcador então pode ser em comparação com nível do marcador no paciente após tratamento começa, para determinar a eficácia do tratamento.

[00101]Em certas modalidades de método, um nível da atividade de marcador em um paciente é determinado pelo menos uma vez. A comparação de níveis de marcador, por exemplo, a outra quantificação do nível de marcador obtido anteriormente ou posteriormente do mesmo paciente, outro paciente, ou um paciente normal, pode ser útil na determinação se a terapia de acordo com a presente invenção é possuída efeito desejado, e ajuste que permite por meio disso de níveis de dosagem como apropriado. A determinação de níveis de marcador pode ser - utilização executada de qualquer método de ensaio de amostragem/expressão adequado conhecido na técnica ou descrita aqui. Preferivelmente, um tecido ou a amostra fluida são primeiro retirados de um paciente. Os exemplos de amostras adequados incluem sangue, urina, tecido, boca ou células de face, e amostras de cabelo que contêm

raízes. Outras amostras adequadas seriam conhecidas à-pessoa versada na técnica. Determinação de níveis de proteína e/ou níveis de mRNA (por exemplo, níveis de marcador).Na amostra pode ser - utilização executada de qualquer técnica adequado conhecida na técnica, incluindo, mas não limitado a, imunoensaio de enzima, ELISA, radiomarcção / técnicas de ensaio, métodos de blotting/quimioluminescência, PCR em tempo real, e assim por diante.

[00102]A presente invenção também fornece kits do uso para tratar doenças, distúrbios, ou sintomas do mesmo, incluindo aqueles delineados aqui. Estes kits compreendem: a) uma composição farmacêutica que compreende um composto de alguma da fórmula aqui ou um sal do mesmo; ou um pró-fármaco, ou sal de um pró-fármaco do mesmo; ou um hidrato, solvente, ou polimorfo do mesmo, em que disse que a composição farmacêutica está em um reservatório; e instruções de b) que descrevem um método de usar a composição farmacêutica para tratar a doença, distúrbio, ou sintomas do mesmo, incluindo aqueles delineados aqui.

[00103]O reservatório pode ser qualquer vaso ou outro selado ou aparelho selável que pode manter-se a referida composição farmacêutica. Os exemplos incluem garrafas, divididas ou com múltiplas câmaras garrafas de detentores, em que cada divisão ou a câmara compreendem uma dose única da composição dita, um pacote de folha metálica dividido em que cada divisão compreende uma dose única da composição dita, ou dispensador que dispensa doses únicas da composição dita. O reservatório pode estar em qualquer forma convencional ou formar-se como conhecido na técnica que é feita de um material farmaceuticamente aceitável, por exemplo, caixa de papel ou de cartolina, garrafa de vidro ou plástica ou jarro, uma bolsa resselável (por exemplo, manter "um refill" de pastilhas da colocação em um reservatório diferente), ou um pacote de bolha com doses individuais para apertar fora do pacote de acordo com um horário terapêutico. O reservatório empregado pode depender da forma de dosagem exata envolvida, por exemplo uma caixa de

cartolina convencional não estaria geralmente usada para manter uma suspensão líquida. É factível que mais de um reservatório pode ser usado em conjunto em uma embalagem única para vender uma dosagem única se forma. Por exemplo, as pastilhas podem ser contidas em uma garrafa, que é à sua vez contida dentro de uma caixa. Preferivelmente, o reservatório é um pacote de bolha.

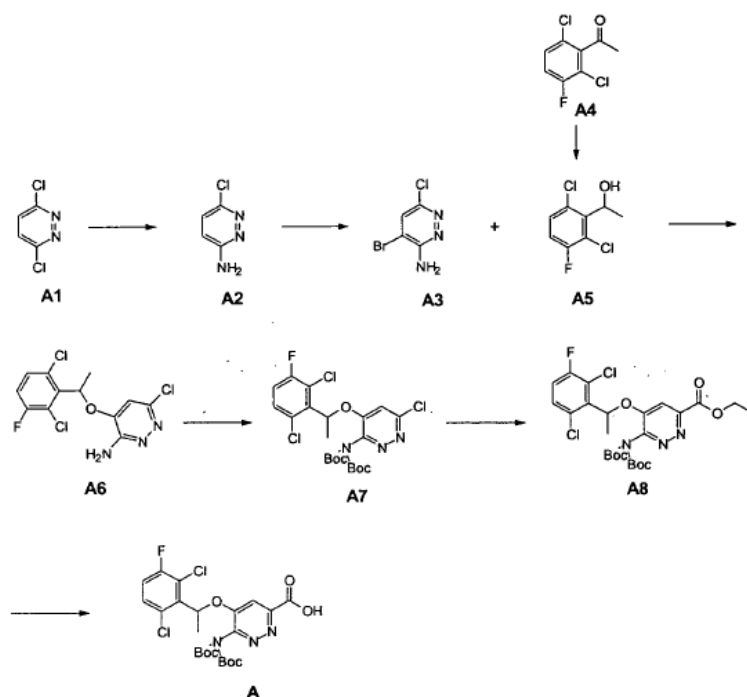
[00104]O *kit* pode adicionalmente compreender informação e/ou instruções do médico, farmacêutico ou paciente. Tais subsídios de memória incluem números impressos em cada câmara ou divisão contendo uma dosagem que corresponde aos dias do regime que as pastilhas ou as cápsulas tão especificadas devem ser ingeridas, ou os dias da semana impressos em cada câmara ou divisão, ou um cartão contendo mesmo tipo da informação.

[00105]O composto delineado aqui pode ser avaliado para os seus protocolos de utilização de atividade biológicos conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, aqueles delineados aqui. Certo composto aqui demonstram atributos inesperadamente superiores (por exemplo, a inibição de P450, Met, Ron, etc.; as propriedades farmacocinéticas, etc.) criação deles candidatos superiores como agentes terapêuticos potenciais.

[00106]Todas as referências citadas aqui, se na impressão, eletrônica, computador meio de armazenamento legível ou outra forma, são expressamente incorporadas pela referência no seu conjunto, incluindo, mas não limitados a, resumos, artigos, jornais, publicações, textos, tratados, folhas de dados técnicas, *web sites de Internet*, bancos de dados, patentes, solicitações de patente, e patenteiam publicações.

### EXEMPLOS

Síntese do ácido 5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etóxi]-6-[(terc-butoxi)-N-[(terc-butil) oxicarbonil] carbonylamino} piridazina-3-carboxílico (A)



[00107]Etapa 1: uma suspensão de A1 (400g, 2,68mol) em hidróxido de amônio de 25 % (3L) foi aquecida em 130°C por 12h em um tubo selado. Após tubo foi esfriado a 0°C, a mistura foi filtrada. O sólido resultante foi lavado com água por várias vezes e seco sob vácuo para fornecer A2 (284g, 82 %).

[00108]Etapa 2: a uma solução de A2 (284g, 2,19mol) em metanol (3,5L) foi acrescentado  $\text{NaHCO}_3$  (368,4g, 4,38mol) na temperatura ambiente, seguida pelo bromo (350g, 2,19mol) gota a gota. Após a adição completa, a mistura foi agitada por 20h, depois filtrada e lavada em metanol várias vezes. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi dissolvido em água (2L) e extraído com acetato de etila (2Lx3). A fase orgânica combinada foi lavada com tiosulfato de sódio de 10 % aq. (2L), bicarbonato de sódio aq. sat. (2L) e salmoura (2L), foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e foi evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (EA:PE=2:1) para fornecer A3 (159,8g, 35 %).

[00109]Etapa 3: a uma solução de A4 (150g, 0,72mol) em metanol (800mL) resfriado a 0°C, foi acrescentado  $\text{NaBH}_4$  (66g, 1,74mol) em porções. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por aproximadamente 1h e evaporada. A água (1L) foi acrescentada ao resíduo em 0°C, seguido por HCl 3N até pH=6. A mis-

tura resultante foi extraída com acetato de etila (1Lx2). A fase orgânica combinada foi seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para produzir A5 (148,6g, 98 %).

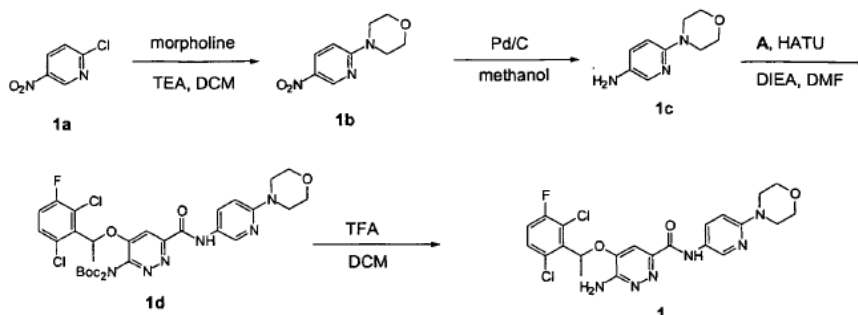
[00110]Etapa 4: a uma solução de A5 (147,6g, 0,71mol) em THF (3L) foi acrescentado NaH de 60 % (28,4g, 0,71mol) a 0°C, a mistura resultante foi agitada naquela temperatura por 30 minutos, então foi acrescentado A3 (147g, 0,71mmol) rapidamente. A mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante a noite e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (PE:EA=4:1) para fornecer A6 intermediário avançado (89,3g, 37,6 %).

[00111]Etapa 5: a uma solução de A6 (97g, 0,288mol) em DMF (1L) foi acrescentado Boc<sub>2</sub>O (113g, 0,519mol) e DMAP (7g, 58mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (PE:EA=10:1) para produzir A7 (136g, 88 %).

[00112]Etapa 6: acetato de sódio (41g, 0.50mol) foi acrescentado a uma solução de A7 (136g, 0,25mol) em etanol/DMF [(5:1) (1200mL)]. A mistura foi degaseificada, e depois acrescentado Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18,63g, 22,5mmol). A mistura resultante foi aquecida em atmosfera de CO a 90°C por 1,5h, depois evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (PE:EA=1:4) para produzir A8 (14lg, 97 %).

[00113]Etapa 7: à solução de A8 (141g, 0,246mol) em THF (650mL) foi acrescentado em LiOH aq. (390mL). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante o fim de semana, logo acidificado por 2N HCl a pH=5, extraído com acetato de etila (300mLx5). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado para produzir um (134g, 99 %).

EXEMPLO 1: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etóxi] piridazinil-3} - 6-morfolinil-4-piridinil-3 carboxamida (1)



[00114]Etapa 1: uma mistura de 1a (5,0g, 29,3mmol), morfolinil (12,8g, 146,6mmol) e TEA (10mL) em DCM (30mL) foi agitada em temperatura ambiente por durante a noite. A mistura de reação foi diluída com a água (30mL) e duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (30mLx2). A camada orgânica combinada foi coletada, lavada com a salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para produzir 1b (6,38g, 98 %) como um sólido amarelo.

[00115]Etapa 2: a mistura de 1b (300 mg, 1,36mmol) e Pd/C (10 %, 300 mg) em metanol foi hidrogenada na atmosfera na temperatura ambiente por 2,5h, filtrado e concentrado para produzir 1c (258 mg, 100 %).

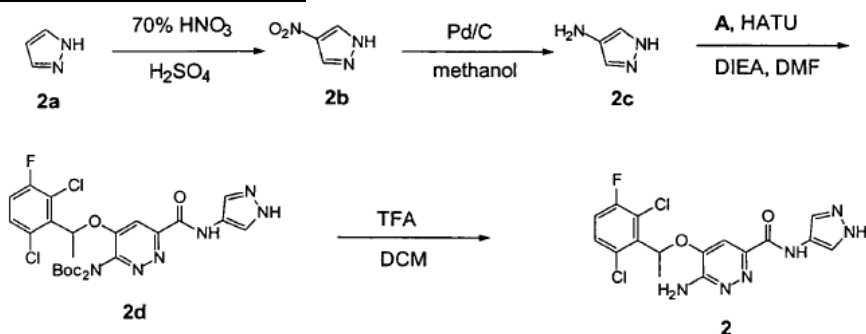
[00116]Etapa 3: a uma solução de A (200 mg, 0,37mmol) em DMF (10mL) foi acrescentado HATU (209 mg, 0,55mmol), seguido por DIEA (95 mg, 0,73mmol). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, 1c (105 mg, 0,55mmol) foi acrescentado. Após ser agitado na temperatura ambiente por 1,5h, os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (PE:EA=1:2) para produzir 1d (185 mg, 71 %).

[00117]Etapa 4: a uma solução de 1d (185 mg, 0,26mmol) em DCM (3mL) foi acrescentado TFA (1mL), a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 1h, evaporada e alcalinizada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. até pH=9, extraído com DCM (5mLx4). A camada orgânica combinada foi seca e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (DCM:metanol=1:2) e triturado com metanol para produzir 1 (54 mg, 40,7 %). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =9,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,23-

6,26 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,81-3,84 (m, 4H), 3,44-3,48 (m, 4H), 1,89 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 507,0.

EXEMPLO 2: {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}

- N-pirazolil-4 carboxamida 2.

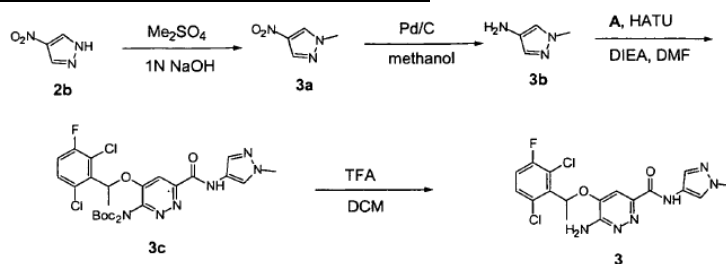


[00118]Etapa 1: 2a (5,0g, 73,5mmol) foi acrescentado em porções a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (35mL) mantendo a temperatura abaixo de 40°C, depois HNO<sub>3</sub> a 70 % (5,06mL, 80,6mmol) foi acrescentado gota a gota mantendo a temperatura em baixo de 55 °C. A mistura então foi aquecida em 55°C por 5h e resfriada a 0°C. A mistura foi neutralizada com NaOH 50 % e a pasta fluida resultante foi diluída com acetato de etila. O precipitado resultante foi retirado pela filtração. O filtrado foi separado e a fase orgânica foi lavado com água e salmoura, seco sobre MgO<sub>4</sub> e concentrado no vácuo. O resíduo foi cristalizado por etanol para produzir 2b (7,1g, 85,5 %)

[00119]Etapa 2: procedimento de 2b a 2 foi semelhante àquele de 1b a 1, para fornecer 2 (6,9 mg, o rendimento de A para 2 é 2,6 %). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ =7,87 (d, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,25-6,32 (m, 1H), 1,88 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 411,0.

EXEMPLO 3: {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}

- N-(1 metil pirazolil-4) carboxamida 3

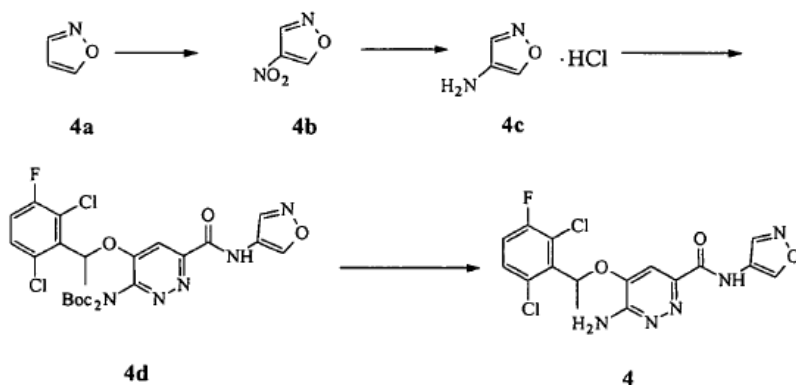


[00120]Etapa 1: dimetilsulfato (3,33g, 26,4mmol) foi lentamente acrescentado a uma solução agitada de 2b (1,0g, 8,85mmol) em NaOH (10mL) que tinha sido aquecido a 30°C. Após ser agitado na temperatura ambiente por 3,5h, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila (10mLx4), combinadas as fases orgânicas, foi lavada com salmoura (20mL), seca sobre MgO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo foi triturado com óleo diesel e filtrado para produzir 3a (0,98g, 87 %) como um sólido branco.

[00121]Etapa 2: procedimento de 3a para 3 foi semelhante àquele de 1b para 1 para fornecer 3 (133 mg, rendimento de A para 3 é 42,7 %). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ =10,76 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,15-6,22 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,81 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 424,9.

EXEMPLO 4: {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}

N-isoxazolil-4 carboxamida 4



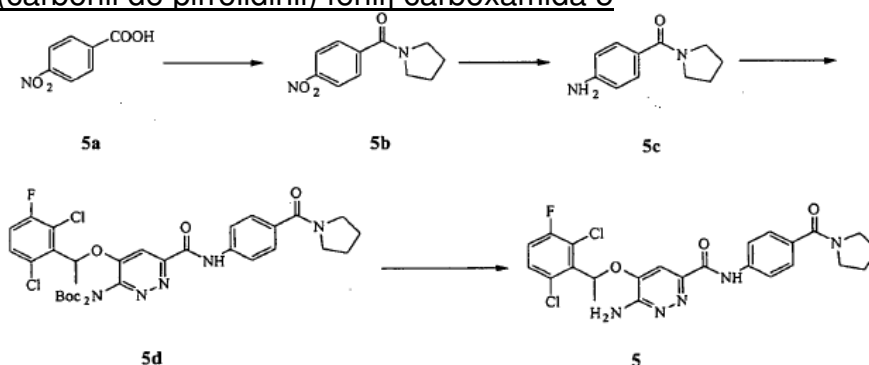
[00122]Etapa 1: à solução de 4a (1g, 14,5mmol) em anidrido trifluoroacético (7mL, 50,7mmol) foi acrescentado nitrato de amônio (1,8g, 22,5mmol) em 0,3g cada porção, mantendo a temperatura de reação entre 25-30°C. Após a adição ser completa, a mistura foi vazada em água com gelo e extraída com DCM (15mLx4). O extrato foi lavado com a água e a camada aquosa foi extraída com DCM. O extrato de DCM combinado foi seco sobre MgO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado para produzir um óleo verde amarelado. O óleo foi triturado pelo hexano (resfriado a 5°C) para fornecer um

sólido que foi filtrado para fornecer 4b (0,72g, 44 %).

[00123]Etapa 2: a uma solução de 4b (200 mg, 1,75mmol) em HCl conc. (9mL) foi acrescentado  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1,98g, 8,77mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1,5h, depois ajustada por  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. até pH=8~9 e filtrada. A fase aquosa foi extraída com EA (30x4) e o extrato combinado foi seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e filtrado. 50mL da solução HCl/ $\text{Et}_2\text{O}$  foi acrescentado ao filtrado e agitado por 30 minutos então evaporou-se à secura para produzir 4c (125 mg, 59 %).

[00124]Etapa 3: a síntese de 4c a 4 foi semelhante àquele de 1c a 1 para fornecer 4 (99 mg, 44 %).  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz, DMSO):  $\delta$ =11,13 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,15-6,21 (m, 1H), 1,80 (d, 3H), LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :411,9.

EXEMPLO 5: {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[4-(carbonil de pirrolidinil) fenil] carboxamida 5



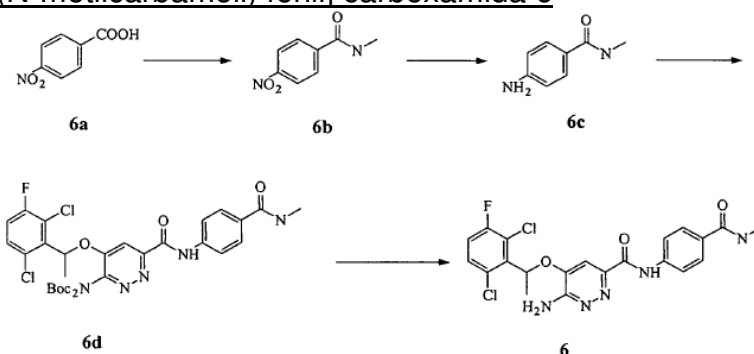
[00125]Etapa 1: a uma solução de 5a (500 mg, 3mmol), HATU (1,71g, 4,5mmol) e DIEA (1,16g, 9mmol) em DMF foi acrescentada pirrolidina (320 mg, 4,5mmol). A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Após evaporado, resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (EA:MeOH=4:1) para produzir 5b (0,52g, 79 %).

[00126]Etapa 2: a uma solução de 5b (370 mg) em MeOH foi acrescentado Pd/C a 10 % (200 mg). A mistura foi hidrogenada na temperatura ambiente por 1h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado para produzir 5c (276 mg,

86,5 %).

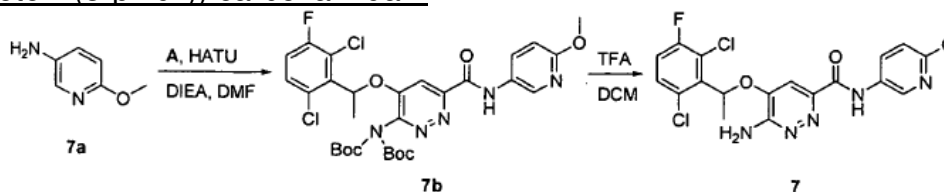
[00127]Etapla 3: a síntese de 5c a 5 foi semelhante àquela de 1c para 1 para fornecer 5 (54,5 mg, 29 %). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO): δ =10,69 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,19-6,21 (m, 1H), 3,39 - 3,46 (m, 4H), 1,80-1,87 (m, 7H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 518,2.

EXEMPLO 6: {6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[4-(N-metilcarbamoi) fenil] carboxamida 6



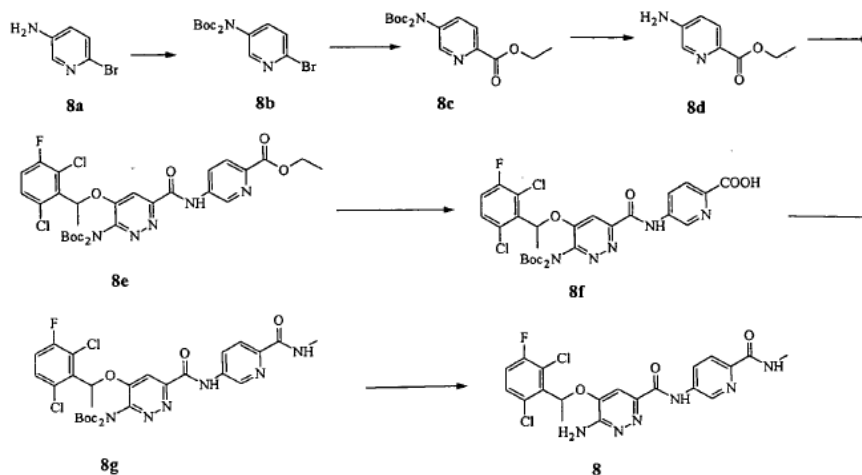
[00128]A síntese de 6a a 6 foi semelhante àquela de 5a a 5 para fornecer 6 (53 mg, 44 %). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO): δ=10,69 (s, 1H), 8,35-8,39 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,16-6,22 (m, 1H), 2,76 (d, 3H), 1,81 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 478,0.

EXEMPLO 7: {6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3} - N-(6-metóxi (3-piridil)) carboxamida 7



[00129]A síntese de 7a a 7 foi semelhante a aquela de 1c a 1 para fornecer 7 (75 mg, 33 %). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ =10,62 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,08-8,13 (dd, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,16 - 6,22 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,81 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:452,0

EXEMPLO 8: {6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[6-(N-metilcarbamoi) (3-piridil)] carboxamida 8



[00130] Etapa 1: a uma solução de 8a (1,13g, 6,5mmol) e Boc<sub>2</sub>O (2,8g, 12,8mmol) em DMF (30mL) foi acrescentado DMAP (159 mg, 1,3mmol) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (EA:PE=1:10) para produzir 8b (1,05g, 43 %).

[00131] Etapa 2: acetato de sódio (373 mg, 4,55mol) foi acrescentado a uma solução de 8b (849 mg, 2,276mol) em etanol/DMF [(5:1) (84mL)]. A mistura foi degaseificada, e depois acrescentado Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (186 mg, 0,228mmol). A mistura resultante foi aquecida sob atmosfera de CO a 90°C por 1,5h, depois evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (PE:EA=10:1) para produzir 8c (0,7g, 84 %).

[00132] Etapa 3: a uma solução de 8c (350 mg, 0,956mmol) em 5mL de DCM foi acrescentado TFA (1,1mL, 14,34mmol). A mistura foi agitada por 2h e depois evaporada à secar para produzir 8d.

[00133] Etapa 4: a síntese de 8d a 8e foi semelhante àquela de A a 5d para fornecer 8e (390 mg, 70,3 %).

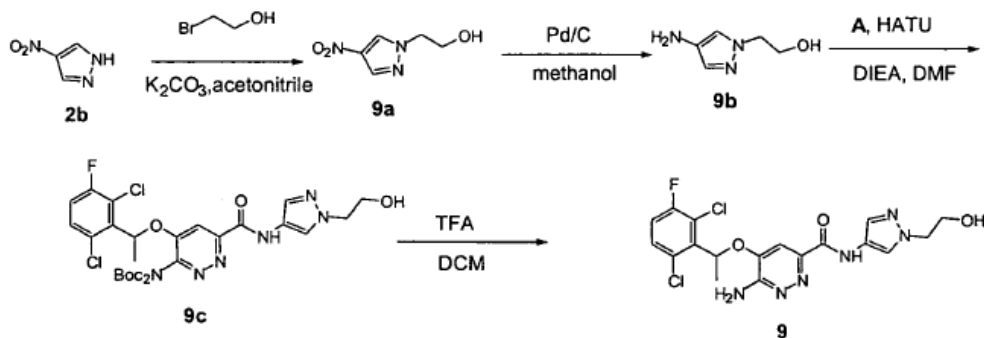
[00134] Etapa 5: a uma solução de 8e (390 mg, 0,562mmol) em 4mL de THF foi acrescentado 2mL de aq. LiOH. A mistura foi agitada por 3h na temperatura ambiente depois evaporada a maior parte do solvente. O resíduo foi acidificado a pH=3~4 e extraído com DCM (20mLx3), seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporado para pro-

duzir 8f (330 mg, 88,2 %).

[00135]Etapa 6: a síntese de 8f a 8g foi semelhante a aquela de A a 5d para fornecer 8g (147 mg, 80,3 %).

[00136]Etapa 7: a síntese de 8g a 8 foi semelhante a aquela de 1d a 1 para fornecer 8 (18,5 mg, 18 %).  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11,04 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,63 - 8,67 (m, 1H), 8,46-8,49 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,06 (s, 3H), 6,18-6,22 (m, 1H), 2,77-2,81 (d, 3H), 1,82 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 479,0,

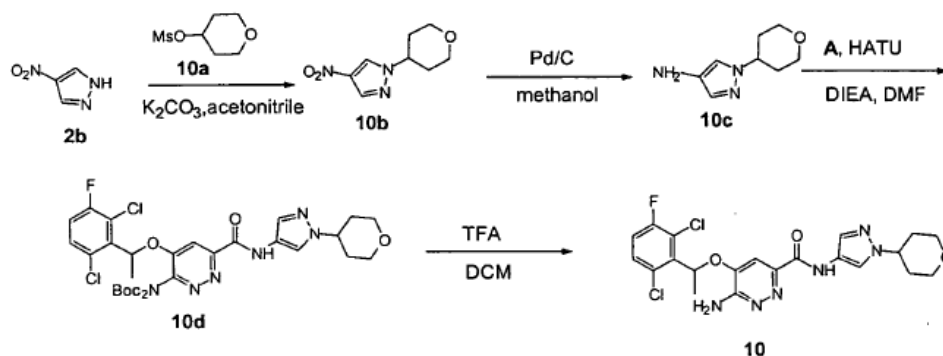
EXEMPLO 9: {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3} - N-[1-(2-hidroxietil) pirazolil-4] carboxamida 9



[00137]Etapa 1: uma solução de 2b (0,8g, 7,08mmol), 2-bromoetanol-1 (0,97g, 7,76mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,46g, 10,56mmol) em acetonitrila (15mL) foi aquecida a 60°C por 6h, então o solvente foi evaporado e ao resíduo foi acrescentada água (15mL), extraído com acetato de etila (10mLx3), seco com  $\text{MgO}_4$  e concentrado para produzir 9a (1,05g, 94 %) como sólido branco.

[00138]Etapa 2: procedimento de 9a a 9 foi semelhante àquele de 1b a 1 para fornecer 9 (230 mg, rendimento de A a 9 é 69 %).  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,77 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,17 - 6,20 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,66-3,72 (m, 2H), 1,81 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 454,9.

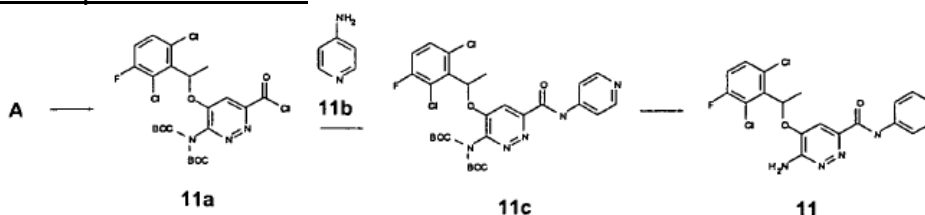
EXEMPLO 10: N-(1-(2H-3,4,5,6-tetra-hidropiranyl-4) pirazolil-4) {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3} carboxamida 10



[00139]Etapa 1: a uma solução de 2b (1,0g, 8,85mmol) em DMF (30mL) foi acrescentado NaH (60 %, 0,71g, 10,0mmol) a 0°C, e agitado naquela temperatura por 1h, então 10a (2,23g, 12,4mmol) foi acrescentado. A mistura resultante foi aquecida a 100°C durante o fim de semana, evaporada e purificada pela cromatografia em coluna para produzir 10b (0,822g, 55,5 %).

[00140]Etapa 2: procedimento de 10a a 10 foi semelhante àquele de 1b a 1 para fornecer 10 (18,5 mg, o rendimento de A para 10 é 7,5 %). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =9,64 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,23-6,26 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,28-4,34 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 4H), 1,88 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 495,0.

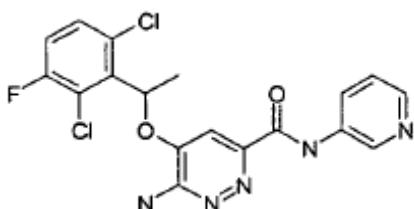
Exemplo 11: ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil) - etóxi] - piridazina 3 - carboxílico piridinil-4 amida.



[00141]A uma mistura de A (50 mg, 0,092mmol) e TEA (19 mg, 0,18mmol) em DCM (5mL) foi acrescentado cloreto de oxalila (23 mg, 0,18mmol) gota a gota em 0°C. Após a adição foi completa, a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas e evaporou-se. resíduo foi dissolvido em DCM (2mL) e acrescentou à mistura de lib (17 mg, 0,18mmol) e TEA (46 mg, 0,46mmol) em DCM (4mL) gota a gota a 0°C. Após a adição completa, a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante o fim de semana, depois evaporada. O resíduo foi dissolvido em uma mistu-

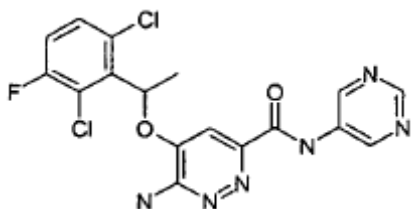
ra de DCM (3mL) e TFA (1mL), agitado na temperatura ambiente durante 2 horas e evaporado. O resíduo resultante foi alcalinizado por Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. sat. até pH=8, e extraído com acetato de etila (10mLx5). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgO<sub>4</sub> e concentrado o resíduo foi purificado por TLC-Prep para produzir composto de título (5,1 mg, 13 %). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDC13): δ =9,94 (s, 1H), 8,52-8,54 (d, 2H), 7,62-7,64 (dd, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,24-6,27 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 1,89-1,92 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 422,0.

Exemplo 12: ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil) - etóxi] - piridazina-3-carboxílico piridinil-3 amida.



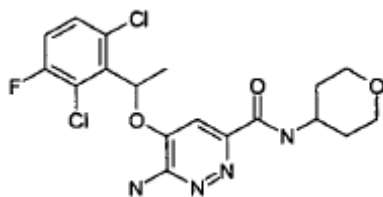
[00142]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 11 (36 mg, 32 % da etapa de ligação final). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDC13): δ =9,85 (s, 1H), 8,79-8,80 (d, 1H), 8,36-8,38 (dd, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,7-7,13 (q, 1H), 6,23-6,29 (q, 1H), 5,41 (s, 2H), 1,89-1,91 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 422,0.

Exemplo 13: ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil) - etóxi] - piridazina-3-carboxílico pirimidinil-5 amida.



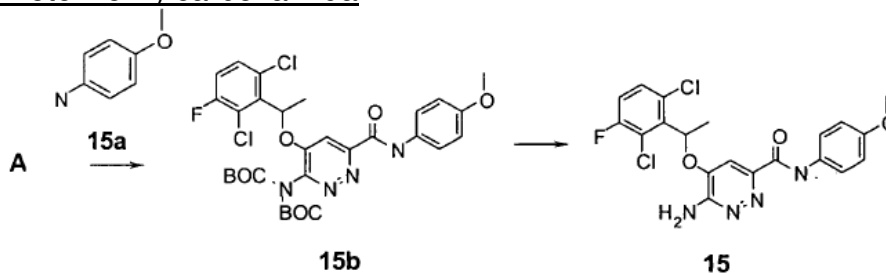
[00143]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 11. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDC13): δ =9,86 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,08-7,14 (q, 1H), 6,22 - 6,27 (q, 1H), 5,47 (s, 2H), 1,89-1,92 (d, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 423,0.

Exemplo 14: ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil) - etóxi] - piridazina-3-carboxílico (tetra-hidro-pirani-4) – amida



[00144]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 11 (1,0mg, 13 % da etapa final).  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7,30-7,35 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,13 - 6,19 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,48-3,78 (m, 2H), 1,83-1,85 (d, 3H), 1,60-1,60 (m, 6H), LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 429,1.

EXEMPLO 15: {6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(4 metóxfenil) carboxamida.

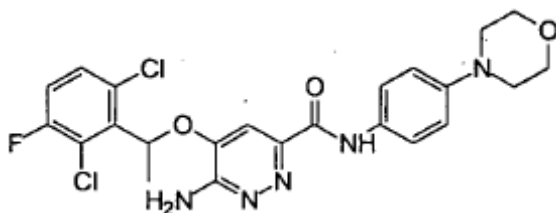


[00145]Etapa 1: a mistura de A (300 mg, 0,55mmol)), HATU (313 mg, 0,82mmol) e DIEA (142 mg, 1,10mmol) em DMF (15mL) foi agitada na temperatura ambiente por 0,5h, depois foi acrescentado 15a (74 mg, 0,60mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 0,5h e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (EA:PE=1:4) para fornecer 15b (196 mg, 55 %).

[00146]Etapa 2: 15b (196 mg, 0,30mmol) foi dissolvido em uma mistura de DCM (5mL) e TFA (1,5mL), agitado na temperatura ambiente durante 2 horas e evaporado. O resíduo foi ajustado por  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. a pH=8 e extraído com acetato de etila (10mLx5). A fase orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgO}_4$  e concentrada. O resíduo foi triturado com metanol e filtrado para produzir 15 (114 mg, 84 %).  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =1,88 (d, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,21-6,29 (m, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 7,06 - 7,11 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 9,69 (s, 1H), MS de LC- $[\text{M}+\text{H}]^+$ :450,9.

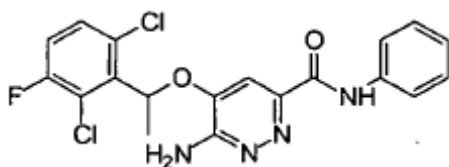
EXEMPLO 16: {6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-

3)-N-(4-morfolinil-4fenil) carboxamida.



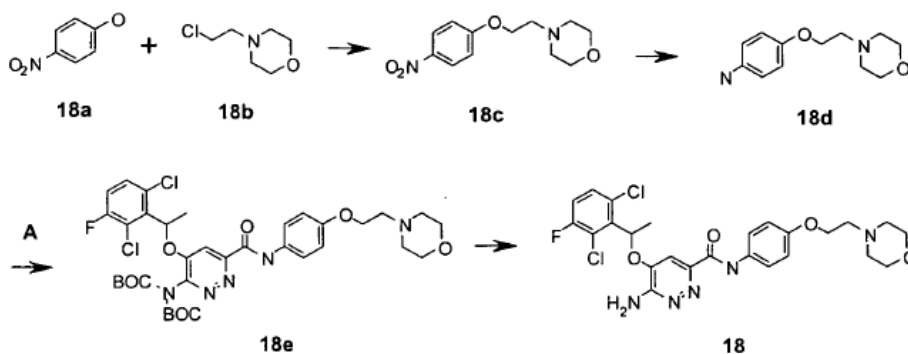
[00147]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 15 (95 mg, 51 % da etapa final).  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,88 (d, 3H), 3,12 (t, 4H), 3,86 (t, 4H), 5,33 (s, 2H), 6,24 - 6,26 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 9,68 (s, 1H), LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 505,9.

EXEMPLO 17: {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3)-N-benzamida



[00148]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 15 (50 mg, 32 % da etapa final).  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,90 (d, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,23-6,29 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 9,79 (s, 1H), LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 420,9.

EXEMPLO 18: {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3)-N-[4-(2-morfolinil-4etóxi) fenil] carboxamida.



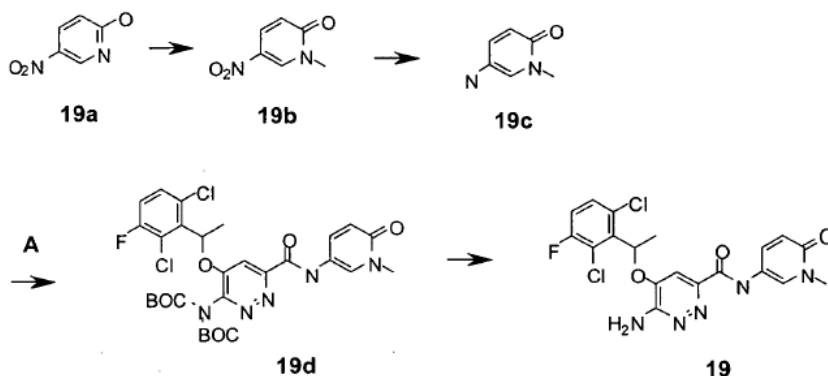
[00149]Etapa 1: uma mistura de 18a (3,04g, 22mmol), 18b (3,72g, 20mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,07g, 60mmol) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (80mL) foi aquecida sob refluxo por 2,5h. O

sólido foi extraído por filtração e o filtrado foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (EA:PE=1:2) para fornecer 18c (4,58g, 91 %).

[00150]Etapa 2: a uma solução de 18c (160 mg, 0.63mmol) em metanol (10mL) foi acrescentado Pd/C de 10 % (140 mg). A mistura foi hidrogenada sob a atmosfera de H<sub>2</sub> durante a noite. Pd/C foi extraído por filtração e o filtrado foi evaporado para fornecer a matéria-prima 18a (135 mg, 96 %) que foi usada para a etapa seguinte sem purificação.

[00151]Etapa 3: procedimento de 18d a 18 foi semelhante a aquele no Exemplo 15 (131 mg, 44 % de A). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,89 (d, 3H), 2,57 (t, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,73 (t, 4H), 4,10 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,22-6,28 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 9,69 (s, 1H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:550,0.

EXEMPLO 19: 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etóxi] piridazinil-3} - N-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridinil-3)) carboxamida



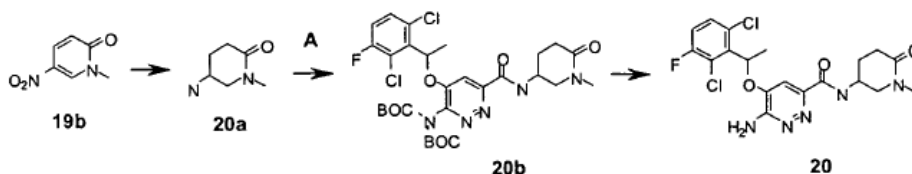
[00152]Etapa 1: a uma solução de 19a (1,0g, 7,14mmol) em DMF (30mL) foi acrescentado NaH (0,34g, 8,57mmol). A suspensão foi agitada em 0°C por 0,5h e acrescentado CH<sub>3</sub>I (1,1g, 7,86mmol) gota a gota a 0°C. A mistura resultante foi permitida para aquecer até a temperatura ambiente por 1h e evaporada. O resíduo foi acrescentado a NaHCO<sub>3</sub> (5mL) sat. e água (5mL). A suspensão foi extraída com DCM (15mL) duas vezes. O extrato combinado foi lavado com água, seco sobre MgO<sub>4</sub> e concentrado. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna

(EA:PE=1:20) para fornecer 19b (693 mg, 63 %).

[00153]Etapa 2: pó de ferro redutor (129 mg, 2,30mmol) e HCl 2N (0,07mL) foram acrescentados a uma solução agitada de 19b (113 mg, 0,33mmol) em etanol (3mL) a 0°C. A mistura resultante foi aquecida sob refluxo por 2h e filtrada. O sólido marrom foi lavado com etanol por várias vezes. A fase de etanol combinada foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (15mL) e lavado com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. 1,5N (20mL). A mistura de bi-fase foi separada e a fase de água foi re-extraída com acetato de etila (15mLx3). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada para produzir 19c (205 mg, aproximadamente 100 %).

[00154]Etapa 3: procedimento de 19c a 19 foi semelhante a aquele no Exemplo 15 (70 mg, 42 % de A). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,89 (d, 3H), 3,57 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,21-6,27 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,26-7,37 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 9,40 (s, 1H), LC-MS [M+H] <sup>+</sup>:451,9.

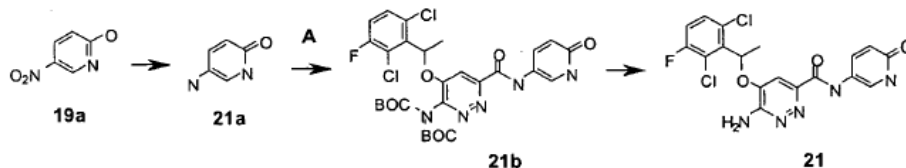
EXEMPLO 20: {6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(1-metil-6-oxo (3-piperidil)) carboxamida.



[00155]Etapa 1: procedimento de 19b a 20a foi semelhante àquele de 18c a 18d que forneceu 20a (92 mg, 91 % de).

[00156]Etapa 2: procedimento de 20a a 20 foi semelhante a aquele no Exemplo 15 (131 mg, 21 % de A). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =1,88 (d, 3H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,47-2,54 (m, 2H), 2,92 (d, 3H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), MS de LC-[M+H] <sup>+</sup>:457,1.

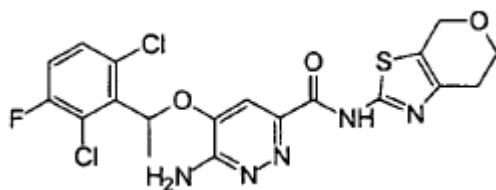
EXEMPLO 21: 6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3} - N-(6-oxo-1,6-di-hidropiridinil-3)) carboxamida.



[00157]Etapa 1: procedimento de 19a a 21a foi semelhante àquele de 19b a 19c que forneceu 21a que foi usado para a etapa seguinte sem purificação.

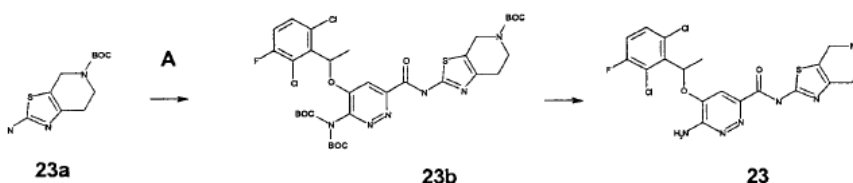
[00158]Etapa 2: procedimento de 21a a 21 foi semelhante a aquele no Exemplo 15 (6,8 mg, 4,2 % de 39c).  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,82 (d, 3H), 6,14-6,21 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,41 (brs, 1H), LC-MS [M+H] $^+$ : 437,9.

EXEMPLO 22: Síntese de 6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(6,7-di-hidro-4H-pyrano [4,3-d] 1,3-tiazolil-2) carboxamida



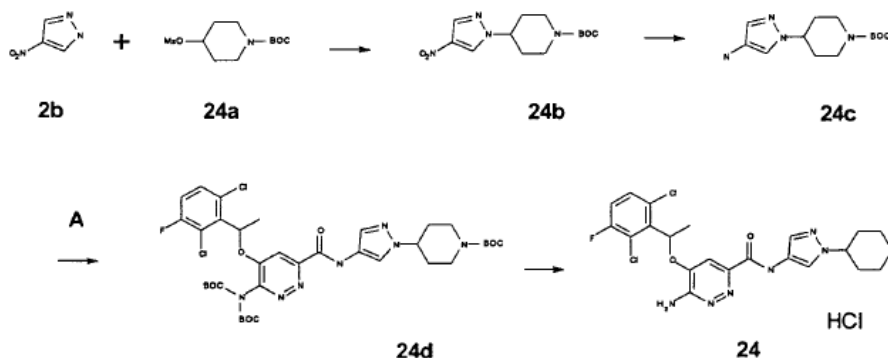
[00159]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 15 (126 mg, 36 % da etapa final).  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =1,83 (d, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 6,98-7,12 (m, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 11,69 (s, 1H), LC-MS [M+H] $^+$ : 484,1.

EXEMPLO 23: {6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(4,5,6,7-tetra-hidro-1,3-tiazol [5,4-c] piridinil-2) carboxamida.



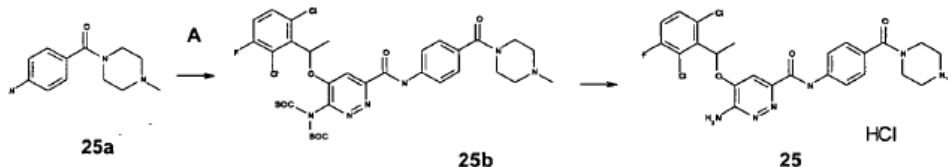
[00160]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 15 (102 mg, 42 % da etapa final).  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,82 (d, 3H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,07 (brs, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), LC-MS [M+H] $^+$ : 482,9.

EXEMPLO 24: {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(1-(4-piperidil) pirazolil-4) carboxamida.



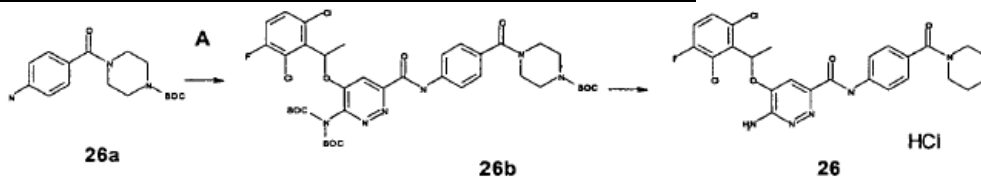
[00161]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 10 (6,8 mg).  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  =1,87 (d, 3H), 2,14-2,19 (m, 4H), 2,99-3,06 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 2H), 4,42-4,50 (m, 1H), 6,28-6,34 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,69 (brs, 1H), 9,16-9,18 (m, 1H), 9,39-9,42 (m, 1H), 10,93 (s, 1H), LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :494,0.

EXEMPLO 25: {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[4-[(4-metil-piperazinil) carbonil] fenil] carboxamida.



[00162]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 15 (102 mg, 42 % da etapa final).  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  =1,84 (d, 3H), 2,78 (d, 3H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,35 - 3,43 (m, 4H) 5 3,77-3,96 (m, 2H), 6,20-6,27 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,42-7,63 (m, 5o), 7,94 (d, 2H), 10,59 (brs, 1H), 10,75 (s, 1H), LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :547,1.

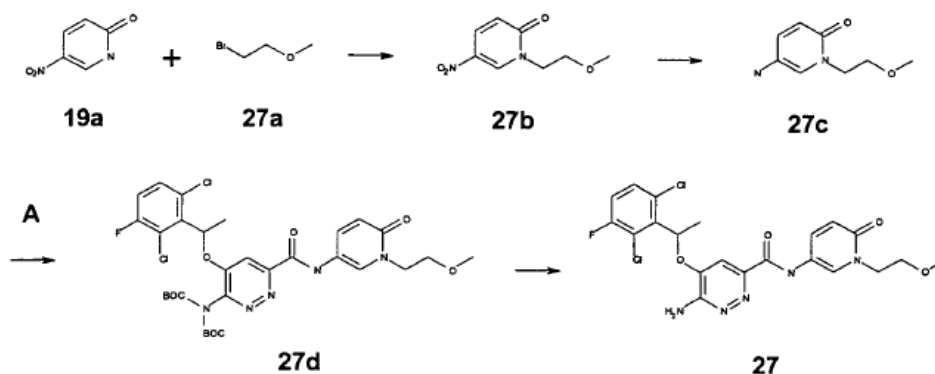
EXEMPLO 26: Síntese de {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[4-(piperazinilcarbonil) fenil] carboxamida.



[00163]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 15 (139 mg, 70 % de A).

$^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,85-0,86 (m, 1H), 1,90 (d, 3H), 2,88 (m, 4H), 3,56 (brs, 4H), 5,40 (s, 2H), 6,22-6,29 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, mão esquerda), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2H), 9,89 (s, 1H), LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 533,0.

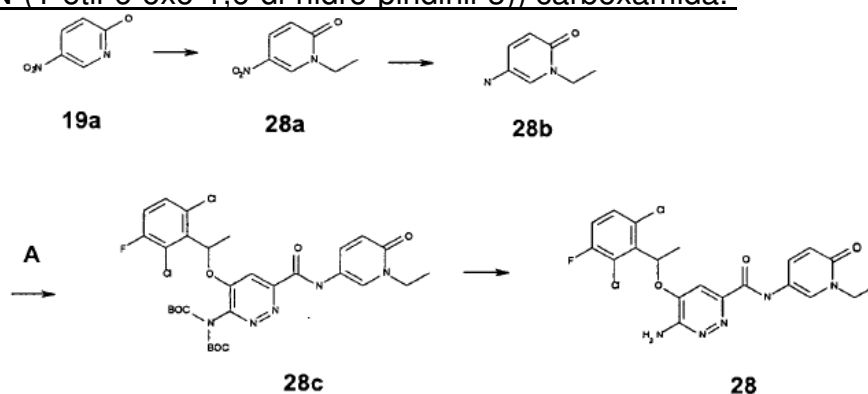
**EXEMPLO 27:** Síntese de {6 - amino - 5 - [(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-[1-(2-metóximetil)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridinil-3)] carboxamida.



[00164]A síntese foi semelhante àquela do Exemplo 19 (157 mg, 56 % de A).

$^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,89 (d, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,23-6,27 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 8,13 (d, 1H), 9,39 (s, 1H), LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 496,0.

**EXEMPLO 28:** Síntese de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(1-etil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridinil-3)) carboxamida.



[00165]Etapa 1: ao hidreto de sódio (0,63g em uma dispersão de 60 % em óleo mineral, 15,8mmol) é acrescentado uma solução do composto 19a (2g, 14,4mmol) em DMF (20mL) na temperatura ambiente e agitado por 30 minutos. O iodeto de etila (2,2g, 14,4mmol) é acrescentado à mistura de reação e agitado du-

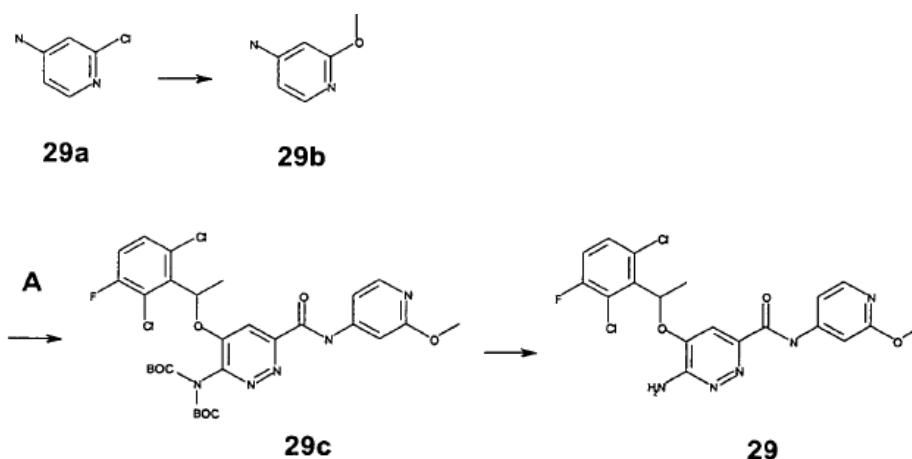
rante 16 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com acetato de etila, lavada com água, e seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para produzir composto 28a (2g, 60 %).

[00166]Etapa 2: uma mistura do composto 28a (5g, 29,7mmol), Fe (6,7g, 119mmol) em AcOH (5mL), água (50mL) e MeOH (50mL) foi aquecida ao refluxo por 30 minutos. O solvente foi retirado sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 28b (2,5g, 60 %).

[00167]Etapa 3: a uma solução do composto 28b (1g, 7,25mmol) em DMF (30 ml) foi acrescentado HATU (4,13g, 10,87mmol) e o composto A (20 mg, 163mmol), DIEA (3,8mL, 21,74mmol), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi tratada com a água e extraída com EA. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em *flash* (DCM:MeOH=10:1) para produzir composto 28c (3,2g, 66 %).

[00168]Etapa 4: à solução do composto 28c (2g, 3mmol) em DCM (5mL) foi acrescentado TFA (3mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4h e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna (DCM:MeOH=20:1) para fornecer 28 (700 mg, 50 %). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ =10,04 (s, 1H), 8,23-8,24 (d, 1H), 7,69-7,73 (dd, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,44-7,50 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,33-6,37 (d, 1H), 6,15-6,18 (q, 1H), 3,85-3,92 (q, 2H), 1,80-1,82 (d, 3H), 1,17-1,22 (t, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 467,0.

EXEMPLO 29: Síntese de {6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3}-N-(2-metóxi (4-piridil)) carboxamida.



[00169]Etapa 1: 4-amino-2-cloropiridina (15 g, 117 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em 100 mL de THF. Uma solução do metóxido de sódio em metanol (1,0 M, 234 mL, 234 mmol, 2,0 equiv) foi acrescentada e a solução resultante foi colocada em refluxo em um tubo selado durante 16 horas a 140°C. A mistura de reação foi envasada em 500mL de uma solução de bicarbonato de sódio saturada rapidamente agitada. 500mL do acetato de etila foi acrescentado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, decantada, e concentrada a vácuo. A cromatografia em SiO<sub>2</sub> (acetato de etila a 30 % em hexanos) forneceu 29b como um sólido amarelo (2,1 g, 14 %).

[00170]Etapa 2 a 3: a seguinte síntese foi semelhante àquela do Exemplo 28 (700 mg, 67 % da etapa final). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ =10,83 (s, 1H), 8,00-8,02 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,35-7,36 (d, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,19-6,21 (q, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,80-1,83 (d, 3H), LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 453,0.

### EXEMPLO 30: DADOS BIOLÓGICOS

#### Ensaio Bioquímicos de c-Met e ALK

[00171]Ensaio de quinase. Os ensaios foram executados como descrito em Fabian et al. (2005) *Nature Biotechnology*, volume 23, p.329 e em Karaman et al. (2008) *Nature Biotechnology*, volume 26, p.127.

[00172]Para a maior parte de ensaios, a cepa de fago T7 marcada pela quinase foi cultivada em paralelo em blocos de 24 poços em um derivado de hospedei-

ro de *E. coli* da cepa de BL21. *E. coli* foi cultivado para a fase log e infectada com fago T7 de uma solução congelada (a multiplicidade da infecção ~ 0,1) e incubada com agitação em 32 °C até a lise (~90 minutos). Os lisados foram centrifugados (6.000 x g) e filtrados (0,2 mm) para retirar resíduos de célula. As quinases restantes foram produzidas em células HEK-293 e posteriormente marcados com DNA para detecção por qPCR. As contas magnéticas revestidas de streptavidina foram tratadas com pequenos ligantes de molécula biotinilados durante 30 minutos na temperatura ambiente para gerar resinas de afinidade de ensaios de quinase. As contas de ligante foram bloqueadas com excesso de biotina e lavadas com tampão de bloqueio (SeaBlock (Furam), BSA de 1 %, *Tween 20* 0,05 %, DTT a 1 mM) para retirar ligante livre e reduzir a ligação de fago não-específica. As reações de ligação foram montadas combinando quinases, contas ligantes de afinidade, e composto de experiência em 1X tampão de ligação (*SeaBlock* de 20 %, 0,17x PBS, *Tween* de 0,05 % 20, DTT de 6 mM). O composto de experiência foi preparado como solução de estoque 40x em DMSO a 100 % e diluído diretamente no ensaio. Todas as reações foram executadas em placas de polipropileno de 384 poços em um volume final de 0,04 mL. As placas de ensaio foram incubadas na temperatura ambiente com agitação durante 1 hora e as contas de ligação foram lavadas com tampão de lavagem (1x PBS, *Tween20* de 0,05 %). As contas então foram re-suspensas no tampão de eluição (1x PBS, *Tween20* de 0,05 %, 0,5 mM ligante de afinidade não-biotinilado) e incubadas em temperatura ambiente com agitação durante 30 minutos. A concentração da quinase nas eluições foi medida por qPCR.

[00173]A maior parte de composto forneceu valores de  $IC_{50} < 100$  nM no ensaio de MET e alguns compostos forneceram valores de  $IC_{50} < 100$  nM no ensaio de ALK.

#### Análise Ron Bioquímica

[00174]O composto é analisado para a atividade bioquímica essencialmente

de acordo com seguinte procedimento. Em um volume de reação final de 25  $\mu$ L, Ron (h) (5-10 mU) é incubado com MOPS 8 mM pH=7, EDTA 0,2 mM, 250  $\mu$ M KKSRGDYMTMQIG, MgAcetate a 10 mM e [ $\gamma$ - $^{33}$ P-ATP] (atividade específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentração como necessitado). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Após incubação durante 40 minutos na temperatura ambiente, a reação é parada pela adição de 5  $\mu$ L de uma solução de ácido fosfórico a 3 %. 10  $\mu$ L da reação então são gotejados para um papel de filtro P30 e lavado três vezes durante 5 minutos com ácido fosfórico de 75 mM e uma vez com metanol antes de contagem de cintilação e secagem.

#### Ensaio de Fosforilação de Receptor de c-Met

[00175]As células de A549 são usadas neste ensaio. As células são semeadas em uma densidade de 40.000 células/poço no meio de crescimento (RPMI+10% FBS) em placas de 24 poços e cultivadas durante a noite a 37°C para ligação. As células são expostas ao meio de inanição (RPMI + BSA 1%). As diluições do composto de experiência são acrescentadas às placas e incubadas em 37°C durante 1 hora. As células são então resfriadas à temperatura ambiente por 15 minutos seguidos pela estimulação com HGF 40 ng/mL durante 15 minutos. As células são lavadas uma vez com PBS frio com gelo e depois lisadas com 110  $\mu$ L/poço com tampão de lise (Sinalização de Célula #9803 +0,2 % inibidor de protease, Sigma P1860) durante 1 hora a 4°C. Os lisados de célula são transferidos para tubos de microcentrifuga e são girados em 10.000 rpm por 10 minutos a 4°C e o HGFR fosforilado é quantificado por Phospho-HGF humano R/c-Met ELISA kit (R&D, DYC2480) de acordo com as instruções do fabricante.

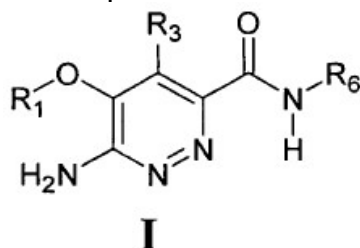
#### Incorporação por Referência

[00176]Cada um dos pedidos e patentes citados neste texto, bem como cada documento ou referência citada em cada um dos pedidos e patentes (incluindo

durante o prosseguimento de cada patente emitida; "documentos citados durante o pedido"), e cada um dos PCT e pedidos estrangeiros ou patentes correspondentes e/ou na prioridade de divisão em parágrafos de quaisquer desses pedidos e patentes, e cada um dos documentos citados ou referidos em cada um dos documentos citados no pedido, são aqui expressamente incorporados pela referência. Mais geralmente, os documentos ou as referências são citados nesse texto, em uma Lista de Referência, ou no próprio texto; e, cada um destes documentos ou referências ("referências aqui citadas"), bem como cada documento ou referência citada em cada uma das referências aqui citadas (incluindo quaisquer especificações, instruções do fabricante, etc.), são aqui expressamente incorporadas pela referência.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula I:



ou um sal do mesmo; em que:

R<sub>1</sub> é arilalquil C<sub>7-12</sub> ou heteroarilalquil C<sub>2-11</sub>, cada um opcionalmente substituído por 1 a 4 Z<sup>1</sup> independentes;

R<sub>3</sub> é hidrogênio, hidroxila, alcóxi C<sub>1-8</sub>, ou alquilamino C<sub>1-8</sub>;

R<sub>6</sub> é opcionalmente substituído por aril C<sub>6-10</sub> ou heteroaril C<sub>1-11</sub>, ou heterociclil C<sub>1-11</sub> saturado ou insaturado, em que R<sub>6</sub> é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos, independentemente selecionados a partir de alquil C<sub>1-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>, heterociclil C<sub>1-11</sub>, alcóxi C<sub>1-8</sub>, hidroxialquil C<sub>1-8</sub>, -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, e Z<sup>1</sup>; em que cada um pode ser também opcionalmente substituído;

R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são cada um independentemente selecionados a partir de H, alquil C<sub>1-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>, alquenil C<sub>2-4</sub>, alquinil C<sub>2-4</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heterociclil C<sub>1-11</sub> e heteroaril C<sub>1-11</sub>, ou R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> junto com nitrogênio formam um heterociclil C<sub>1-11</sub> ou heteroaril C<sub>1-11</sub>;

cada Z<sup>1</sup> sendo halogêneo, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-perfluoroalquil, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-perfluoroalcóxi, 1,2-metilenodioxí, C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, S(O)R<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, R<sup>16</sup>, oxo, C(O)R<sup>16</sup>, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>15</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> ou NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, onde *n* varia independentemente de 0 a 6 inclusive;

cada R<sup>15</sup> é independentemente hidrogênio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

cada R<sup>16</sup> é independentemente hidrogênio, alquenil C<sub>2-4</sub>, alquinil C<sub>2-4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heterociclil C<sub>1-11</sub>, heteroaril C<sub>1-11</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> substituído por cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heterociclil C<sub>1-11</sub> ou heteroaril C<sub>1-11</sub>;

cada  $R^{17}$  é independentemente cicloalquil  $C_3-C_6$ , aril  $C_6-10$ , heterociclil  $C_{1-11}$ , heteroaril  $C_{1-11}$ , alquil  $C_1-C_4$  ou alquil  $C_1-C_4$  substituído por cicloalquil  $C_3-C_6$ , aril  $C_6-10$ , heterociclil  $C_{1-11}$  ou heteroaril  $C_{1-11}$ .

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R_6$  é opcionalmente substituído por aril  $C_6-10$  ou heteroaril  $C_{1-11}$ , em que  $R_6$  é substituído por alquil  $C_{1-8}$ , alcóxi  $C_{1-8}$ , ou  $-C(O)NR_7R_8$ .

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R_6$  é aril  $C_6-10$  substituído, em que  $R_6$  é substituído por  $-C(O)NR_7R_8$ .

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R_6$  é heteroaril  $C_{1-11}$  substituído, em que  $R_6$  é substituído pelo alcóxi  $C_{1-8}$  ou  $-C(O)NR_7R_8$ .

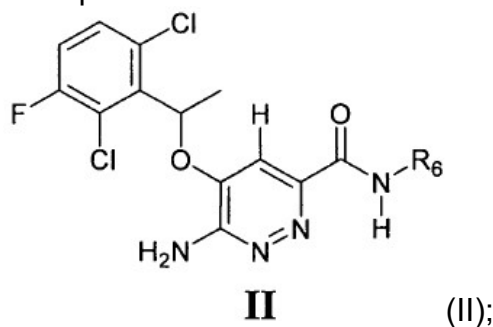
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R_6$  é opcionalmente substituído por heterociclil  $C_{1-11}$  saturado ou insaturado.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R_1$  é arilalquil  $C_{7-12}$  opcionalmente substituído por 1 a 4  $Z^1$  independentes.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada  $Z^1$  é independentemente halogênio.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R_3$  é H.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de que tem a fórmula II:



ou um sal do mesmo; em que:

R<sub>6</sub> é opcionalmente substituído por aril C<sub>6-10</sub> ou heteroaril C<sub>1-11</sub> ou heterociclil C<sub>1-11</sub> saturado ou insaturado, em que R<sub>6</sub> é opcionalmente substituído por alquil C<sub>1-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>, heterociclil C<sub>1-11</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquil C<sub>1-8</sub>, ou -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; e

R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são cada um independentemente selecionados a partir de H, alquil C<sub>1-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub>, alquenil C<sub>2-4</sub>, alquinil C<sub>2-4</sub>, aril C<sub>6-10</sub>, heterociclil C<sub>1-11</sub> e heteroaril C<sub>1-11</sub>, ou R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> juntos com nitrogênio formam um heterociclil C<sub>1-11</sub> ou heteroaril C<sub>1-11</sub>.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado a partir dos seguintes:

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-6-morfolinil-4-il-piridinil-3-il-carboxamida (1);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-pirazolil-4-il- carboxamida (2);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(1-metil pirazolil-4-il) carboxamida (3);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-isoxazolil-4-il- carboxamida (4);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-[4-(pirrolidinilcarbonil) fenil] carboxamida (5);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-[4-(N-metilcarbamoil) fenil] carboxamida (6);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(6-metóxi (3-piridil)) carboxamida (7);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-[6-(N-metilcarbamoil) (3-piridil)] carboxamida (8);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-[1-(2-hidroxietil) pirazolil-4-il] carboxamida (9);

N-(1-(2H-3,4,5,6-tetra-hidropirani-4-il) pirazolil-4-il) {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil -) etóxi] piridazinil-3-il} carboxamida (10);

6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etóxi)-piridazinil-3-il-N-(piridinil-4-il) - carboxamida (11);

6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etóxi) - piridazinil-3-il-N-(piridinil-3-il) - carboxamida (12);

6-amino-5 - (1 - (2,6-dicloro-3 - fluorofenil) etóxi)-piridazinil-3-il-N-(pirimidinil-5-il) - carboxamida (13);

ácido 6-amino-5-[1 - (2,6-dicloro-3-fluoro-fenil) - etóxi] - piridazina-3- carboxílico (tetra-hidro-pirani-4-il) - amida (14);

{6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(4-metóxfenil) carboxamida (15);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(4-morfolinil-4-il-fenil) carboxamida (16);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-benzamida (17);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-[4-(2-morfolinil-4-il- etóxi) fenil] carboxamida (18);

6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridinil-3-il)) carboxamida (19);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(1-metil-6-oxo (3-piperidil)) carboxamida (20);

6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(6-oxo-1,6-di-hidropiridinil-3-il)) carboxamida (21);

6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(6,7-di-hidro-4H-pirano [4,3-d] 1,3-tiazolil-2-il) carboxamida (22);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(4,5,6,7-

tetra-hidro-1,3-tiazol [5,4-c] piridinil-2-il) carboxamida (23);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(1-(4-piperidil) pirazolil-4-il) carboxamida (24);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-{4-[(4-metilpiperazinil) carbonil] fenil} carboxamida (25);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-[4-(piperazinilcarbonil) fenil] carboxamida (26);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-[1-(2-metóxietyl)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridinil-3-il]] carboxamida (27);

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(1-etil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridinil-3-il)) carboxamida (28); e

{6 - amino - 5 -[(2,6 - dicloro - 3 - fluorofenil) etóxi] piridazinil-3-il}-N-(2-metóxi (4 piridil)) carboxamida (29).

11. Uso de um composto, conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para tratar uma doença.

12. Uso de uma composição compreendendo o composto, conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para tratar uma doença.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença é mediada pelo c-Met, ron, ou ALK ou proteínas de fusão.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a proteína de fusão é selecionada a partir de quinases de EML4-ALK e NPM-ALK.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença é câncer ou uma doença de proliferação.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de

que a doença é um câncer de pulmão, cólon, mama, próstata, fígado, pâncreas, cérebro, rim, ovários, estômago, pele, e cânceres de osso, gástrico, mama, câncer pancreático, glioma, linfoma, neuroblastoma, e carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, ou carcinoma de célula escamosa de pescoço e cabeça.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença é câncer de pulmão.