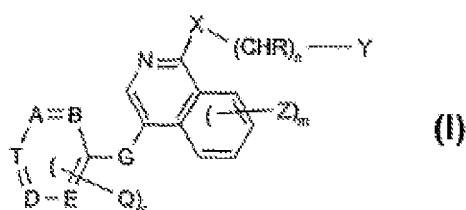


(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.03.10	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2003.03.11 US 453624 P	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2005.12.14	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2009.01.21	TIMOTHY MICHAEL RAMSEY	US
081/2009	GUIDO BOLD	CH
	DAVID BRYANT BATT	US
	GUIDO BOLD*	CH
	MICHAEL LLOYD SABIO	US
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE ISOQUINOLINA PARA TRATAMENTO DE
CANCRO E DE DOENÇAS RELACIONADAS COM MAP-CINASE**

(57) Resumo:

RESUMO**"UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE ISOQUINOLINA PARA TRATAMENTO DE
CANCRO E DE DOENÇAS RELACIONADAS COM MAP-CINASE"**

Este invento refere-se ao tratamento de uma doença que se caracteriza por uma via de sinalização de MAP-cinase aberrante através da administração de um composto de fórmula I em que os substituintes variáveis são aqui definidos, a um paciente que necessite de tal tratamento. O método do invento é especialmente útil para o tratamento de cancros que tenham uma RAF-cinase mutada, especialmente melanoma.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE ISOQUINOLINA PARA TRATAMENTO DE CANCRO E DE DOENÇAS RELACIONADAS COM MAP-CINASE"

SUMÁRIO

O presente invento refere-se à descoberta de que certos compostos inibem a RAF-cinase, uma serina/treonina-cinase que funciona na via de sinalização de MAP-cinase, e à utilização dos compostos para o tratamento da doença caracterizada por sinalização excessiva na via de sinalização de MAP-cinase, melanoma.

ANTECEDENTES

As células comunicam vários aspectos do seu ambiente extracelular ao núcleo através da utilização de várias vias de transdução de sinal. Muitos destes sinais são transmitidos através de proteínas-cinase que activam vários factores através da transferência de grupos fosfato. A destruição da transdução de sinal através de inibição apropriada da actividade cinase pode ter um benefício clínico tal como foi demonstrado através de imatinib, um inibidor da cinase bcr-abl, que é comercializado na sua forma de sal mesilato com a marca GLEEVEC (nos Estados Unidos) ou GLIVEC.

A via de sinalização de MAP-cinase é conhecida na arte como uma das vias para os factores de crescimento enviarem o seu sinal para proliferar desde o ambiente extracelular até ao núcleo celular. Os factores de crescimento activam receptores transmembranares situados na superfície celular que por sua vez iniciam uma cascata através da qual RAS é activada e recruta a RAF-cinase para a membrana onde é activada e por sua vez activa a MEK-cinase que activa então a ERK-cinase. A ERK-cinase activada pode mover-se para o núcleo onde activa vários factores de transcrição de genes. Aberrações nesta via podem conduzir a transcrição de genes e crescimento celular alterados e contribuir para tumorigenicidade através da regulação negativa da apoptose e transmissão de sinais proliferativos e angiogénicos. Mostrou-se que os inibidores da RAF-cinase bloqueiam a sinalização através da via de sinalização de MAP-cinase.

Sabe-se que a família das RAF-cinases tem três membros designados C-RAF, também conhecida como RAF-1, B-RAF e A-RAF. Foi relatado que a cinase B-RAF é vulgarmente activada por uma de várias mutações pontuais somáticas em cancro humano, incluindo 59% das linhas celulares de melanoma testadas. Ver, Davies, H. *et al.*, *Nature* 417: 949-954, 2002. Surpreendentemente, verificou-se agora que os compostos utilizados no método aqui descrito são inibidores eficientes da RAF-cinase, particularmente da C-RAF-cinase e

da B-RAF-cinase de tipo selvagem e mutada, particularmente a B-RAF-cinase mutante V599E.

Os compostos utilizados no presente método de tratamento são descritos, por exemplo, no Pedido Publicado U.S. 2002-0010191 e WO 01/58899, como agentes antiangiogénicos devido à sua capacidade para inibirem o factor de crescimento endotelial vascular. No entanto, estas publicações não sugerem que os compostos de isoquinolina possuem propriedades inibidoras da RAF-cinase e não sugerem que os compostos têm os benefícios terapêuticos associados às propriedades inibidoras de RAF-cinase.

Em WO 01/23375, são divulgadas piridinas e piridazinas substituídas que pretensamente têm actividade anti-angiogénese e são por essa razão úteis em condições mediadas por VEGF tanto em humanos como noutros mamíferos. Não é feita menção a melanoma.

A propriedade de inibição da RAF-cinase dos compostos torna-os úteis como agentes terapêuticos para o tratamento de doenças proliferativas caracterizadas por uma via de sinalização de MAP-cinase aberrante, particularmente muitos cancros caracterizados por sobre-expressão de RAF-cinase ou de uma mutação activadora de RAF-cinase, tais como melanoma possuindo B-RAF mutada, especialmente em que a B-RAF mutada é o mutante V599E. O presente invento proporciona também um método de tratamento de outras

condições caracterizadas por uma via de sinalização de MAP-cinase aberrante, particularmente onde B-RAF está mutada, por exemplo sinais Nevos benignos possuindo B-RAF mutada, com os compostos.

DESCRIÇÃO

O invento refere-se também à utilização de um composto de fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença de melanoma caracterizada por sinalização excessiva através da via de sinalização de MAP-cinase.

O paciente é um mamífero, geralmente um humano, sofrendo de uma doença de melanoma que se caracteriza por excessiva sinalização através da via de sinalização de MAP-cinase. Esta pode ser medida através de anticorpos específicos do estado de activação para membros da via através de método tais como análise *Western blot* ou imuno-histoquímica. Tais métodos são conhecidos dos peritos na arte.

Em geral, a doença de melanoma do invento caracteriza-se por excessiva sinalização através da via de sinalização de MAP-cinase e é uma doença proliferativa, particularmente um cancro caracterizado por maior actividade de RAF-cinase, por exemplo um que sobre-exprese a B- ou C-RAF-cinase de tipo selvagem, ou que expresse uma

RAF-cinase mutante activadora, por exemplo, uma B-RAF-cinase mutante. A B-RAF-cinase mutante é especialmente prevalente em muitos melanomas.

De acordo com a presente divulgação, é tomada uma amostra de tecido doente do paciente, por exemplo, em resultado de uma biopsia ou ressecção, e testada para determinar se o tecido produz uma RAF-cinase mutante, tal como uma B-RAF-cinase mutante ou sobre-expressa uma RAF-cinase de tipo selvagem, tal como a B-RAF-cinase ou C-RAF-cinase de tipo selvagem. Se o teste indicar que no tecido doente é produzida RAF-cinase mutante ou que é sobre-expressa uma RAF-cinase, o paciente é tratado através da administração de uma quantidade inibidora de RAF eficaz de um composto inibidor de RAF da reivindicação 1.

Ainda de acordo com a presente divulgação está a utilização de um composto de fórmula I aqui descrito para a preparação de um medicamento para o tratamento de melanoma que compreende: (a) o teste do tecido de melanoma do paciente para determinar se o tecido de melanoma expressa RAF-cinase mutante ou sobre-expressa uma RAF-cinase de tipo selvagem e (b) o tratamento do paciente se se verificar que o tecido de melanoma sobre-expressa uma RAF-cinase de tipo selvagem ou expressa uma B-RAF-cinase mutante activadora com uma quantidade inibidora de RAF-cinase eficaz de um composto de fórmula I.

No entanto, é também possível sub-regular a via de sinalização de MAP-cinase com um composto inibidor da RAF-cinase se for outra cinase da cascata a causa da sinalização excessiva da via. Assim, o presente invento refere-se ainda à utilização de um composto da reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença caracterizada por sinalização excessiva da via de sinalização de MAP-cinase, atribuída a uma causa diferente de uma mutação activadora ou sobre-expressão de uma RAF-cinase.

As amostras de tecido são testadas através de métodos geralmente conhecidos na arte. Por exemplo, as mutações de B-RAF são detectadas através de PCR específica do alelo, DHPLC, espectrometria de massa e a sobre-expressão de B-RAF ou C-RAF de tipo selvagem detectada através de imuno-histoquímica, imunofluorescência ou análise *Western blot*. Um método particularmente útil de detecção de mutações de B-RAF é o método baseado em reacção em cadeia da polimerase descrito no Exemplo D1. Métodos semelhantes são utilizados para determinar se outras cinases da cascata são mutantes ou sobre-expressas.

Um aspecto particularmente importante da presente divulgação refere-se a um método de tratamento de melanoma, que compreende: (a) o teste de tecido do melanoma de um paciente para determinar se o tecido de melanoma expressa RAF-cinase mutante ou sobre-expressa uma RAF-cinase de tipo selvagem e (b) o tratamento do paciente com uma quantidade

inibidora de RAF-cinase eficaz de um composto inibidor de RAF aqui descrito se se verificar que o tecido de melanoma sobre-expressa uma RAF-cinase de tipo selvagem ou expressa uma B-RAF-cinase mutante activadora.

Um aspecto importante desta divulgação refere-se a um método de tratamento de melanoma, que compreende: (a) o teste do tecido de melanoma de um paciente para determinar se o tecido de melanoma sobre-expressa actividade de B-RAF-cinase ou C-RAF-cinase e (b) o tratamento do paciente com uma quantidade inibidora de RAF-cinase eficaz de um composto inibidor de RAF aqui descrito se se verificar que o tecido de melanoma sobre-expressa a actividade de B-RAF-cinase ou C-RAF-cinase.

Outro aspecto importante desta divulgação refere-se a um método de tratamento de melanoma, que compreende: (a) o teste do tecido de melanoma de um paciente para determinar se o tecido de melanoma expressa B-RAF-cinase mutante e (b) o tratamento do paciente com uma quantidade inibidora de RAF-cinase eficaz de um composto inibidor de RAF aqui descrito se se verificar que o tecido de melanoma expressa B-RAF-cinase mutante.

Geralmente, a mutação de B-RAF-cinase é uma das descritas no artigo de Davies *et al.*, citado. Estas mutações estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1

mutação de B-RAF	alteração na proteína
G1388A	G463E
G1388T	G463V
G1394C	G465A
G1394A	G465E
G1394T	G465V
G1403C	G468A
G1403A	G468E
G1753A	E585K
T1782G	F594L
G1783C	G595R
C1786G	L596V
T1787G	L596R
T1796A	V599E
TG1796-97AT	V599D

Assim, o presente invento refere-se à utilização descrita na reivindicação 1 no tratamento de uma doença caracterizada por uma B-RAF-cinase mutante activada, que compreende a detecção de uma mutação no gene da B-RAF-cinase ou na proteína numa amostra de tecido de um paciente e o tratamento do paciente com um composto inibidor da B-RAF-cinase eficaz, de acordo com as reivindicações.

Um aspecto importante deste invento inclui os

casos em que a B-RAF-cinase mutante exhibe uma mutação descrita na Tabela 1, especialmente a mutação V599E.

Um aspecto particularmente importante deste invento inclui os casos em que a doença é melanoma e a B-RAF-cinase mutante exhibe uma mutação descrita na Tabela 1, especialmente a mutação V599E.

Concordantemente, este invento inclui a utilização da reivindicação 1 para tratamento de melanoma caracterizado por B-RAF-cinase mutante, que compreende a detecção de uma mutação no gene da B-RAF-cinase selecionado a partir de G1388A, G1388T, G1394C, G1394A, G1394T, G1403C, G1403A, G1753A, T1782G, G1783C, C1786G, T1787G, T1796A e TG1796-97AT, ou uma mutação correspondente na proteína RAF-cinase, numa amostra de tecido de um paciente e tratamento do paciente com um composto inibidor da B-RAF-cinase eficaz aqui descrito.

Dentro do contexto da presente divulgação, os termos gerais aqui utilizados para descrever compostos de fórmula I têm os seguintes significados, a menos que indicado em contrário.

O termo "C₁ a ₇" denota um radical possuindo até e incluindo um máximo de 7, é preferido até e incluindo um máximo de 4, átomos de carbono, sendo os radicais em questão não ramificados ou ramificados uma ou mais vezes.

Qualquer referência a compostos ou sais no plural deve ser sempre entendida como incluindo um composto ou um sal.

Os átomos de carbono assimétricos que podem estar presentes (por exemplo, em compostos de fórmula I (ou num N-óxido destes) em que $n=1$ e R é um alquilo inferior) podem ter a configuração (R), (S) ou (R,S), de preferência a configuração (R) ou (S). Os substituintes numa ligação dupla ou num anel podem estar na forma *cis* (= Z) ou *trans* (= E). Concordantemente, os presentes compostos podem estar na forma de misturas isoméricas ou na forma de isómeros puros, de preferência na forma de um diastereoisómero enantiomericamente puro.

O índice r é de preferência 0 ou 1.

O índice n é de preferência 0 ou 1, especialmente 0. Pode também ser 2.

O índice m é de preferência 0, 1 ou 2, especialmente 0 ou também 1.

Dos membros de anéis A, B, D, E e T da fórmula I, não mais de três devem ser N, e os outros são CH ou CQ. De preferência, os membros de anéis A, B, D e E são cada um CH ou CQ e T é N.

Quando G é um grupo bivalente $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ou $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, o grupo metileno é em cada caso ligado ao anel possuindo os membros de anel A, B, D, E e T, enquanto o heteroátomo (O, S ou NH) é ligado ao anel de isoquinolina da fórmula I.

O alquilenos C_1 a 7 pode ser ramificado ou, de preferência, não ramificado e é especialmente um alquilenos C_1-C_4 ramificado ou, de preferência, não ramificado, especialmente metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), trimetileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ou tetrametileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). G é de preferência metileno. O alquilenos C_1 a 7 G é de preferência não substituído, mas pode ser substituído por aciloxi, oxo, halogéneo ou hidroxil.

O acilo em substituintes de alquilenos C_1 a 7 G substituído com aciloxi é de preferência arilcarboniloxi, em que o arilo é tal como definido abaixo, especialmente benzoiloxi ou alcanoiloxi C_1 a 7, mais especialmente benzoiloxi; o alquilenos substituído com aciloxi C_1 a 7 é especialmente metileno substituído com benzoiloxi.

G como alquilenos C_1 a 7 substituído com hidroxil é de preferência hidroximetileno ($\text{CH}(\text{OH})-$).

Um substituinte preferido de um alquilenos G C_1 a 7 oxo-substituído é carbonilo ($-\text{C}(\text{O})-$).

Substituintes de um alquilenos C_1 a 7 substituído com um halogéneo são alquilenos substituído com mono-halo a per-halo, tal como difluorometileno.

O alquilo C_1 a 7 é especialmente um alquilo C_1 - C_4 , por exemplo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-propilo, isopropilo ou, especialmente, metilo ou também etilo, ou, no caso de Y como alquilo C_1 a 7 , pode ser especialmente isopentilo.

O arilo é de preferência um radical aromático possuindo de 6 a 14 átomos de carbono, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, fluorenilo ou fenantrenilo, especialmente fenilo, sendo o radical arilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes, de preferência até três, especialmente um ou dois substituintes, especialmente seleccionados a partir de amino, amino mono-substituído ou di-substituído, halogéneo, alquilo, alquilo substituído, hidroxil, hidroxil eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carboxil, carboxil esterificado, alcanoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono-substituído ou N,N-di-substituído, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, feniltio, fenil-alquiltio C_1 a 7 , alquilfeniltio, fenil-sulfinilo, fenil-alquilsulfinilo C_1 a 7 , alquilfenilsulfinilo, fenil-sulfonilo, fenil-alcansulfonilo C_1 a 7 , alquilfenilsulfonilo, alquenilo C_1 a 7 , tal como etenilo, fenilo, aril-alquilo, tal como benzilo ou 1-metil-1-fenil-etilo, alquiltio C_1 a 7 , tal como metiltio, alquilo C_1 a 7 -sililo, tal como trimetilsililo, alcanoílo C_1 a 7 , tal como acetilo, ciclo-

alquilo não substituído ou substituído, alquilmercapto C_1 a 7 , tal como metilmercapto ($-S-CH_3$), halo-alquilmercapto C_1 a 7 , tal como trifluorometilmercapto ($-S-CF_3$), alcanossulfonilo C_1 a 7 , halo-alcanossulfonilo C_1 a 7 , tal como, especialmente, trifluorometanossulfonilo, di-hidroxibora ($-B(OH)_2$), heterociclilo, e alquilenodioxo C_1 a 7 , tal como metilenodioxo, ligados a átomos de carbono adjacentes do anel ou em que duas posições adjacentes são substituídas por alquilenos ou alquilenos para formar um anel de 5 a 7 membros que seja fundido com o anel arilo; arilo é de preferência fenilo que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes do grupo de cima especialmente halogéneo, especialmente flúor ou cloro; alquilo C_1 a 7 , especialmente metilo, etilo, propilo ou t-butilo; halo-alquilo C_1 a 7 , especialmente trifluorometilo; hidroxilo; alcoxi C_1 a 7 , especialmente metoxi ou etoxi; um fenil-alcoxi inferior, alcanóilo C_1 a 7 , tal como acetilo, feniloxi, halo-alquiloxi C_1 a 7 , tal como trifluorometoxi ou 1,1,2,2-tetrafluoroetiloxi, alcóxicarbonilo C_1 a 7 , tal como etóxicarbonilo, alquilmercapto C_1 a 7 , tal como metilmercapto, halo-alquilmercapto C_1 a 7 , tal como trifluorometilmercapto, hidroxilo-alquilo C_1 a 7 , tal como hidroximetilo, alcanossulfonilo C_1 a 7 , tal como metanossulfonilo, halo-alcanossulfonilo C_1 a 7 , tal como trifluorometanossulfonilo, fenilssulfonilo; mais especialmente através de um ou dois substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir de alquilo C_1 a 7 não substituído ou substituído, especialmente metilo, t-butilo ou trifluorometilo e halogéneo, especialmente flúor ou cloro.

O heteroarilo é de preferência um radical heterocíclico insaturado no anel de ligação e é de preferência mono-cíclico ou também bi-cíclico ou tri-cíclico; em que pelo menos no anel de ligação ao radical da molécula de fórmula I um ou mais, de preferência de um a quatro, especialmente um ou dois, átomos de carbono de um radical arilo correspondente foram substituídos por um hetero-átomo seleccionado a partir do grupo que consiste em azoto, oxigénio e enxofre, possuindo o anel de ligação de preferência de 4 a 12, especialmente de 5 a 7, átomos no anel; em que o heteroarilo é não substituído ou substituído por um ou mais, especialmente de um a três, substituintes idênticos ou diferentes do grupo que consiste nos substituintes mencionados acima como substituintes de arilo; e é especialmente um radical heteroarilo seleccionado a partir do grupo que consiste em imidazolilo, tienilo, furilo, piranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo substituído com um alquilo inferior, benzimidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizininilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizininilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo e furazanilo, sendo cada um destes radicais ligado via

um anel possuindo pelo menos um heteroátomo no radical da molécula da fórmula I; é especialmente preferido piridilo.

O termo "inferior" deve ser lido como significando "C₁₋₇" ao longo de todo o pedido.

O amino mono-substituído ou di-substituído é especialmente um amino que é substituído por um ou dois radicais idênticos ou diferentes de um alquilo inferior, tal como metilo; um hidroxialquilo inferior, tal como 2-hidroxietilo; um fenilalquilo inferior; um alcanóilo inferior, tal como acetilo; benzoílo; benzoílo substituído, em que o radical fenilo é não substituído ou, especialmente, é substituído por um ou mais, de preferência um ou dois, substituintes seleccionados a partir de nitro e amino, ou também de halogéneo, amino, um N,N,N-di-alquilamino inferior, hidroxil, ciano, carboxil, um alcóxicarbonil inferior, um alcanóilo inferior e carbamoílo; e um fenilalcóxilcarbonil inferior em que o radical fenilo é não substituído ou, especialmente, é substituído por um ou mais, de preferência um ou dois, substituintes seleccionados a partir de nitro e amino, ou também de halogéneo, amino, um alquilamino inferior de um N,N,N-di-alquilamino inferior, hidroxil, ciano, carboxil, um alcóxicarbonil inferior, um alcanóilo inferior e carbamoílo; e é de preferência um N-alquilamino inferior, tal como N-metilamino, um hidroxialquilamino inferior, tal como 2-hidroxietilamino, um fenilalquilamino inferior, tal como benzilamino, um N,N-di-alquilamino inferior, um N-fenilalquilo inferior-

Nalquilamino inferior, um N,N-di-alquilfenilamino inferior, um alcanoilamino inferior, tal como acetilamino, ou um substituinte seleccionado a partir do grupo que consiste em benzoilamino e um fenil-alcoxicarbonilamino inferior, em que em cada caso o radical fenilo é não substituído ou, especialmente, é substituído por nitro ou amino, ou também por halogéneo, amino, um N-alquilamino inferior, um N,N-di-alquilamino inferior, hidroxí, ciano, carboxi, um alcoxicarbonilo inferior, um alcanóilo inferior ou por carba-móilo, ou alternativamente ou adicionalmente ao grupo precedente de radicais, por aminocarbonilamino.

O halogéneo é especialmente flúor, cloro, bromo ou iodo, mais especificamente flúor, cloro ou bromo, em particular flúor e cloro.

O alquilo tem de preferência até um máximo de 12 átomos de carbono e é especialmente um alquilo inferior, mais especialmente metilo ou também etilo, n-propilo, isopropilo ou terc-butilo.

O alquilo substituído é especialmente um alquilo inferior, de preferência metilo, que pode conter um ou mais, especialmente até três, substituintes seleccionados especialmente a partir do grupo que consiste em halogéneo, especialmente flúor, por exemplo triflurometilo ou perfluoroalquilo em geral, e também amino, um N-alquilamino inferior, um N,N-di-alquilamino inferior, um N-alcanoilamino inferior, hidroxí, ciano, carboxi, um alcoxicarbonilo

inferior e um fenil-alcoxicarbonilo inferior. O trifluorometilo é um alquilo substituído importante.

O hidroxi eterificado é especialmente um C₈-C₂₀alquiloxi, tal como n-deciloxi, um alcoxi inferior (preferido), tal como metoxi, etoxi, isopropiloxi ou n-pentiloxi, um fenil-alcoxi inferior, tal como benziloxi, ou também feniloxi, ou, alternativamente ou adicionalmente ao grupo antecedente, C₈-C₂₀alquiloxi, tal como um n-deciloxi, halo-alcoxi inferior, tal como trifluorometiloxi ou 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi.

O hidroxi esterificado é especialmente um alcanoiloxi inferior, benzoiloxi, um alcoxicarboniloxi inferior, tal como terc-butoxicarboniloxi ou um fenil-alcoxicarboniloxi inferior, tal como benziloxicarboniloxi.

O carboxi esterificado é especialmente um alcoxilocarbonilo inferior tal como terc-butoxicarbonilo ou etoxicarbonilo, um fenil-alcoxicarbonilo inferior ou feniloxicarbonilo.

O alcanóilo é especialmente um alquil-carbonilo, mais especialmente um alcanóilo inferior, por exemplo acetilo.

O carbamoílo N-mono-substituído ou N,N-di-substituído é especialmente substituído no azoto terminal

por um ou dois substituintes alquilo inferior, fenil-alquilo inferior ou hidroxialquilo inferior.

O alquilfeniltio é especialmente um alquilfeniltio inferior.

O alquilfenilsulfinilo é especialmente um alquilfenilsulfinilo inferior.

O alquilfenilsulfonilo é especialmente um alquilfenilsulfonilo inferior.

O piridilo Y é de preferência um 3-piridilo ou 4-piridilo.

O cicloalquilo não substituído ou substituído é de preferência C₃-C₈cicloalquilo que é não substituído ou é substituído do mesmo modo que o arilo, especialmente tal como definido para fenilo. É dada preferência a ciclohexilo, ou também ciclopentilo ou ciclopropilo. É também dada preferência a um 4-alquilo inferior-ciclohexilo, tal como 4-terc-butilciclohexilo.

Se presente, Z é de preferência amino, um hidroxialquilamino inferior, tal como um 2-hidroxietilamino, alcanoilamino inferior, tal como acetilamino, nitrobenzoilamino, tal como 3-nitrobenzoilamino, aminobenzoilamino, tal como 4-aminobenzoilamino, um fenilalcoxicarbonilamino inferior, tal como benziloxycarbonilamino, ou halogéneo,

tal como bromo; de preferência apenas um substituinte está presente ($m = 1$), especialmente um dos últimos substituintes mencionados, especialmente halogéneo. É dada uma preferência muito especial a um composto de fórmula I (ou um N-óxido deste) em que Z não está presente ($m = 0$).

O heterociclilo é especialmente um heterociclilo com cinco ou seis membros possuindo 1 ou 2 heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste em azoto, oxigénio e enxofre, cujo heterociclilo pode ser insaturado ou completamente ou parcialmente saturado, e ser não substituído ou substituído, especialmente por um alquilo inferior, tal como metilo; é dada preferência a um radical seleccionado a partir de 2-metil-pirimidin-4-ilo, oxazol-5-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo e 1-metil-pirazol-3-ilo.

O arilo na forma de fenilo que é substituído por um alquilenodioxilo inferior, tal como metilenodioxilo, ligado a dois átomos adjacentes de carbono é de preferência 3,4-metilenodioxifenilo.

Um N-óxido de um composto de fórmula I é de preferência um N-óxido em que um azoto do anel de isoquinolina ou um azoto no anel possuindo os membros de anel A, B, D e E possui um átomo de oxigénio, ou mais de um dos átomos de azoto mencionados possuem um átomo de oxigénio.

Os sais são especialmente os sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos de fórmula I (ou um N-óxido destes).

Tais sais são formados, por exemplo, através de compostos de fórmula I (ou um N-óxido destes) possuindo um átomo de azoto básico como sais de adição ácida, de preferência com ácidos orgânicos ou inorgânicos, especialmente os sais farmacêuticamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo, os halogenetos de hidrogénio, tais como ácido clorídrico; ácido sulfúrico; ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, os ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico ou sulfâmico, por exemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido 2-hidroxibutírico, ácido glucónico, ácido glucosemonocarboxílico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucárico, ácido galactárico, aminoácidos, tais como ácido glutâmico, ácido aspártico, N-metilglicina, ácido acetilaminoacético, N-acetilasparagina, N-acetilcisteína, ácido pirúvico, ácido acetoacético, fosfosserina, ácido 2-glicerofosfórico ou 3-glicerofosfórico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclo-hexanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 1-hidroxinaftil-2-carboxílico ou 3-hidroxinaftil-2-carboxílico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico,

ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido 4-aminossalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido metanossulfónico ou etanossulfónico, ácido 2-hidroxi-etanossulfónico, ácido etano-1,2-dissulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido 2-naftalenossulfónico, ácido 1,5-naftalenodissulfónico, ácido N-ciclo-hexilsulfâmico, ácido N-metil-sulfâmico, N-etil-sulfâmico ou N-propil-sulfâmico, ou outros ácidos orgânicos protónicos, tais como ácido ascórbico.

Quando estão presentes radicais com carga negativa, tais como carboxi ou sulfo, podem também ser formados sais com bases, por exemplo sais metálicos ou de amónio, tais como sais de metais alcali ou de metais de terra alcalina, por exemplo, sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais de amónio com amónia ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias, por exemplo trietilamina ou tri(2-hidroxi-etil)amina, ou bases heterocíclicas, por exemplo N-etilpiperidina ou N,N'-dimetil-piperazina.

Quando um grupo básico e um grupo ácido estão presentes na mesma molécula, um composto de fórmula I (ou um N-óxido deste) pode também formar sais internos.

Para isolamento ou purificação é também possível utilizar sais farmacêuticamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Apenas os sais farmacêuticamente

aceitáveis ou os compostos livres (opcionalmente na forma de composições farmacêuticas) são utilizados terapeuticamente, e são por essa razão os preferidos.

Tendo em vista a íntima relação entre os compostos na forma livre e na forma dos seus sais, incluindo também os sais que podem ser utilizados como intermediários, por exemplo na purificação dos novos compostos ou para a sua identificação, aqui antes e daqui em diante qualquer referência aos compostos livres deve também ser compreendida como incluindo os correspondentes sais, conforme apropriado e conveniente.

O presente invento refere-se ainda à utilização de acordo com as reivindicações da inibição da RAF-cinase, que compreende o contacto da RAF-cinase com um composto de fórmula I. De preferência, a RAF-cinase é B-RAF-cinase ou C-RAF-cinase, ou uma RAF-cinase mutante, especialmente uma B-RAF-cinase mutante, particularmente o mutante V599E.

Os compostos de fórmula I (ou N-óxidos destes) têm propriedades farmacológicas valiosas, tal como descrito acima.

Um composto de fórmula I (ou um N-óxido deste) pode ser administrado por si próprio ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, sendo possível a utilização de combinações fixas ou que um composto de acordo com o invento e um ou mais outros agentes

terapêuticos sejam administrados de um modo escalonado ao longo do tempo ou independentemente uns dos outros, ou é possível a administração combinada de combinações fixas e de um ou mais outros agentes terapêuticos. Em particular, pode ser efectuada a administração de um composto de fórmula I (ou de um N-óxido deste) para tratamento de tumores, juntamente ou adicionalmente, em combinação com quimioterapia (combinação com um ou mais outros agentes quimioterapêuticos, especialmente citostáticos, ou com hormonas ou compostos possuindo uma actividade semelhante a hormonas), radioterapia, imunoterapia, tratamento cirúrgico ou combinações destes. É também possível terapia de longo prazo, tal como terapia adjuvante em conjunto com outros métodos de tratamento, tais como os agora mencionados. O tratamento para manter o *status* de um paciente após remissão do tumor ou mesmo como tratamento quimiopreventivo, por exemplo no caso de pacientes em risco, é também possível.

São considerados como agentes terapêuticos com os quais os compostos de acordo com o invento podem ser combinados especialmente um ou mais compostos antiproliferativos, citostáticos ou citotóxicos, por exemplo um ou mais agentes quimioterapêuticos seleccionados a partir do grupo que compreende um inibidor da biossíntese de poliaminas, um inibidor de uma proteína-cinase diferente, especialmente a proteína-cinase C ou uma proteína tirosina-cinase, tal como a proteína tirosina-cinase receptora do factor de crescimento epidérmico, um inibidor de um factor de crescimento, tal como o factor de crescimento endotelial

vascular, uma citocina, um regulador negativo do crescimento, tal como TGF- β ou IFN- β , um inibidor da aromatase, hormonas ou análogos de hormonas e um agente citostático convencional.

Os compostos de acordo com o invento são pretendidos não só para o tratamento (profilático e, de preferência, terapêutico) de seres humanos, mas também para o tratamento de outros animais de sangue quente, por exemplo de animais comercialmente úteis, por exemplo roedores, tais como ratinhos, coelhos ou ratos, ou cobaias.

Em geral, o invento refere-se também à utilização de um composto de fórmula I (ou um N-óxido deste) na inibição da actividade de RAF-cinase de acordo com as reivindicações.

Um composto de fórmula I (ou um N-óxido deste) pode também ser utilizado para fins de diagnóstico, por exemplo para que tumores obtidos de animais de sangue quente, especialmente seres humanos, como "hospedeiros" originais e transplantados para ratinhos, possam ser examinados quanto a um crescimento reduzido após adição de um tal composto, para se estudar assim a sua sensibilidade ao composto em questão, permitindo assim que possíveis métodos de tratamento para uma doença tumoral no hospedeiro original sejam melhor avaliados e determinados: isto não faz parte do invento.

Nos grupos de compostos de fórmula I preferidos mencionados abaixo, as definições de substituintes das definições gerais acima mencionadas podem ser utilizadas por conveniência, por exemplo para substituir definições mais gerais por definições que sejam mais específicas ou, especialmente, por definições que estejam indicadas como sendo preferidas; em cada caso é dada preferência às definições indicadas acima como sendo preferidas ou mencionadas para fins de exemplo.

É dada preferência a um composto de fórmula I em que:

r é de 0 a 2, de preferência 0;

n é 0 ou 1;

m é 1 ou, especialmente, 0;

A, B, D e E são cada um CH e T é N, ou A, D e E são cada um CH e B e T são N, ou A, B, E e T são CH e D é N, ou A, T, D e E são CH e B é N; particularmente em que A, B, D e E são cada um CH e T é N, ou A, D e E são cada um CH e B e T são N.

G é um alquilenos inferior especialmente metileno ou etileno ($-\text{CH}_2--\text{CH}_2-$), $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, hidroximetileno ou benziloxi-metileno;

Q é metilo que está ligado a A, a D ou a A e D;

R é H ou um alquilo inferior, especialmente H ou metilo;

X é $-\text{NR}-$, oxa ou tia, especialmente $-\text{NH}-$;

Y é fenilo que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes

seleccionados a partir do grupo que consiste em amino; um alcanoilamino inferior, especialmente acetilamino; halogéneo, especialmente flúor, cloro ou bromo; um alquilo inferior não substituído ou substituído, especialmente metilo, etilo, propilo, t-butilo ou um halo-alquilo inferior, especialmente trifluorometilo; hidroxí; um alcoxi inferior, especialmente metoxi ou etoxi; um fenil-alcoxi inferior, especialmente benziloxi; ciano, um alcenilo inferior, tal como etenilo, C₈-C₁₂alcoxi, especialmente n-deciloxi, um alcoxycarbonilo inferior, tal como terc-butoxycarbonilo, carbamoílo, um alquylcarbamoílo inferior, tal como N-metil-carbamoílo ou N-terc-butil-carbamoílo, um alcanóilo inferior, tal como acetilo, feniloxi, um halo-alquilo inferior, tal como trifluorometoxi ou 1,1,2,2-tetrafluoroetiloxi, um alcoxycarbonilo inferior, tal como etoxycarbonilo, um alquylmercapto inferior, tal como metilmercapto, um halo-alquylmercapto inferior, tal como trifluorometilmercapto, um hidroxí-alquilo inferior, tal como hidroximetilo ou 1-hidroximetilo, um alcanossulfonilo inferior, tal como metanossulfonilo, um halo-alcanossulfonilo inferior, tal como trifluorometanossulfonilo, fenilsulfonilo e um alquilenodioxí inferior, tal como metilenodioxí, ligado a dois átomos de carbono adjacentes ou em que duas posições adjacentes são substituídas por alquilenos ou alquilenos para formarem um anel de 5 a 7 membros que é fundido com o anel fenilo, especialmente através de um ou dois substituintes seleccionados a partir de halogéneo, tal como cloro ou bromo, um alquilo inferior não substituído, tal como metilo, e um halo-alquilo

inferior substituído, tal como trifluorometilo, Y é especialmente fenilo ou fenilo que é substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes, que são especialmente halogéneo, especialmente flúor ou cloro, e/ou um alquilo inferior não substituído ou substituído;

Z é amino; um N-alquilamino inferior, tal como N-metilamino; um hidroxi-alquilamino inferior, tal como 2-hidroxietilamino; um fenil-alquilamino inferior, tal como benzilamino; um N,N-di-alquilamino inferior; um N-fenil-alquilo inferior-N-alquilamino inferior; um N,N-di-alquilfenilamino inferior; um alcanoilamino inferior, tal como acetilamino; ou um substituinte seleccionado a partir do grupo que consiste em benzoilamino e um fenil-alcoxi-carbonilamino inferior, em que o radical fenilo é em cada caso não substituído ou, especialmente, é substituído por nitro ou por amino, ou também por halogéneo, amino, um N-alquilamino inferior, um N,N-di-alquilamino inferior, hidroxi, ciano, carboxi, um alcoxicarbonilo inferior, um alcanóilo inferior ou por carbamoílo; ou Z é halogéneo, especialmente bromo; mais especialmente amino, acetilamino, nitrobenzoilamino, aminobenzoilamino, 2-hidroxietilamino, benziloxicarbonilamino ou bromo; e

ou um sal ou N-óxido deste.

É dada preferência especial a um composto de fórmula I em que:

r é 0;

n é 0;

m é 0;

B, D, E e T são CH e A é N (3-piridil), ou especialmente em que A, B, D e E são cada um CH e T é N (4-piridil);

G é um alquilenos inferior, especialmente metileno;

X é -NR- especialmente -NH-;

Y é fenilo que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir do grupo que consiste em halogéneo, especialmente flúor ou, mais especialmente, cloro ou bromo; um alquilo inferior, especialmente metilo; e um haloalquilo inferior, especialmente trifluorometilo; especialmente 4-clorofenilo, 2-, 3- ou 4-metilfenilo, 4-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, ou mais especialmente 3,5-dimetilfenilo; ou também 4-metil-3-iodofenilo, 3,4-bis(trifluorometil)fenilo ou 3-bromo-4-etilfenilo;

ou um sal deste.

É também dada especial preferência a um composto de fórmula I em que:

r é 0;

n é de 0 a 2;

m é 0;

A, B, D e E são cada um CH e T é N;

G é metileno;

R é H;

X é -NR-, especialmente -NH-; e

Y é fenilo que é não substituído ou substituído

por halogéneo, especialmente flúor ou cloro, ou por um alquilo inferior, tal como metilo ou triflurometilo, um alcoxi inferior, especialmente metoxi, tal como 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo ou 4-trifluorometoxifenilo; naftilo; ciclo-hexilo que é não substituído ou substituído por um alquilo inferior, especialmente por terc-butilo, tal como 4-terc-butilciclo-hexilo; indolilo que é não substituído ou substituído por halogéneo, especialmente por flúor, especialmente 6-fluoroindol-3-ilo; ou um alquilo inferior, especialmente isopentilo;

ou um sal deste quando está presente um grupo formador de sal.

Em particular, é dada preferência também a um composto de fórmula I em que:

r é 0;

n é 0;

m é 0;

B, D, E e T são CH e A é N ou A, B, D e E são cada um CH e T é N;

G é um alquilenos inferior;

X é -NH-;

Y é fenilo que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir do grupo que consiste em halogéneo e um alquilo inferior.

É também dada preferência a um composto de fórmula I em que:

r é 0;

n é de 0 a 2;

m é 0;

A, B, D e E são cada um CH e T é N;

G é metileno;

R é H;

X é -NR; e

Y é fenilo que é não substituído ou substituído por halogéneo, um alquilo inferior, um alcoxi inferior ou ciclo-hexilo que é não substituído ou substituído por um alquilo inferior.

Em particular, compostos especialmente úteis incluem aqueles em que:

r é 0;

n é 0;

m é 0;

A, B, D e E são cada um CH e T é N;

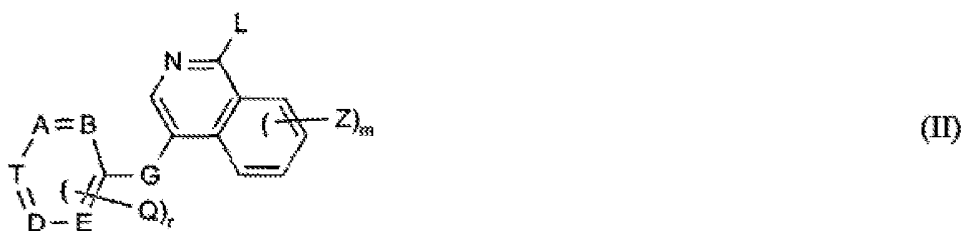
G é metileno;

X -NH-; e

Y é fenilo que é substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir de halogéneo e um alquilo inferior. É dada preferência especial a compostos em que Y é fenilo que é substituído na posição 4 por t-butilo ou trifluorometilo.

Os compostos de acordo com o invento podem ser preparados através de processos conhecidos *per se* para outros compostos, especialmente através de:

a) reacção de um composto de fórmula II,



em que r , m , A , B , D , E , T , G , Q e Z são tal como definido para um composto fórmula I e L é um grupo de saída nucleofugo, com um composto de fórmula III



em que n , R , X e Y são tal como definidos para um composto de fórmula I, estando os grupos funcionais nos compostos de fórmula II e de fórmula III que não participam na reacção na forma protegida, se necessário, e removendo quaisquer grupos protectores que estejam presentes, em que os compostos de partida mencionados no processo a) podem também estar na forma de sais quando estiver presente um grupo formador de sal e a reacção na forma de sal seja possível;

e, se desejado, convertendo um composto resultante de fórmula I, ou um N-óxido deste, num composto diferente de fórmula I ou num N-óxido deste, convertendo um composto livre de fórmula I, ou um N-óxido deste, num sal,

convertendo um sal resultante de um composto de fórmula I, ou de um N-óxido deste, no composto livre ou num sal diferente e/ou separando uma mistura de compostos isoméricos de fórmula I, ou seus N-óxidos, em cada um dos isómeros.

Descrição detalhada das variantes do processo:

Em seguida, é dada uma descrição mais detalhada do processo de preparação, e r, n, m, A, B, D, E, G, Q, R, X, Y e Z são tal como definidos para compostos de fórmula I, a menos que indicado em contrário.

Processo a)

No composto de fórmula I, um grupo L de saída nucleofugo é especialmente halogéneo, mais especialmente bromo, iodo ou, muito especialmente, cloro.

A reacção entre o composto de fórmula II e o composto de fórmula III ocorre em solventes polares inertes adequados, especialmente álcoois, por exemplo, alcanóis inferiores tais como metanol, propanol ou, especialmente, etanol ou n-butanol, ou ocorre numa fusão sem a adição de um solvente, especialmente quando um dos reagentes está na forma líquida. A reacção ocorre a temperaturas elevadas, de preferência de aproximadamente 60°C ate à temperatura de refluxo, por exemplo sob condições de refluxo ou a uma temperatura de aproximadamente 90 a aproximadamente 110°C. O composto de fórmula III pode também ser utilizado na

forma de um sal, por exemplo na forma de um sal de adição ácida com um ácido forte, tal como um halogeneto de hidrogénio, por exemplo na forma de um sal cloridrato, ou do ácido correspondente, por exemplo ácido clorídrico, e pode ser adicionado num solvente adequado, por exemplo um éter, tal como dioxano.

Quando um ou mais outros grupos funcionais, por exemplo carboxilo, hidroxilo, amino ou mercapto, num composto de fórmula II e/ou III estão presentes na forma protegida ou têm de estar presentes na forma protegida porque não devem participar na reacção, os grupos protectores são grupos que são vulgarmente utilizados na síntese de compostos peptídicos, mas também na síntese de cefalosporinas e penicilinas bem como de derivados de ácidos nucleicos e açúcares. Os grupos protectores podem estar já presentes nos precursores e são para proteger os grupos funcionais em questão contra reacções secundárias, tais como acilações, eterificações, esterificações, oxidações, solvólise e semelhantes. Os grupos protectores para grupos funcionais nos materiais de partida cuja reacção se pretende evitar, especialmente os grupos carboxilo, amino, hidroxilo e mercapto, incluem especialmente aqueles grupos protectores (grupos protectores convencionais) que são vulgarmente utilizados na síntese de compostos peptídicos, cefalosporinas, penicilinas ou derivados de ácidos nucleicos e açúcares. Os grupos protectores podem estar já presentes nos precursores e servem para proteger os grupos funcionais em questão contra

reacções secundárias indesejadas, tais como acilações, eterificações, esterificações, oxidações, solvólise, etc. Nalguns casos os grupos protectores podem fazer com que as reacções prossigam selectivamente, por exemplo estero-selectivamente. É uma característica dos grupos protectores que estes possam ser facilmente removidos, isto é, sem reacções secundárias indesejadas, por exemplo através de solvólise, através de redução, através de fotólise ou enzimaticamente, por exemplo também sob condições análogas às condições fisiológicas, e que estes não estejam presentes nos produtos finais. O perito na arte saberá ou poderá facilmente verificar que grupos protectores são adequados nas reacções aqui mencionadas anteriormente e daqui em diante.

A protecção de grupos funcionais por meio de tais grupos protectores, os próprios grupos protectores e as reacções para a sua remoção são descritos, por exemplo, em trabalhos padrão tais como J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London e New York, 1973, em Th.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981, em "The Peptides"; Volume 3 (E. Gross e J. Meienhofer, eds.), Academic Press, London e New York 1981, em "Methoden der organischen Chemie", Houben Weyl, 4ª edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, em H-D. Jakubke e H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach e Basle, 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie

der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

De preferência são introduzidos os grupos protectores mencionados nos Exemplos e, se necessário, são removidos de modo análogo ao dos métodos mencionados.

Passos adicionais do processo

Nos passos adicionais do processo, que são realizados se desejado, os grupos funcionais nos compostos de partida que não participam na reacção podem estar presentes na forma desprotegida ou na forma protegida, por exemplo protegida por um ou mais dos grupos protectores mencionados acima no processo a). Todos ou alguns dos grupos protectores são então removidos através de um dos métodos mencionados no processo a).

Sais de compostos de fórmula I (ou um N-óxido destes) possuindo um grupo formador de sal podem ser preparados de um modo conhecido *per se*. Por exemplo, sais de adição ácida de compostos de fórmula I ou seus N-óxidos podem ser obtidos, por exemplo, através de tratamento com um ácido ou um reagente de permuta aniónica adequado. É também possível converter sais possuindo duas moléculas de ácido (por exemplo, um di-halogeneto de um composto de fórmula I (ou de um N-óxido deste)) em sais possuindo uma molécula de ácido por composto de fórmula I (ou um N-óxido deste) (por exemplo num mono-halogeneto); isso pode ser

alcançado, por exemplo, através de aquecimento até ao estado fundido ou, por exemplo, através de aquecimento na forma sólida sob um vácuo elevado a temperatura elevada, por exemplo de 130 a 170°C, sendo expelida uma molécula do ácido por molécula de um composto de fórmula I (ou de um N-óxido deste).

Os sais podem ser convertidos nos compostos livres de um modo comum, por exemplo através de tratamento com um agente básico adequado, por exemplo com carbonatos de metais alcali, hidrogenocarbonatos ou hidróxidos, por exemplo carbonato de potássio ou hidróxido de sódio.

Misturas estereoisoméricas, por exemplo misturas de diastereoisómeros, podem ser separadas nos correspondentes isómeros de um modo conhecido *per se* por meio de procedimentos de separação adequados. Por exemplo, as misturas diastereoisoméricas podem ser separadas nos diastereoisómeros individuais através de cristalização fraccionada, cromatografia, partição em solventes e semelhantes. A separação pode ser realizada no estágio de um dos materiais de partida ou no caso dos compostos de fórmula I neles próprios. Os enantiómeros podem ser separados através da formação de sais diastereoisoméricos, por exemplo através da formação de sal com um ácido quiral enantiomericamente puro, ou através de métodos cromatográficos, por exemplo através de cromatografia, e.g. HPLC, em materiais transportadores cromatográficos com ligandos quirais.

Um composto de fórmula I pode ser convertido num N-óxido correspondente. A reacção é realizada com um agente oxidante adequado, de preferência um peróxido, por exemplo ácido m-cloroperbenzóico, num solvente adequado, por exemplo um hidrocarboneto halogenado, tal como clorofórmio ou cloreto de metileno, ou num ácido alcanocarboxílico inferior, tal como ácido acético, de preferência a uma temperatura ambiente de 0°C até à temperatura de fervura da mistura reaccional, especialmente aproximadamente à temperatura ambiente.

Um composto de fórmula I (ou um N-óxido deste) em que Z é um alcanoilamino inferior pode ser hidrolisado no correspondente composto amino (Z = amino), por exemplo através de hidrólise com um ácido inorgânico, especialmente ácido clorídrico (HCl), em solução aquosa, sendo possível adicionar outros solventes, de preferência a uma temperatura elevada, por exemplo sob refluxo.

Um composto de fórmula I (ou um N-óxido deste) em que Z é amino substituído por um ou dois radicais idênticos ou diferentes seleccionados a partir de um alquilo inferior, um hidroxialquilo inferior e um fenilalquilo inferior pode ser convertido no composto que é correspondentemente substituído no grupo amino, por exemplo, através de reacção com um halogeneto de alquilo inferior, um hidroxihalogeneto de alquilo inferior, que é hidroxiprotectado se necessário (ver processo a)), ou um fenilhalogeneto de alquilo inferior sob condições reacionais análogas às

mencionadas no processo a). Para a introdução de substituintes de 2-hidroxi-alquilo inferior no grupo amino Z, é também possível começar a adição a partir de um epóxido (por exemplo óxido de etileno). A adição é realizada especialmente em solução aquosa e/ou na presença de solventes polares, tais como álcoois, por exemplo metanol, etanol, isopropanol ou etilenoglicol, éteres, tais como dioxano, amidas, tal como dimetilformamida, ou fenóis, tais como fenol, também sob condições anidras, em solventes apolares, tais como benzeno e tolueno, ou em emulsões benzeno/água, opcionalmente na presença de catalisadores ácidos ou básicos, por exemplo soluções alcalinas, tais como solução de hidróxido de sódio, ou na presença de catalisadores de fase sólida enriquecidos em hidrazina, tal como óxido de alumínio, em éteres, por exemplo éter dietílico, geralmente a temperaturas de aproximadamente de 0°C até à temperatura de fervura da mistura reaccional em questão, de preferência de 20°C até à temperatura de refluxo, quando apropriado sob elevada pressão, por exemplo numa tubagem de bomba, pelo que a temperatura de fervura pode também ser excedida, e/ou sob um gás inerte, tal como azoto ou árgon. A alquilação redutora de um grupo amino Z com um alcenoaldeído inferior, um fenil-alcenoaldeído inferior ou um hidroxi-alcenoaldeído inferior, que esteja hidroxi-protegido se necessário, é também possível. A alquilação redutora ocorre de preferência com hidrogenação na presença de um catalisador, especialmente um catalisador de metais nobres, tais como platina ou, especialmente, paládio, que é de preferência ligado a um material de

suporte, tal como carbono, ou um catalisador de metais pesados, tal como níquel de Raney, a pressão normal ou a pressões de 0,1 a 10 megapascals (MPa) ou com redução por meio de hidratos complexos, tais como boro-hidreto, especialmente cianoboro-hidretos de metais alcali, por exemplo cianoboro-hidreto de sódio, na presença de um ácido adequado, de preferência de um ácido relativamente fraco, tal como um ácido alcanocarboxílico inferior ou, especialmente, um ácido sulfónico, tal como ácido p-tolueno-sulfónico; em solventes habituais, por exemplo álcoois, tais como metanol ou etanol, ou éteres, por exemplo éteres cíclicos, tais como tetra-hidrofurano, na ausência ou presença de água.

Num composto de fórmula I (ou um N-óxido deste), um grupo amino Z pode ser convertido através de acilação num grupo amino que é substituído por um alcanoílo inferior, benzoílo, benzoílo substituído ou por um fenil-alcoxicarbonilo inferior em que o radical fenilo é não substituído ou substituído. Os ácidos correspondentes contêm um grupo carboxilo livre ou estão na forma de derivados ácidos reactivos destes, por exemplo na forma de ésteres activados derivados ou anidridos reactivos e também amidas cíclicas reactivas. Os derivados ácidos reactivos podem também ser formados *in situ*. Os ésteres activados são especialmente ésteres que são insaturados no átomo de carbono de ligação do radical a esterificar, por exemplo do tipo éster de vinilo, tal como ésteres de vinilo (obteníveis, por exemplo, através de trans-esterificação de

um éster correspondente em acetato de vinilo; método de éster de vinilo activado), ésteres de carbamoílo (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com um reagente isoxazólio; método de 1,2-oxazólio ou de Woodward), ou ésteres de 1-alcoxivinilo inferior (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com um alcoxiacetileno inferior; método de etoxiacetileno), ou ésteres do tipo amidino, tais como ésteres de amidino N,N'-bi-substituídos (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com uma carbodiimida N,N'-bi-substituída adequada, por exemplo N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida ou, especialmente, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; método de carbodiimida) ou ésteres de amidino N,N-bi-substituídos (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com uma cianamida N,N-bi-substituída; método de cianamida), ésteres de arilo adequados, especialmente ésteres de fenilo substituídos adequadamente por substituintes electrófilos (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com um fenol adequadamente substituído, por exemplo 4-nitrofenol, 4-metilsulfonilfenol, 2,4,5-triclorofenol, 2,3,4,5,6-pentaclorofenol ou 4-fenildiazofenol, na presença de um agente de condensação, tal como N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida; método de ésteres de arilo activados), ésteres de cianometilo (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com cloroacetoneitrilo na presença de uma base; método de ésteres de cianometilo), tioésteres, especialmente não substituídos ou substituídos, por exemplo

nitro-substituídos, ésteres feniltio (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com tiofenóis não substituídos ou substituídos, por exemplo nitro-substituídos, *inter alia* por meio do método de anidrido ou carbodiimida; método de tioésteres activados), ou, especialmente, ésteres de amino ou amido (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com um composto N-hidroxiamino ou N-hidroxiamido, por exemplo N-hidroxisuccinimida, N-hidroxipiperidina, N-hidroxi-ftalimida, imida de ácido N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico, 1-hidroxibenzotriazole ou 3-hidroxi-3,4-di-hidro-1,2,3-benzotriazin-4-ona, por exemplo através do método de anidrido ou carbodiimida; método de ésteres de N-hidroxi-ilo activados). Ésteres internos, por exemplo γ -lactonas, podem também ser utilizados. Os anidridos de ácidos podem ser simétricos ou, de preferência, anidridos mistos desses ácidos, por exemplo anidridos com ácidos inorgânicos, tais como halogenetos ácidos, especialmente cloretos ácidos (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com cloreto de tionilo, pentacloro de fósforo, cloreto de fosgêneo ou de oxalilo; método de cloreto ácido), azidas (obteníveis, por exemplo, a partir de um éster de um ácido correspondente via a hidrazida correspondente e tratamento desta com ácido nitroso; método de azida), anidridos com semi-ésteres de ácido carbónico, por exemplo semi-ésteres de alquilo inferior de ácido carbónico (especialmente ésteres metílicos de ácido clorofórmico) (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com ésteres

de alquilo inferior de ácido clorofórmico ou com uma 1-alcoxicarbonilo inferior-2-alcoxi inferior-1,2-di-hidroquinolina; método de anidridos de ácidos O-alquilcarbônicos mistos), ou anidridos com ácidos fosfóricos di-halogenados, especialmente diclorados (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com oxiclreto fosforoso; método do oxiclreto fosforoso), anidridos com outros derivados do ácido fosfórico (por exemplo aqueles que podem ser obtidos com N-fenilfosforamidocloridrato de fenilo, ou fazendo reagir amidas de ácido alquilfosfórico na presença de anidridos de ácido sulfônico e/ou aditivos que reduzam a racemização, tais como N-hidroxibenzotriazole, ou na presença de éster dietílico de ácido cianofosfônico) ou com derivados de ácido fosforoso, ou anidridos com ácidos orgânicos, tais como anidridos mistos com ácidos carboxílicos orgânicos (obteníveis, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com um halogeneto de ácido alcano inferior- ou fenil-alcano inferior-carboxílico não substituído ou substituído, por exemplo cloreto de ácido fenilacético, ácido piválico ou ácido trifluoroacético; método de anidridos de ácidos carboxílicos mistos) ou com ácidos sulfônicos orgânicos (obteníveis, por exemplo, através de tratamento de um sal, tal como um sal de metal alcalino, do ácido correspondente com um halogeneto de ácido sulfônico orgânico adequado, tal como cloreto de ácido alcano inferior- ou aril-sulfônico, por exemplo metano- ou p-tolueno-sulfônico; método de anidridos de ácidos sulfônicos mistos) bem como anidridos simétricos (obteníveis, por exemplo, através da condensação

do ácido correspondente na presença de uma carbodiimida ou de 1-dietilaminopropina; método dos anidridos simétricos). Amidas cíclicas adequadas são especialmente amidas com diazaciclos com 5 membros de natureza aromática, tal como amidas com imidazoles, por exemplo imidazole (obtenível, por exemplo, através de tratamento do ácido correspondente com N,N'-carbonildiimidazole; método de imidazole), ou pirazole, por exemplo 3,5-dimetilpirazole (obtenível, por exemplo, através da hidrazida ácida através de tratamento com acetilacetona; método de pirazolidina). Tal como mencionado, os derivados de ácidos carboxílicos que são utilizados como agentes de acilação podem também ser formados *in situ*. Por exemplo, podem ser formados *in situ* ésteres de amidino N,N'-bi-substituídos através da reacção da mistura do material de partida de fórmula I com o ácido utilizado com agente de acilação na presença de uma carbodiimida N,N'-bi-substituída adequada, por exemplo N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida ou, especialmente, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. Para além disso, os ésteres amino ou amido dos ácidos utilizados como agente de acilação podem ser formados na presença do material de partida de fórmula I a ser acilado, através de reacção de uma mistura do ácido correspondente com os materiais de partida amino na presença de uma carbodiimida N,N'-bi-substituída, por exemplo N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, e de uma N-hidroxiamina ou N-hidroxiamida, por exemplo N-hidroxisuccinimida, opcionalmente na presença de uma base adequada, por exemplo 4-dimetilaminopiridina. Para além disso, a activação pode ser alcançada *in situ* através de

reacção com compostos N,N,N',N'-tetra-alquilurónio, tais como hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metilurónio, tetrafluoroborato de O-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametilurónio (na ausência ou presença de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno-(1,5,5)) ou tetrafluoroborato de O-(3,4-di-hidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazolin-3-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio. Finalmente, os anidridos de ácido fosfórico dos ácidos carboxílicos podem ser preparados *in situ* através de reacção de uma amida de ácido alquilfosfórico, tal com triamida de ácido hexametilfosfórico, na presença de um anidrido de ácido sulfónico, tal como anidrido de ácido 4-toluenossulfónico, com um sal, tal como tetrafluoroborato, por exemplo tetrafluoroborato de sódio, ou com um derivado diferente de triamida de ácido hexametilfosfórico, tal como hexafluoreto de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfónio, de preferência na presença de um aditivo que reduza a racemisação, tal como N-hidroxibenzotriazole. Se desejado, é adicionada uma base orgânica, de preferência uma amina terciária, por exemplo uma tri-alquilamina inferior, especialmente etildiisopropilamina ou, mais especialmente, trietilamina, e/ou uma base heterocíclica, por exemplo 4-dimetilaminopiridina ou, de preferência, N-metilmorfolina ou piridina. A condensação é realizada de preferência num solvente inerte, aprótico, de preferência anidrido ou numa mistura de solventes, por exemplo numa amida de ácido carboxílico, por exemplo formamida ou dimetilformamida, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo cloreto de metileno, tetracloreto de carbono ou clorobenzeno, uma cetona, por exemplo acetona,

um éter cíclico, por exemplo tetra-hidrofurano ou dioxano, um éster, por exemplo acetato de etilo, ou um nitrilo, por exemplo acetonitrilo ou numa mistura destes, quando apropriado a temperatura reduzida ou elevada, por exemplo num intervalo de temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente $+100^{\circ}\text{C}$, de preferência de aproximadamente -10°C a aproximadamente $+70^{\circ}\text{C}$, em que são também utilizados ésteres de arilsulfonilo a aproximadamente de $+100^{\circ}\text{C}$ a $+200^{\circ}\text{C}$, especialmente a temperaturas de 10 a 30°C , e, quando apropriado, sob uma atmosfera de gás inerte, por exemplo uma atmosfera de azoto ou árgon. São também possíveis solventes aquosos, por exemplo alcoólicos, e.g. etanol, ou solventes aromáticos, e.g. benzeno ou tolueno.

Um grupo nitro Z num composto de fórmula I pode ser reduzido num grupo amino, por exemplo através de redução com metais ou hidrogenação selectiva; por exemplo, através de reacção com sulfato de magnésio/amónio numa mistura água/álcool, tal como metanol/água, a temperatura elevada, por exemplo de 30 a 60°C (ver *Synth. Commun.* 25(2): 4025-4028, 1995); através de reacção com zinco/boro-hidreto numa amida ácida, tal como dimetilformamida, a temperaturas abaixo da temperatura ambiente, por exemplo a aproximadamente 0°C ; através de reacção com dibrometo de 1,1'-dioctil-4,4'-bipiridínio/tetrationato de sódio/carbonato de potássio em misturas de água/hidrocarboneto halogenado, por exemplo misturas de água/cloreto de metileno, a temperatura elevada, por exemplo de 25 a 35°C (ver *Tetrahedron Lett.* 34(46). 7445-7446, 1993); com boro-

hidreto de sódio num permutador iónico Amberlyte IRA-400 na forma de cloreto num álcool, tal como metanol/água, a temperaturas preferidas de 0 a 40°C (ver *Synthetic Commun.* 19(5/6): 805-811, 1989); com boro-hidreto de potássio numa mistura de hidrocarboneto halogenado/álcool, por exemplo cloreto de metileno/metanol, a temperaturas preferidas de 10 a 35°C (ver *Synthetic Commun.* 19(17): 3047-3050, 1989); com boro-hidreto de sódio em dioxano; com borano em tetra-hidrofurano; através de hidrogenação na presença de Pd/C num álcool a uma temperatura preferida de 0 a 35°C e na presença de formato de amónio (ver *Tetrahedron Lett.* 25(32): 3415-3418, 1989); com tetracloreto de titânio/hidreto de lítio-alumínio ou tetracloreto de titânio/magnésio num éter, tal como tetra-hidrofurano (ver *Bull. Chem. Soc. Belg.* 97(1): 51-53, 1988); ou cloreto férrico de amónio/água a temperatura elevada, de preferência sob refluxo (*Synth. Commun.* 22: 3189-3195, 1992).

Num composto de fórmula I em que G é um alquilo inferior aciloxi-substituído e os outros radicais são tal como definidos para a fórmula I, o radical acilo pode ser removido através de hidrólise, rendendo o composto correspondente de fórmula I em que G é um alquilenos inferior hidroxil-substituído. A hidrólise é de preferência realizada sob as condições vulgares, por exemplo na presença de ácidos ou bases, tais como HCl ou NaOH, em solução aquosa ou num solvente adequado ou mistura de solventes.

A partir de um composto de fórmula I em que G é um alquilo inferior aciloxi-substituído é também possível preparar um composto de fórmula I em que G é um alquilenos inferior. A reacção nesse caso é de preferência realizada com hidrogenação catalítica (hidrogénio na presença de um catalisador adequado) num solvente habitual ou mistura de solventes.

Condições gerais do processo

Todos os passos do processo mencionados no presente texto podem ser realizados sob condições reaccionais que são conhecidas *per se*, de preferência as mencionadas especificamente, na ausência ou, habitualmente, na presença de solventes ou diluentes, de preferência os que são inertes para os reagentes utilizados e são solventes destes, na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou agentes neutralizadores, por exemplo permutadores iónicos, tais como permutadores catiónicos, por exemplo na forma H^+ , dependendo da natureza da reacção e/ou dos reagentes a temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo num intervalo de temperatura de aproximadamente $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, de preferência de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por exemplo de -80 a $-60^{\circ}C$, à temperatura ambiente, de -20 a $40^{\circ}C$ ou no ponto de ebulição do solvente utilizado, sob pressão atmosférica ou num vaso fechado, quando apropriado sob pressão e/ou numa atmosfera inerte, por exemplo sob atmosfera de argón ou azoto.

Em todos os materiais de partida e compostos intermediários, podem estar presentes sais quando estão presentes grupos formadores de sais. Os sais podem também estar presentes durante a reacção de tais compostos, desde que a reacção não fique impedida por estes.

Em todos os passos da reacção, as misturas isoméricas que se formam podem ser separadas em cada um dos isómeros, por exemplo diastereoisómeros ou enantiómeros, ou em quaisquer misturas desejadas de isómeros, por exemplo racematos ou misturas diastereoisoméricas, por exemplo de modo análogo ao dos métodos descritos em "Passos adicionais do processo".

Em certos casos, por exemplo no caso de hidrogenações, é possível alcançar reacções estereoselectivas de modo a que, por exemplo, seja mais fácil obter isómeros individuais.

Os solventes a partir dos quais podem ser seleccionados os adequados para uma determinada reacção incluem, por exemplo, água, ésteres, tais como alcanatois inferiores de alquilo inferior, por exemplo acetato de dietilo, éteres, tais como éteres alifáticos, por exemplo éter dietílico, ou éteres cíclicos, por exemplo tetra-hidrofurano, hidrocarbonetos aromáticos líquidos, tais como benzeno ou tolueno, álcoois, tais como metanol, etanol ou 1-propanol ou 2-propanol, nitrilos, tais como acetonitrilo,

hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno, amidas ácidas, tais como dimetilformamida, bases, tais como bases azotadas heterocíclicas, por exemplo piridina, ácidos carboxílicos, tais como ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por exemplo ácido acético, anidridos de ácido carboxílico, tais como anidridos de ácido alcanóico inferiores, por exemplo anidrido acético, hidrocarbonetos cíclicos, lineares ou ramificados, tais como ciclo-hexano, hexano ou isopentano ou misturas destes solventes, por exemplo soluções aquosas, a menos que indicado em contrário na descrição dos processos. Tais misturas solventes podem também ser utilizadas em preparação, por exemplo através de cromatografia ou partição.

O invento refere-se também às formas do processo em que um composto obtenível como um intermediário em qualquer estágio é utilizado como material de partida e os passos restantes são realizados, ou o processo é interrompido em qualquer estágio, ou um material de partida é formado sob as condições reacionais ou é utilizado na forma de um derivado reactivo ou sal, ou um composto obtenível através do processo de acordo com o invento é produzido sob as condições do processo e é ainda processado *in situ*. São utilizados de preferência materiais de partida que conduzam aos compostos descritos acima como sendo preferidos, especialmente como sendo especialmente preferidos, mais especialmente preferidos e/ou muito especialmente preferidos.

A preparação de compostos de fórmula I (ou N-óxidos destes) é de preferência realizada de modo análogo ao dos processos e passos dos processos mencionados nos Exemplos.

Os compostos de fórmula I (ou N-óxidos destes), incluindo os seus sais, podem também ser obtidos na forma de hidratos, ou os seus cristais podem incluir, por exemplo, o solvente utilizado para cristalização (presença na forma de solvatos).

Composições farmacêuticas e utilizações

O presente invento refere-se também a composições farmacêuticas que compreendem um composto de fórmula I (ou um N-óxido deste) como ingrediente activo e podem ser utilizadas especialmente no tratamento da doença mencionada no início. É dada especial preferência a composições para administração entérica, tal como nasal, bucal, rectal ou, especialmente, oral e parentérica, tal como intravenosa, intramuscular ou subcutânea, a animais de sangue quente, especialmente seres humanos. As composições compreendem o ingrediente activo por si próprio ou, de preferência, juntamente com um transportador farmacêuticamente aceitável. A dose de ingrediente activo depende da doença a tratar e da espécie, sua idade, peso e condição individual, dados farmacocinéticos individuais e do modo de administração.

O invento refere-se também a composições farmacêuticas para utilizar num método de tratamento do corpo humano ou animal profilacticamente ou, especialmente, terapêuticamente, de acordo com as reivindicações (na forma de composições para o tratamento de melanoma) e à utilização para tratamento das doenças reivindicadas.

É dada preferência a uma composição farmacêutica que seja adequada para administração a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano ou um mamífero comercialmente útil, que esteja a sofrer da doença caracterizada por um melanoma com uma via de sinalização de MAP-cinase aberrante, compreendendo um composto de fórmula I (ou um N-óxido deste), ou um sal farmacêuticamente aceitável deste em que estão presentes grupos formadores de sais, numa quantidade que seja eficaz a inibir RAF-cinase, particularmente uma RAF-cinase mutante, juntamente com pelo menos um transportador farmacêuticamente aceitável.

É também dada preferência a uma composição farmacêutica para o tratamento profilático ou, especialmente, terapêutico de melanoma num animal de sangue quente animal de sangue quente, especialmente um ser humano ou um mamífero comercialmente útil, que requeira tal tratamento, especialmente que esteja a sofrer de uma tal doença, compreendendo um novo composto de fórmula I (ou um N-óxido deste), ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, como ingrediente activo numa quantidade que seja profilacticamente ou, especialmente, terapêuticamente eficaz contra as doenças mencionadas.

As composições farmacêuticas compreendem de aproximadamente 1% a aproximadamente 95% de ingrediente activo, as formas de dosagem que estão numa forma de dose única compreendem de preferência de aproximadamente 20% a aproximadamente 90% de ingrediente activo, e as formas de dosagem que não estão numa forma de dosagem única compreendem de preferência de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de ingrediente activo. As formas de unidade-dose são, por exemplo, drageias, comprimidos, ampolas, frascos, supositórios ou cápsulas. Outras formas de dosagem são, por exemplo, unguentos, cremes, pastas, espumas, tinturas, batons, gotas, *sprays*, dispersões, etc. Exemplos são cápsulas compreendendo de aproximadamente 0,05 g a aproximadamente 1,0 g do ingrediente activo.

As composições farmacêuticas do presente invento são preparadas através de um modo conhecido *per se*, por exemplo por meio de processos convencionais de mistura, granulação, confecção, dissolução ou liofilização.

São utilizadas de preferência soluções do ingrediente activo, adicionalmente também suspensões ou dispersões, especialmente soluções, dispersões ou suspensões aquosas isotónicas, que, no caso, por exemplo, das composições liofilizadas que contêm a substância activa sozinha ou com um transportador, por exemplo manitol, podem ser preparadas antes da utilização. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou compreender

excipientes, por exemplo conservantes, estabilizadores, agentes humidificantes e/ou emulsionantes, solubilizantes, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões, e são preparadas de um modo conhecido *per se*, por exemplo por meio de processos convencionais de dissolução ou liofilização. As soluções ou suspensões mencionadas podem compreender substâncias que aumentem a viscosidade, tais como carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose, dextrano, polivinilpirrolidona ou gelatina, ou solubilizadores, por exemplo Tween 80 (polioxi-etileno(20)sorbitano-monooleato; nome comercial de ICI Americas, Inc, USA).

As suspensões em óleo compreendem como componente oleoso os óleos vegetais, sintéticos ou semi-sintéticos habituais para fins de injeção. Podem ser mencionados como tais especialmente os ésteres de ácidos gordos líquidos, que compreendem como componente ácido um ácido gordo de cadeia longa de 8 a 22, especialmente de 12 a 22, átomos de carbono, por exemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido beénico ou os correspondentes ácidos insaturados, por exemplo ácido oleico, ácido elaídico, erúcico, ácido brassídico ou ácido linoleico, opcionalmente com a adição de antioxidantes, por exemplo vitamina E, β -caroteno ou 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno. O componente álcool desses ésteres de ácidos gordos tem um máximo de 6 átomos de carbono e é um álcool mono-hídrico ou poli-hídrico, por exemplo mono-hídrico, di-hídrico ou tri-hídrico, por

exemplo metanol, etanol, propanol, butanol ou pentanol ou os seus isómeros, mas especialmente glicol e glicerol. Exemplos de ésteres de ácidos gordos que podem ser mencionados são, por essa razão: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (trioleato de polioxietilenoglicerol de Gattefossé, Paris), "Labrafil M 1944 CS" (glicéridos poliglicolisados insaturados preparados através de alcoólise de óleo de caroço de alperce e composto de glicéridos e éster de polietilenoglicol; Gattefossé, França), "Labrasol" (glicéridos poliglicolisados saturados preparados através de alcoólise de TCM e compostos de glicéridos e éster de polietilenoglicol; Gattefossé, France) e/ou "Miglyol 812" (triglicérido de ácidos gordos saturados possuindo uma cadeia de C₈ a C₁₂ de Hüls AG, Alemanha), mas especialmente óleos vegetais, tais como óleo da semente do algodoeiro, óleo de amêndoa, azeite, óleo de rícino, óleo de sésamo, óleo de soja e, mais especialmente, óleo de amendoim.

A preparação das composições de injeção é realizada do modo habitual sob condições estéreis, tal como a sua introdução, por exemplo, em ampolas ou frascos e a selagem dos recipientes.

As composições farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas, por exemplo, através da combinação do ingrediente activo com um ou mais transportadores sólidos, granulação de uma mistura resultante, quando apropriado e processamento da mistura ou grânulos, se

desejado, quando apropriado através da adição de excipientes adicionais, a comprimidos ou recheio de drageias.

Os transportadores adequados são especialmente enchimentos, tais como açúcares, por exemplo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo fosfato de tricálcio ou hidrogenofosfato de cálcio, também aglomerantes, tais como amidos, por exemplo amido de milho, trigo, arroz ou batata, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona, e/ou, se desejado, desintegrantes, tais como os amidos acima mencionados, também carboximetil-amido, polivinilpirrolidona com ligações cruzadas, ácido algínico ou um sal deste, tal como alginato de sódio. Os excipientes adicionais são especialmente condicionadores do fluxo e lubrificantes, por exemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico, ou sais destes, tais como estearato de magnésio ou de cálcio e/ou polietilenoglicol ou derivados destes.

O recheio de drageias pode ser proporcionado com revestimentos adequados, opcionalmente entéricos, sendo utilizadas *inter alia* soluções concentradas de açúcar que podem conter goma-arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de revestimento em solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes ou para a preparação de revestimentos entéricos, soluções de preparações de celulose adequadas, tais como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de

hidroxipropilmetilcelulose. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou recheios de drageias, por exemplo para fins de identificação ou para indicar diferentes doses de ingrediente activo.

As composições farmacêuticas para administração oral são também cápsulas de gelatina dura e cápsulas moles seladas consistindo em gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de gelatina dura podem conter o ingrediente activo na forma de grânulos, por exemplo em mistura com enchimentos, tais como amido de milho, aglomerantes e/ou amaciadores, tais como talco ou estearato de magnésio, e opcionalmente estabilizantes. Em cápsulas moles o ingrediente activo é de preferência dissolvido ou suspenso em excipientes líquidos adequados, tais como óleos gordos, óleo de parafina ou polietilenglicóis líquidos ou ésteres de ácidos gordos de etilenoglicol ou propilenoglicol, sendo igualmente possível adicionar estabilizantes e detergentes, por exemplo do tipo de éster de ácido gordo de polioxietilenosorbitano.

Composições farmacêuticas administráveis rectalmente adequadas são, por exemplo, supositórios que consistem numa combinação de ingrediente activo com uma base de supositório. Bases de supositório adequadas são, por exemplo, triglicéridos sintéticos, hidrocarbonetos de parafina, polietilenglicóis ou alcanóis superiores.

Para administração parentérica existem soluções

adequadas, especialmente aquosas de um ingrediente activo na forma solúvel em água, na forma de um sal solúvel em água ou suspensões aquosas de injeção que compreendem substâncias que aumentam a viscosidade, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, sorbitol e/ou dextrano e, se desejado, estabilizantes. O ingrediente activo, opcionalmente juntamente com excipientes, pode também estar na forma de um liofilizado e pode ser tornado numa solução antes de administração parentérica através da adição de solventes adequados.

As soluções utilizadas, por exemplo, para administração parentérica podem também ser utilizadas como soluções de infusão.

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

O invento refere-se especialmente à utilização para tratamento de uma das condições patológicas que se caracteriza por uma via de sinalização de MAP-cinase aberrante, especialmente uma doença que responde à inibição da RAF-cinase, nomeadamente melanoma. Os compostos de fórmula I (ou um N-óxido destes) podem ser administrados profilacticamente ou terapêuticamente como tais ou na forma de composições farmacêuticas, de preferência numa quantidade que seja eficaz contra as doenças mencionadas, a um animal de sangue quente, por exemplo um ser humano,

requerendo tal tratamento, sendo os compostos utilizados especialmente na forma de composições farmacêuticas. No caso de um peso corporal de aproximadamente 70 kg, é administrada uma dose diária de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 5 g, de preferência de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 2 g, de um composto do presente invento.

A dosagem, a composição e a preparação preferidas das formulações farmacêuticas (medicamentos) a utilizar em cada caso particular são descritas acima.

Materiais de partida

Os materiais de partida utilizados e as condições reaccionais escolhidas são de preferência tais que sejam obtidos os compostos mencionados como sendo preferidos.

Os materiais de partida das fórmulas II e III são conhecidos, podem ser preparados através de processos conhecidos *per se* ou estão comercialmente disponíveis; em particular, podem ser preparados através de processos análogos aos mencionados nos Exemplos.

Na preparação dos materiais de partida, quaisquer grupos funcionais presentes que não participem na reacção podem ser estar na forma protegida, se necessário. Os grupos protectores preferidos, a sua introdução e a sua remoção são descritos no processo a) ou nos Exemplos. Em vez dos materiais de partida e intermediários em questão, é

também possível fazer reagir sais destes quando estão presentes grupos formadores de sais e a reacção em questão é também possível utilizando um sal. Por essa razão qualquer referência anterior aqui e adiante aos materiais de partida pretende também incluir os seus sais, quando conveniente e possível.

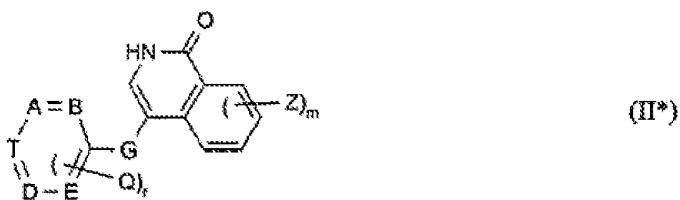
Os compostos de fórmula II em que G é $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, oxa, tia ou $\text{NR}-$ e os outros símbolos são tal como definido para a fórmula I podem ser preparados, por exemplo, fazendo reagir um composto de fórmula IV



em que L^* é um grupo nucleofugo de saída, especialmente halo, tal como bromo, e m e Z e as ligações indicadas por linhas onduladas são tal como definido para um composto de fórmula I (especialmente $m = 0$, i.e., Z não está presente - o composto correspondente de fórmula IV em que L^* é bromo está comercialmente disponível em SPECS & BIOSPECS, Rijswijk, Holanda), com um composto de formula V



em que G é -CH₂-O-, -CH₂-S- ou -CH₂-NH-, ou é oxa, tia ou -NR-, e A, B, D, E, T, Q e r são tal como definidos para os compostos de fórmula I, de preferência sob condições análogas às mencionadas no processo a) para a reacção de um composto de fórmula II com um composto de fórmula III, ou com catálise do complexo de paládio com Pd⁰, por exemplo, com complexos de tetraquis(trifenilfosfinil)paládio, complexos de paládio(0)-P(o-tolil)₃, complexos de paládio(0) com bis(fosfinas) quelantes (ver, por exemplo, *J. Org. Chem.* 61: 7240-7241, 1996) ou semelhantes, de preferência com Pd⁰ na presença de um carbonato de metais alcali, tais como K₂CO₃, num solvente adequado, tal como tolueno, a temperatura elevada, de preferência sob refluxo. É então obtido um composto de fórmula II*



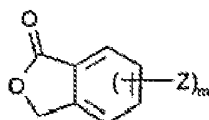
em que m e Z e as ligações indicadas por linhas onduladas, e A, B, D, E, T, Q e r são tal como definido para um composto de fórmula I, e em que G é -CH₂-O-, -CH₂-S- ou -CH₂-NH-, ou é oxa, tia ou -NR-.

O composto correspondente de fórmula II pode ser preparado a partir daí através da introdução de um grupo nucleofugo L, tal como definido para a fórmula II,

utilizando um anidrido ácido correspondente, por exemplo cloreto de fosforilo (POCl_3) para a introdução de $\text{L} = \text{Cl}$ ou um reagente diferente mencionado abaixo para a conversão de um composto de fórmula XII num composto de fórmula II.

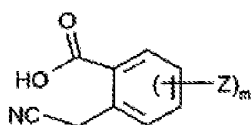
Os materiais de partida das fórmulas IV e V são conhecidos, podem ser preparados através de processos conhecidos *per se*, ou estão comercialmente disponíveis.

Um composto de fórmula II em que G é metileno e os outros símbolos são tal como definido para um composto de fórmula I pode ser preparado, por exemplo, fazendo reagir uma lactona de fórmula VI



(VI)

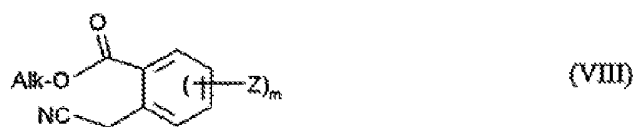
em que Z e m são tal como definido para um composto de fórmula I, com um cianeto de metal alcalino, especialmente cianeto de potássio, a temperatura elevada, por exemplo de 100°C a 200°C (ver *Org. Synthesis*, Col, Vol. 3, 174), rendendo um ácido cianometilbenzóico de fórmula VII



(VII)

em que os radicais são tal como definidos para a fórmula

VI; o composto de fórmula VII é então convertido no éster de alquilo inferior, por exemplo através da adição de um di-alquilacetilo inferior de di-alquilformamida inferior adequado, tal como dimetilacetilo de dimetilformamida, ao composto de fórmula VII num solvente adequado, por exemplo um halo-alcano inferior, tal como diclorometano, e agitando a mistura até a reacção se completar, de preferência a temperaturas de 0 a 60°C, por exemplo aproximadamente à temperatura ambiente. É obtido o éster correspondente de alquilo inferior de fórmula VIII

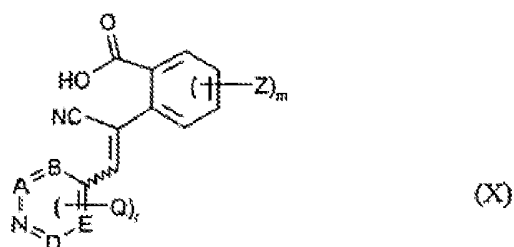


em que Alk é um alquilo inferior, especialmente metilo, e os outros radicais são tal como definido para a fórmula VI. Faz-se então reagir o éster num solvente adequado, por exemplo, um éter, tal como tetra-hidrofurano, ou um éster, tal como etilpropionato, ou misturas destes, com um aldeído de fórmula IX

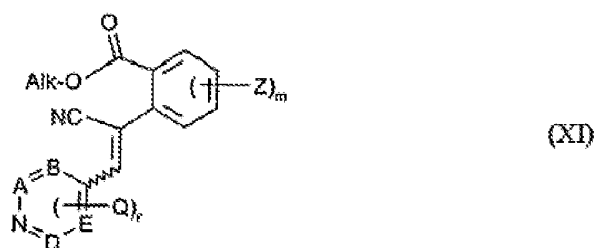


em que A, B, D, E, Q e r são tal como definido para um composto de fórmula I, na presença de um álcool, tal como metanol, e do alcoolato correspondente, tal como um

metanolato de metal alcalino, por exemplo metanolato de sódio, a uma temperatura de preferência de 0°C até à temperatura de refluxo, de preferência a aproximadamente de 5 a 30°C, rendendo o composto de fórmula X

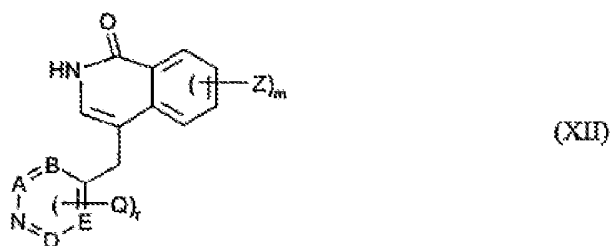


em que os radicais A, B, D, E, Q e Z e os índices r e m são tal como definidos para um composto de fórmula I; esse composto é convertido (sob condições análogas às da preparação do éster de alquilo inferior da fórmula VIII) no éster correspondente de alquilo inferior de fórmula XI



em que Alk é um alquilo inferior especialmente metilo, e os outros radicais são tal como definidos para a fórmula X. Subsequente hidrogenação na presença de um catalisador adequado, especialmente um catalisador padrão, tal como cobalto de Raney ou, especialmente, níquel de Raney, num solvente adequado, tal como um éter, por exemplo tetra-hidrofurano, ou um álcool, tal como metanol, ou misturas

destes, a temperaturas preferidas de 10 a 80°C, a pressões de 0,5 a 100 bar, especialmente aproximadamente à pressão normal, produz um composto de isoquinolina de fórmula XII



em que os radicais A, B, D, E, Q e Z e os índices r e m são tal como definidos para um composto de fórmula I.

O composto de fórmula XII é então convertido no composto correspondente de fórmula II, ou num sal deste, por meio de um reagente adequado para a introdução do grupo nucleofugo de saída, por exemplo um halogeneto de fosforilo ou penta-halogeneto fosforoso, especialmente cloreto de fosforilo (POCl₃) ou pentacloroeto fosforoso, sem um solvente ou num solvente adequado, por exemplo acetonitrilo, na ausência ou, de preferência, na presença de um ácido correspondente, por exemplo de um halogeneto de hidrogénio, tal como ácido clorídrico, a temperaturas preferidas de 40°C até à temperatura de refluxo, de preferência a aproximadamente de 40 a 60°C.

De um modo análogo, é possível utilizando compostos análogos aos da fórmula IX em que, no entanto, o lugar do grupo -CHO- é tomado por um grupo alcanoaldeído

inferior correspondente, via compostos análogos aos das fórmulas X a XII em que o lugar do grupo metilideno (fórmula X e XI) ou do grupo metileno (fórmula XII) é tomado por um grupo alquilideno inferior ou alquilenos inferior correspondente, para preparar compostos correspondentes de fórmula II em que G é um alquilenos inferior.

Os outros materiais de partida são conhecidos, podem ser preparados através de processos conhecidos *per se*, ou estão comercialmente disponíveis, ou, em particular, podem ser preparados através de processos análogos aos mencionados nos Exemplos.

Os Exemplos que se seguem servem para ilustrar o invento

Exemplos de Síntese (Referência)

Exemplo S1: 1-(3,5-dimetilanilino)-4-[(piridin-4-il)-metil]-isoquinolina (=N-(3,5-dimetil-fenil)-[4-(piridin-4-il-metil)-isoquinolin-1-il]-amina)

Com exclusão de humidade, são dissolvidos 100 mg (0,825 mmol) de 3,5-dimetil-anilina em 4 ml de etanol, e são adicionados 196 µl (0,784 mmol) de HCl (4 N em dioxano). Após a adição de 200 mg (0,785 mmol) de 1-cloro-4-[(piridin-4-il)-metil]-isoquinolina, a mistura é aquecida durante 8 horas a 90°C. A concentração através de evaporação é então realizada; o resíduo é tomado em 4 ml de

água, 1 ml de solução de amónia saturada e 20 ml de CH_2Cl_2 , e a fase orgânica é separada, seca com Na_2SO_4 (anidro) e novamente concentrada através de evaporação. A cromatografia de coluna (SiO_2 ; acetato de etilo/hexano 3:1) e cristalização a partir de acetato de etilo/hexano produziu o composto do título: p.f. 156-158°C; FA-B-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=340$; Anal. calc. ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$) C 80,95%, H 6,26%, N 12,31%; verificado C 80,9%, H 6,2%, N 12,4%.

O material de partida é preparado como se segue:

S1a) **Éster metílico de ácido 2-cianometil-benzóico**

Com aquecimento suave, são dissolvidos 175 g (1,08 mol) de ácido 2-cianometil-benzóico (para preparação ver: *Org. Synthesis*, Col, Vol. 3, 174) em 1,7 litros de CH_2Cl_2 ; são adicionados às gotas 242 ml ($\approx 90\%$, 1,6 mol) de dimetilacetal de dimetilformamida à temperatura ambiente e é efectuada agitação durante 38 horas para completar a reacção. A mistura reaccional é lavada com $2 \times 1,2$ litros de solução saturada de NaHCO_3 e solução salina. As fases aquosas são extraídas utilizando 2 porções de CH_2Cl_2 , e as fases orgânicas são secas (Na_2SO_4) e concentradas através de evaporação. A cromatografia de coluna (SiO_2 ; acetato de etilo/hexano 1:4, aplicado em acetato de etilo/hexano/ CH_2Cl_2) produz o composto do título: p.f. 49-50°C; Anal. calc. ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$) C 68,56%, H 5,18%, N 8,00%; verificado C 68,5%, H 5,1%, N 7,9 %.

S1b) Ácido 2-[(1-ciano-2-(piridin-4-il)-vinil]-benzóico

Com exclusão de ar, são adicionados 127,7 ml (1,35 mol) de piridina-4-carbaldeído (Fluka, Buchs, Suíça) a uma solução de 215,6 g (1,23 mol) de éster metílico de ácido 2-cianometil-benzóico em 1,8 litros de THF. A mistura é arrefecida a 8-9°C, são adicionados às gotas 297 ml (1,6 mol) de uma solução 5,4 M de metanolato de sódio em metanol no decurso de 20 minutos e a mistura é agitada durante 1,5 horas a de 10 a 15°C. É então ajustado o pH da mistura a 6,0 utilizando aproximadamente 350 ml de HCl 4 N e é então agitada durante uma hora a 5°C. O composto do título cristaliza e é filtrado com sucção e lavado extensivamente com THF/água 2:1 e THF: p.f. 218-219°C; FAB-MS: (M+H)⁺=251; Anal. *calc.* (C₁₅H₁₀N₂O₂) C 71,99%, H 4,03%, N 11,19%; *verificado* C 71,9%, H 4,1%, N 11,1%.

S1c) Éster metílico de ácido 2-[(1-ciano-2-(piridin-4-il)-vinil]-benzóico

Com exclusão de humidade, são suspensos 211 g (0,843 mol) de ácido 2-[(1-ciano-2-(piridin-4-il)-vinil]-benzóico em 3,3 litros de CH₂Cl₂; são adicionados 169 ml (≈90%, 1,1 mol) de dimetilacetal de dimetilformamida (Fluka, Buchs, Suíça) à temperatura ambiente, e a agitação é efectuada durante 22 horas para completar a reacção. A mistura reaccional é filtrada, e o resíduo é lavado

cuidadosamente com CH_2Cl_2 e descartado. A concentração do filtrado através de evaporação, cromatografia (SiO_2 ; acetato de etilo) e cristalização a partir de acetato de etilo/hexano produziu o composto do título: p.f. 102-104°C; FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=265$; Anal. calc. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$) C 72,72%, H 4,58%, N 10,60%; verificado C 72,7%, H 4,8%, N 10,5 %.

S1d) **4-(Piridin-4-il-metil)-2H-isoquinolin-1-ona**

Na presença de 5 × 40 g de níquel de Raney (adicionado com intervalos), são hidrogenados 163 g (617 mmol) de éster metílico de ácido 2-[(1-ciano-2-(piridin-4-il)-vinil]-benzóico em 3 litros de THF a 40°C durante 90 horas. A mistura reaccional é filtrada, e o filtrado é concentrado através de evaporação e cristalizado a partir de acetonitrilo/acetato de etilo (→ composto do título). Outro produto pode ser obtido a partir do licor-mãe através de cromatografia (SiO_2 ; acetato de etilo→acetona): p.f. 189-190°C; FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=237$; Anal. calc. ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,05 \text{H}_2\text{O}$) C 75,96%, H 5,14%, N 11,81%; verificado C 75,8%, H 5,2%, N 11,9%.

S1e) **1-Cloro-4-(piridin-4-il-metil)-isoquinolina**

Com exclusão de ar, 32,7 g (139 mmol) de 4-(piridin-4-il-metil)-2H-isoquinolin-1-ona são tornados numa lama em 560 ml de acetonitrilo, e são adicionados 69,2 ml (277 mmol) de HCl 4 N em dioxano e 31,7 ml (346 mmol) de POCl_3 . A mistura é agitada durante 22 horas a 50°C e depois

arrefecida num banho de gelo, e a solução de 128,6 g de NaHCO_3 em 1,64 litros de água é adicionada no decurso de 30 minutos. Durante a adição, primeiro forma-se uma solução transparente e depois o composto do título precipita e, após 15 minutos, pode ser filtrado, lavado cuidadosamente com água e éter e seco sob um vácuo elevado a 60°C : p.f. $119-120^\circ\text{C}$; FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=255$.

Exemplo S2: **1-(3-Clorobenzilamino)-4-[(piridin-4-il)-metil]-isoquinolina**

Com exclusão de humidade, 1,6 ml (13,1 mmol) de 3-clorobenzilamina e 800 mg (3,14 mmol) de 1-cloro-4-(piridin-4-il-metil)-isoquinolina (Exemplo 1e) são agitados durante 2 horas a 150°C . A mistura é suspensa em acetato de etilo, é adicionado 1 ml de solução de amónia concentrada, é realizada uma lavagem com água e solução salina e a fase orgânica é seca (Na_2SO_4) e concentrada através de evaporação. A cromatografia de coluna (SiO_2 ; acetato de etilo) produz o composto do título: p.f. $141-142^\circ\text{C}$; FAB-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=360$; Anal. calc. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{Cl}$) C 73,43%, H 5,04%, N 11,68%, Cl 9,85%; verificado C 73,2%, H 5,1%, N 11,6%, Cl 9,9%.

Exemplo S3: **1-(4-t-Butilanilino)-4-[(piridin-4-il)-metil]-isoquinolina**

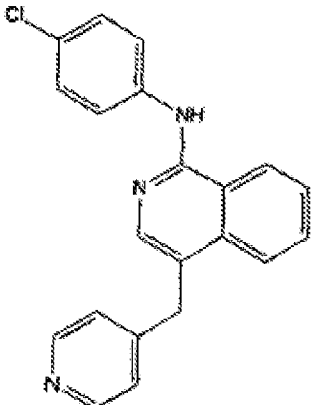
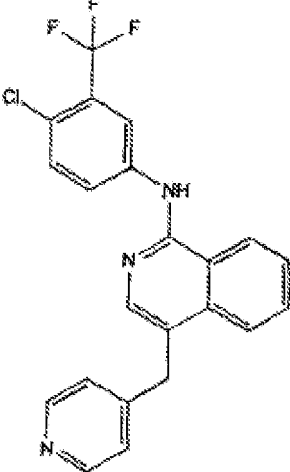
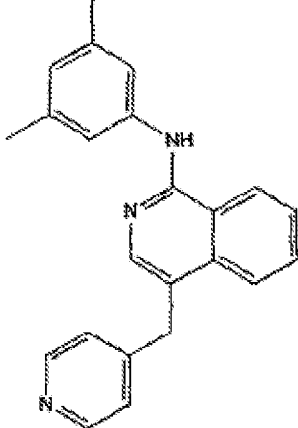
Com exclusão de humidade, 27,5 ml (172,7 mmol) de 4-t-butil-anilina e 7,0 g (27,5 mmol) de 1-cloro-4-(piridin-4-il-metil)-isoquinolina (Exemplo 1e) são agitados

durante 3 horas a 80°C sob um manto de azoto. A mistura é então arrefecida e fraccionada entre NaHCO₃ (aq.) a 5% (p/v) e acetato de etilo. A fase de acetato de etilo é seca sobre MgSO₄ e evaporada. Uma cromatografia rápida (sílica-gel, acetato de etilo a 50% (v/v)/hexano) seguida de cristalização a partir do hexano num banho de gelo seco/álcool isopropílico produz 8,6 g de um pó amarelo claro, p.f. 157-159°C; Anal. *calc.* C 81,71%, H 6,86%, N 11,43%; *verificado* C 81,88%, H 6,85%, N 11,43%.

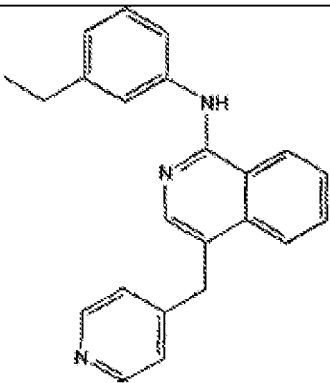
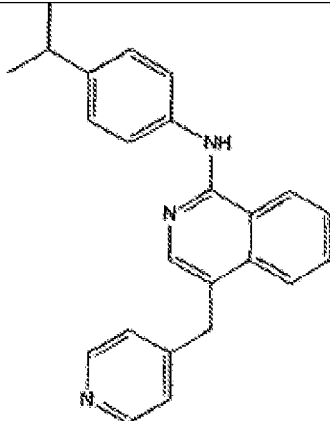
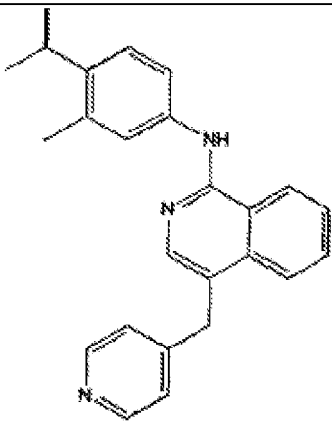
Exemplos Biológicos

As proteínas B-Raf, C-Raf e B-Raf V599E activas de sequência humana são purificadas a partir de células de insecto utilizando o sistema de expressão de baculovírus. A inibição de Raf é testada em microplacas de 96 poços revestidos com IkB- α e bloqueados com Superblock. A fosforilação de IkB- α na Serina 36 é detectada utilizando um anticorpo específico para fosfo-IkB- α (Cell Signaling #9246), um anticorpo secundário anti-IgG de ratinho conjugado com fosfatase alcalina (Pierce # 31320), e um substrato da fosfatase alcalina, ATTOPHOS (Promega, #S101).

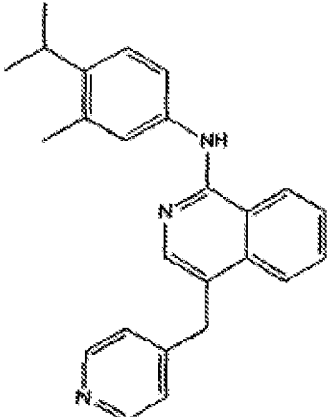
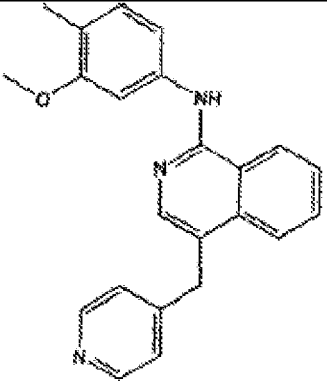
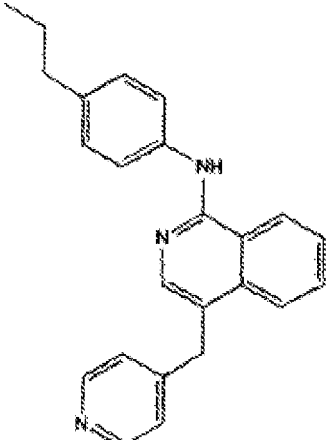
Cada um dos seguintes compostos inibe C-RAF a uma CI₅₀ de 0,01 a 3,5 micromoles/litro e/ou B-RAF de tipo selvagem a uma CI₅₀ de 0,03 a 3,7 micromoles/litro e/ou B-RAF mutante (V599E) a uma CI₅₀ de 0,01 a 3,4 micromoles/litro.

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
1.	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc3ccccc3nc2Cc4cccnc4)cc1</chem>	182-183	346
2.	 <chem>Clc1cc(C(F)(F)F)cc(Nc2nc3ccccc3nc2Cc4cccnc4)c1</chem>	205-206	441
3.	 <chem>Cc1cccc(Nc2nc3ccccc3nc2Cc4cccnc4)c1</chem>	144-145	340

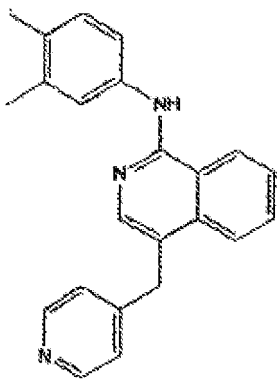
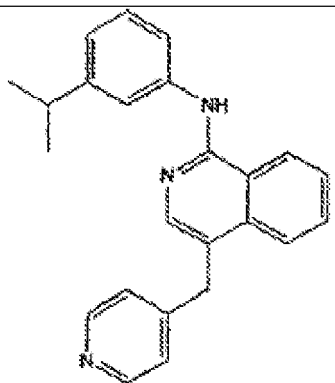
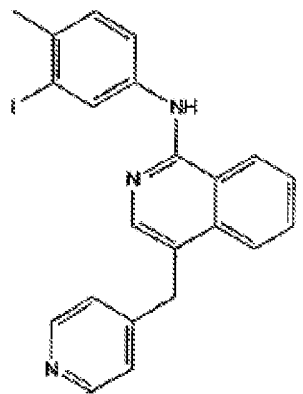
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
4.		146-148	340
5.		158-159	354
6.			368

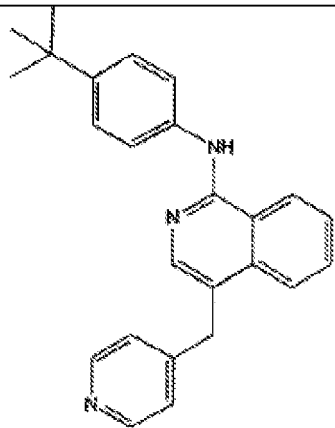
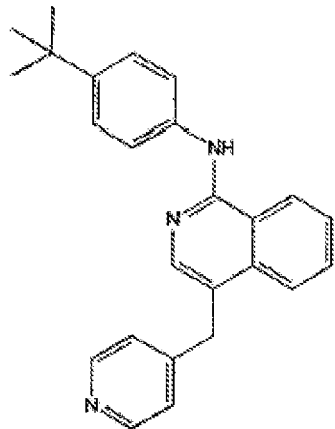
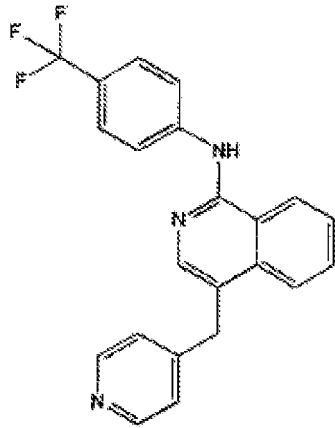
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
7.			368
8.			356
9.		118-119	354

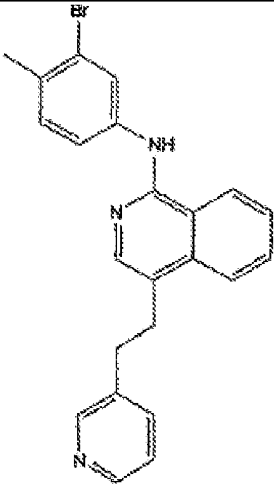
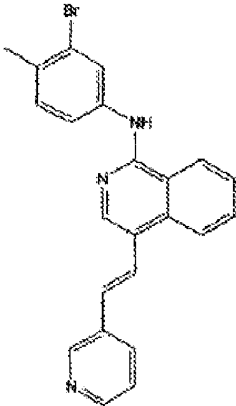
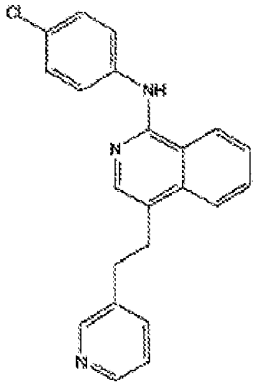
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
10.		144-145	340
11.		143-145	354
12.		149-150	452

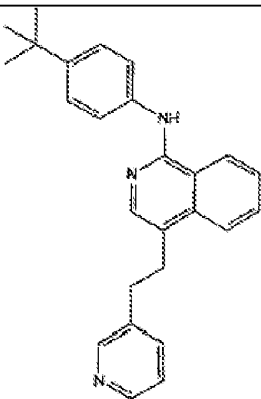
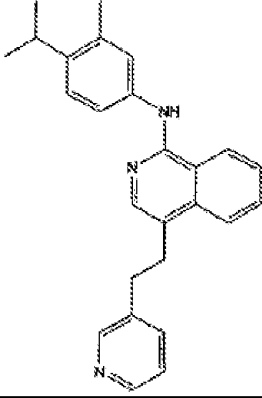
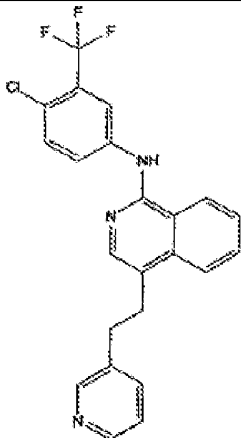
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
13.			
14.		158-159	368
15.		160-161	380

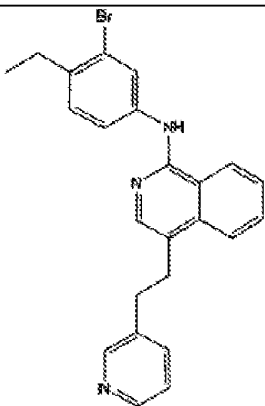
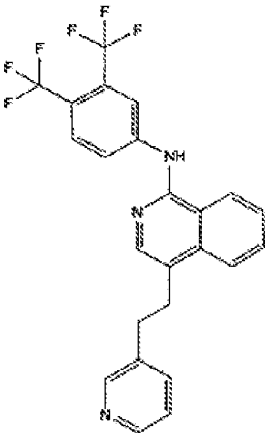
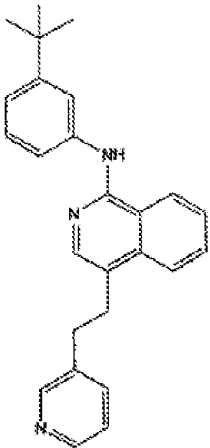
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
16.		167-168	404/406
17.			416
18.			359

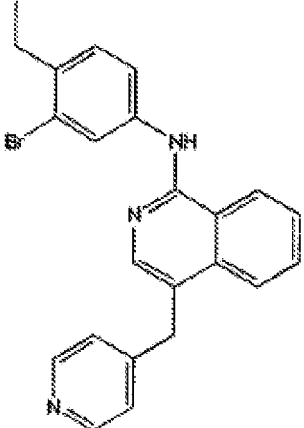
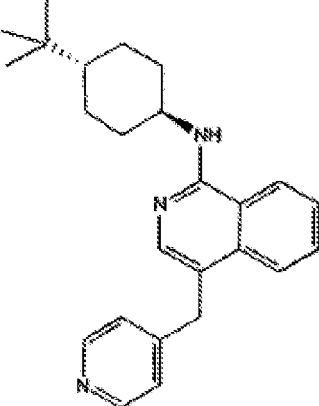
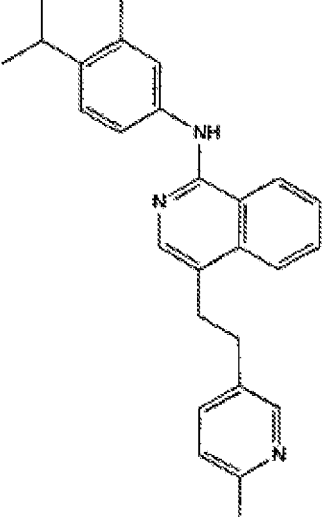
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
19.		81	
20.		133-134	
21.			159

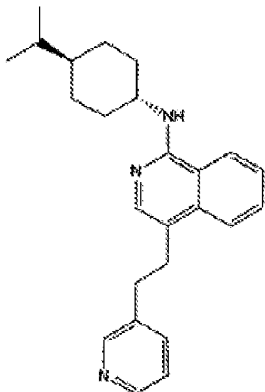
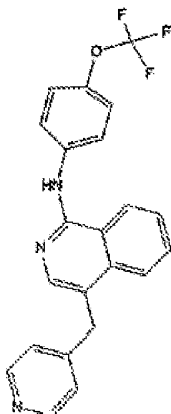
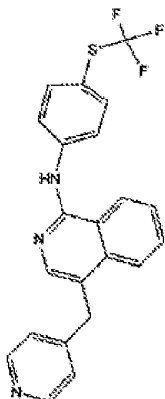
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
22.			119
23.		124-125	
24.		133-134	

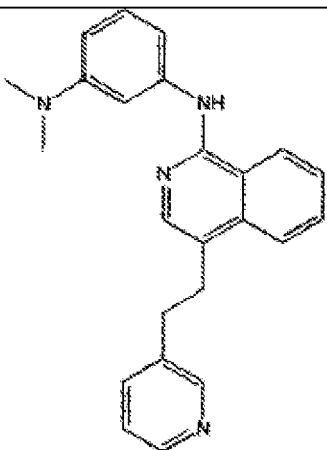
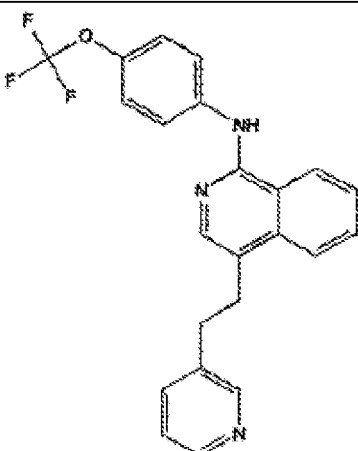
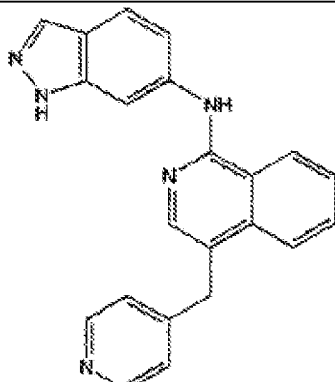
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
25.			418/420
26.			374
27.			óleo

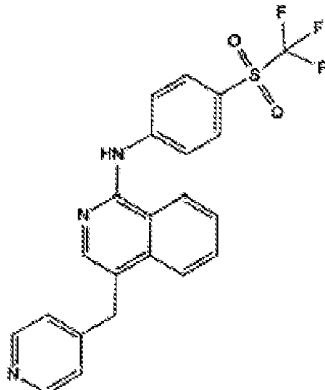
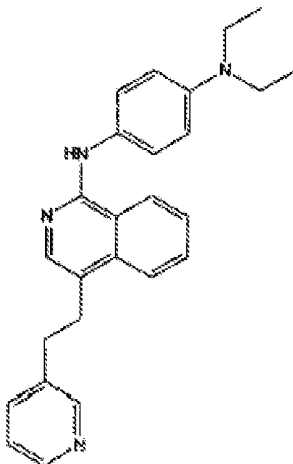
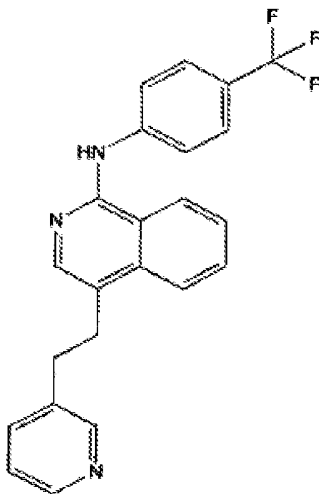
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
28.		89-92	
29.			396
30.			412

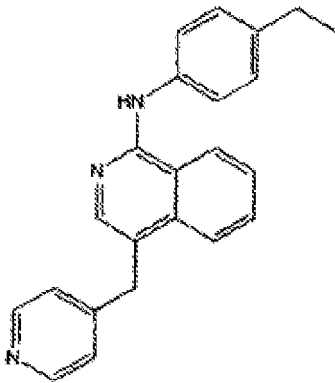
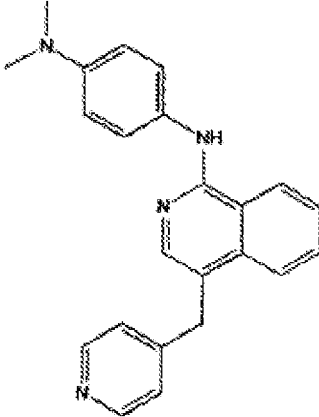
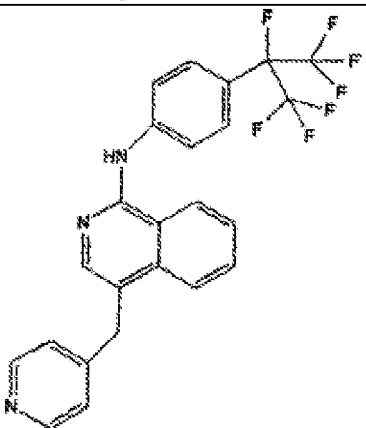
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
31.			369
32.			410
33.			332

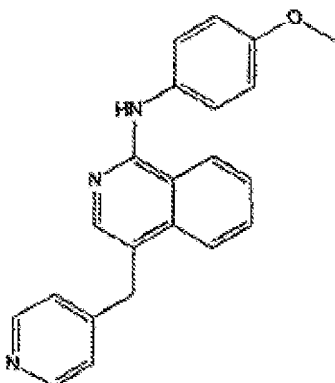
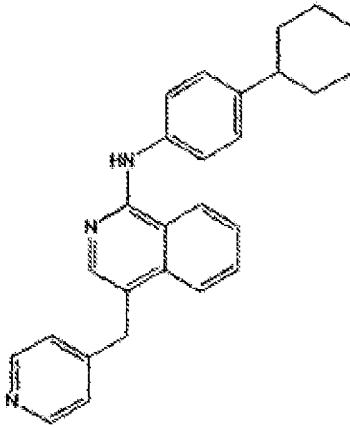
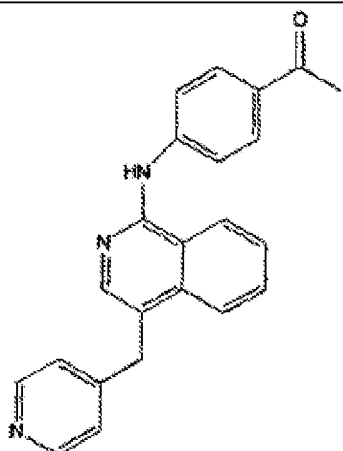
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
34.			444
35.			397
36.			394

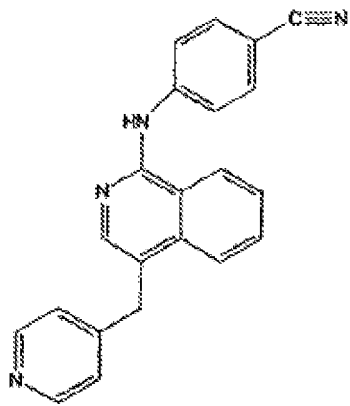
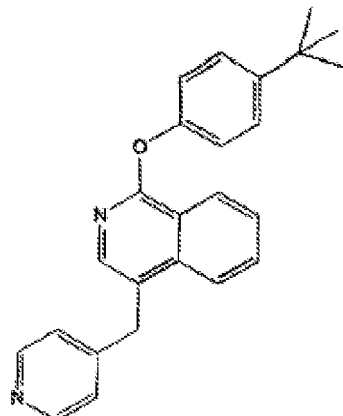
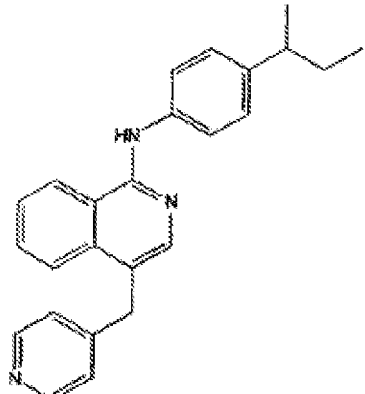
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
37.			340
38.			355
39.			480

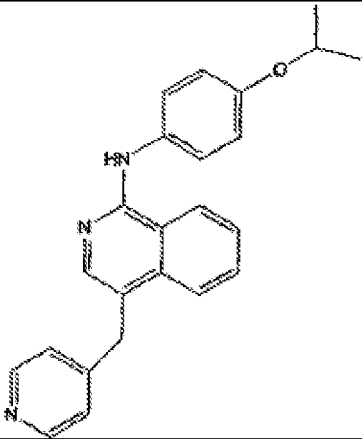
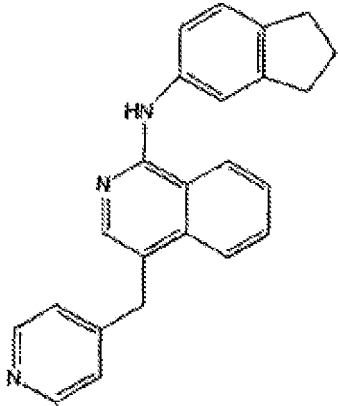
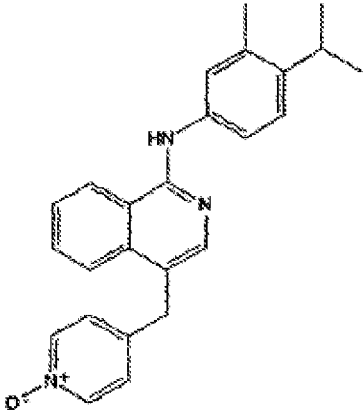
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
40.			342
41.			394
42.			354

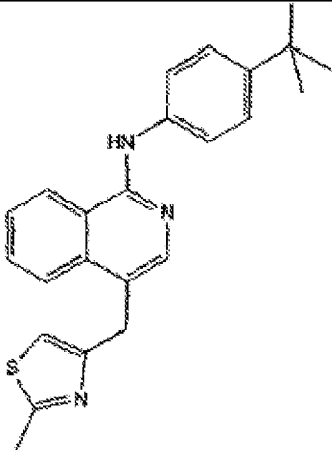
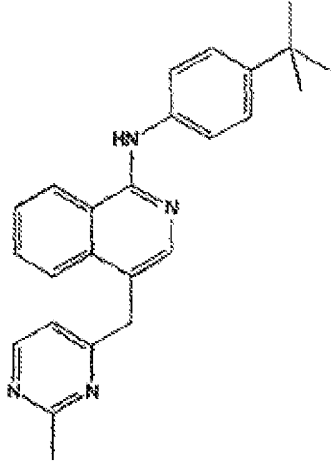
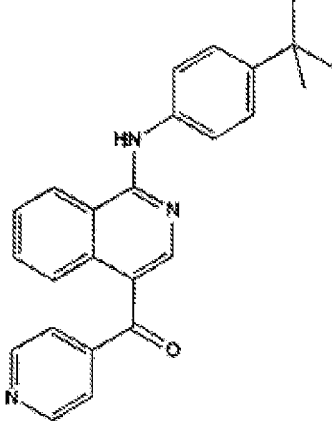
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
43.			337
44.			369
45.			368

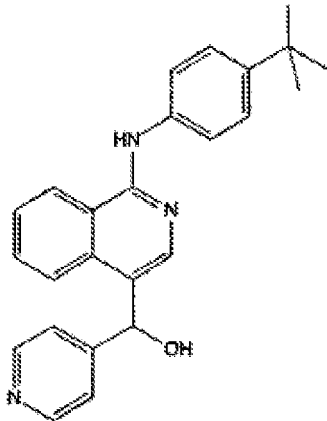
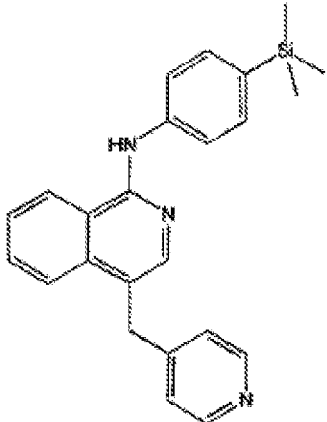
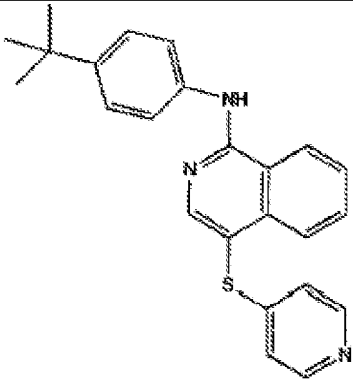
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
46.			370
47.			352
48.			384

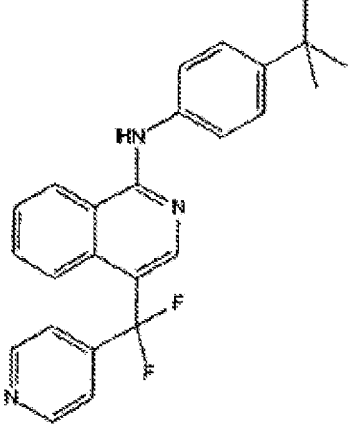
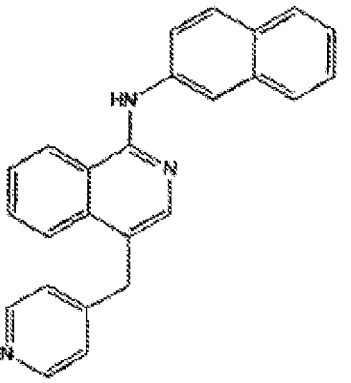
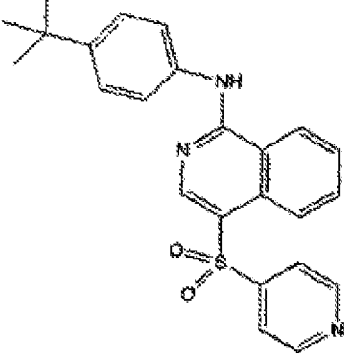
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
49.			388
50.			383
51.			382

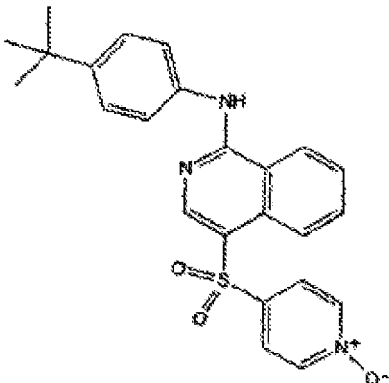
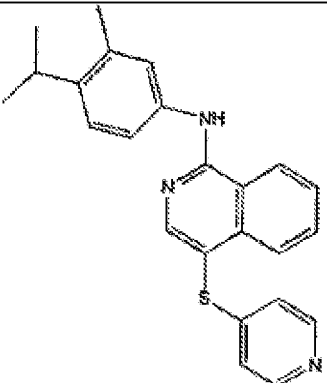
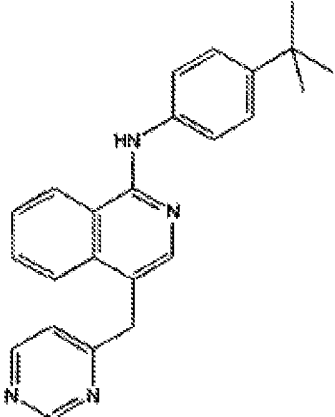
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
52.			384
53.			384
54.			386

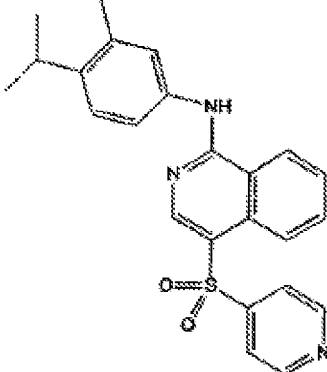
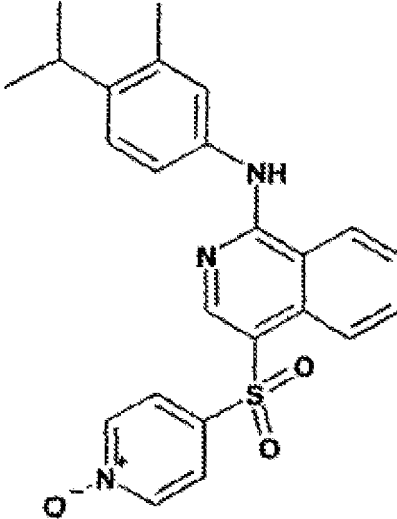
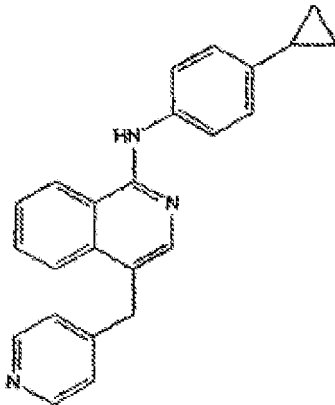
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
55.			404
56.			362
57.			418

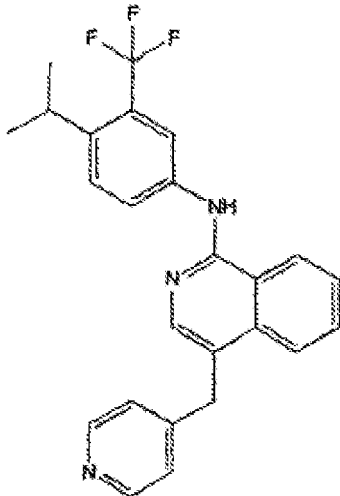
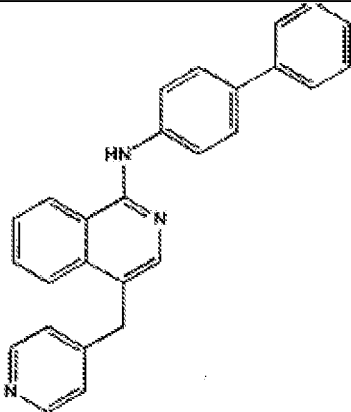
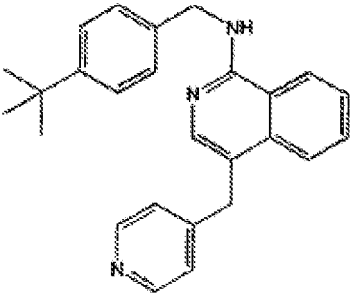
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
58.			434
59.			386
60.			369

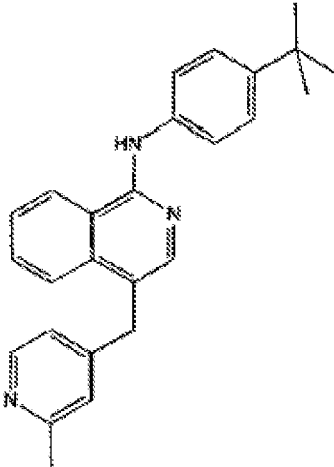
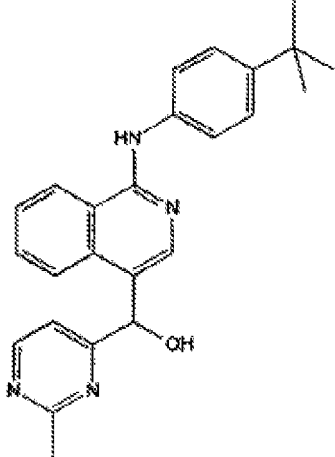
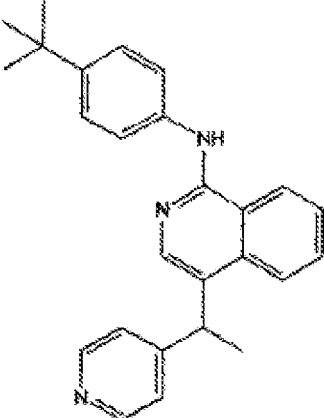
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
61.			418
62.			433
63.			351

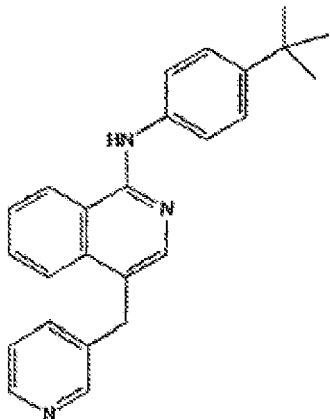
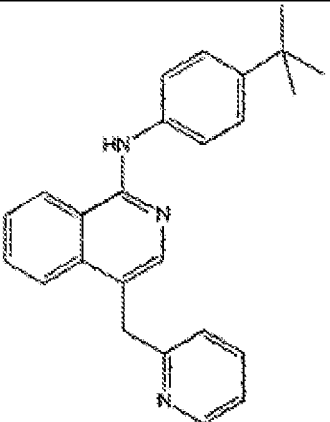
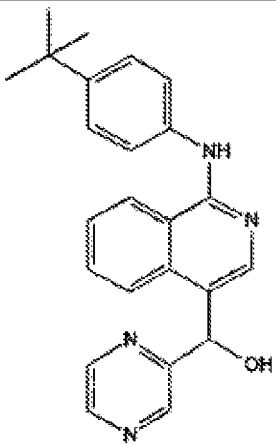
(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
64.			422
65.			387
66.			382

(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
67.			382
68.			399
69.			382

(continuação)

Exemplo N°		Ponto de fusão (°C)	MS (M+H) ⁺
70.			368
71.			368
72.			384

Exemplo D1

Detecção da Mutação T1796A no Gene da B-RAF Humana (Exemplo de referência)

Iniciador de Detecção: GATTTTGGTCTAGCTACAGA

Segundo Iniciador: GACTTTCTAGTAACTCAGCAG

O ADN genómico é isolado a partir de células humanas de uma linha celular de melanoma utilizando um estojo de ADN genómico de mamífero GENELUTE (Sigma nº de cat G1N 350). As reacções de PCR são realizadas numa máquina de PCR (MJ Research, Modelo PTC100) num volume total de 50 µl utilizando o estojo PCR Core da Roche (Nº de cat. 1578 553). A mistura reaccional de PCR contém 5 µl de tampão de reacção 10×, 1 µl de dNTPs 10 mM, 100-1000 ng de ADN molde, 0,5 µl de polimerase Taq (2,5-5 unidades), 1 µl de uma reserva 31 µM de cada iniciador.

As condições de PCR são como se segue:

95°C 3 minutos

94°C 1 minuto

50°C 30 segundos 35 ciclos

72°C 1 minuto

72°C 10 minutos

4°C

Após amplificação, são misturados 8 µl de mistura reaccional de PCR com 2 µl de tampão de carregamento de

amostra de ácido nucleico (BioRad n° de cat. 161-0767). A amostra de 10 µl é carregada num gel de agarose a 1,5% (GIBCO-BRL n° de cat. 15510-027) que contém 0,3 µg/ml de brometo de etídio (Pierce n° de cat. 17898). Os padrões de peso molecular (escala de ADN de 100 pb de Invitrogen n° de cat. 10380-012) são carregados numa pista adjacente. O ADN é separado através de electroforese em tampão TAE (Tris-acetato 0,04 M, EDTA 0,01 M, ácido acético glacial 0,02 M, pH 8,4) (Roche n° de cat. 1666690). As condições de electroforese são 120 volts durante 30-40 minutos. Após separação, o gel é exposto a luz UV e é tirada uma fotografia num sistema de documentação AlphaImager2000.

Geralmente, são detectadas duas bandas no gel. A banda que migra mais rapidamente corre à frente do marcador de 100 pb e representa os iniciadores. O ADN que resulta da amplificação de PCR específica do mutante T1796A tem um tamanho previsto de 152 bp e migra entre o padrão de 100 bp e o padrão de 200 pb tal como previsto. O produto de amplificação de PCR é confirmado através de sequenciação. A presença do produto de amplificação de PCR demonstra que a mutação T1796A está presente no ADN molde. A ausência do produto de amplificação de PCR é uma prova de que a mutação está ausência da amostra de tecido.

Outras mutações de B-RAF são detectadas através deste método utilizando o iniciador de detecção e o segundo iniciador indicado para a mutação na seguinte tabela:

SEQ ID NO:	Segmento oligonucleotídico do iniciador de detecção (5'→ 3')	Mutação de B-RAF
1	ACAGTGGGACAAAGAATTGA	G1388A
2	ACAGTGGGACAAAGAATTGT	G1388T
3	GGACAAAGAATTGGATCTGC	G1394C
4	GGACAAAGAATTGGATCTGA	G1394A
5	GGACAAAGAATTGGATCTGT	G1394T
6	ATTGGATCTGGATCATTGC	G1403C
7	ATTGGATCTGGATCATTGA	G1403A
8	GAGTAATAATATATTTCTTCATA	G1753A
9	CAGTAAAAATAGGTGATTTG	T1782G
10	CAGTAAAAATAGGTGATTTTC	G1783C
11	GTAAAAATAGGTGATTTTGGTG	C1786G
12	GTAAAAATAGGTGATTTTGGTCG	T1787G
13	GATTTTGGTCTAGCTACAGA	T1796A
14	GATTTTGGTCTAGCTACAGAT	TG1796-97AT
15	TGTCACCACATTACATACTTACC	G1388A
16	TGTCACCACATTACATACTTACC	G1388T
17	TGTCACCACATTACATACTTACC	G1394C
18	TGTCACCACATTACATACTTACC	G1394A
19	TGTCACCACATTACATACTTACC	G1394T
20	TGTCACCACATTACATACTTACC	G1403C
21	TGTCACCACATTACATACTTACC	G1403A
22	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	G1753A
23	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	T1782G
24	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	G1783C
25	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	C1786G
26	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	T1787G
27	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	T1796A
28	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	TG1796-97AT

Estes exemplos pretendem descrever melhor este invento.

LISTAGEM DAS SEQUÊNCIAS

<110> Novartis AG

<120> Método de Tratamento

<130> 4-32905A

<160> 28

<170> PatentIn versão 3.2

<210> 1

<211> 20

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

acagtgggac aaagaattga

20

<210> 2

<211> 20

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

acagtgggac aaagaattgt

20

<210> 3

<211> 20

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

ggacaaagaa ttggatctgc

20

<210> 4

<211> 20

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 4

ggacaaagaa ttggatctga

20

<210> 5

<211> 20

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

ggacaaagaa ttggatctgt	20
<210> 6	
<211> 20	
<212> ADN	
<213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 6	
attggatctg gatcatttgc	20
<210> 7	
<211> 20	
<212> ADN	
<213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 7	
attggatctg gatcatttga	20
<210> 8	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 8	
gagtaataat atattttcttc ata	23
<210> 9	
<211> 20	
<212> ADN	
<213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 9	
cagtaaaaat aggtgatttg	20
<210> 10	
<211> 21	
<212> ADN	
<213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 10	
cagtaaaaat aggtgatttt c	21
<210> 11	
<211> 22	
<212> ADN	
<213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 11	
gtaaaaatag gtgatttttg tg	22
<210> 12	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> <i>Homo sapiens</i>	

<400> 12 gtaaaaatag gtgatttttg tgc	23
<210> 13 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 13 gatttttggtc tagctacaga	20
<210> 14 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 14 gatttttggtc tagctacaga t	21
<210> 15 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 15 23 tgtcaccaca ttacatactt acc	23
<210> 16 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 16 tgtcaccaca ttacatactt acc	23
<210> 17 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 17 tgtcaccaca ttacatactt acc	23
<210> 18 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 18 tgtcaccaca ttacatactt acc	23
<210> 19 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

<400> 19 tgtcaccaca ttacatactt acc	23
<210> 20 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 20 tgtcaccaca ttacatactt acc	23
<210> 21 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 21 tgtcaccaca ttacatactt acc	23
<210> 22 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 22 gacttttctag taactcagca g	21
<210> 23 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 23 gacttttctag taactcagca g	21
<210> 24 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 24 gacttttctag taactcagca g	21
<210> 25 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
<400> 25 gacttttctag taactcagca g	21
<210> 26 <211> 21 <212> ADN	

<213> *Homo sapiens*

<400> 26

gacttttctag taactcagca g

21

<210> 27

<211> 21

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 27

gacttttctag taactcagca g

21

<210> 28

<211> 21

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 28

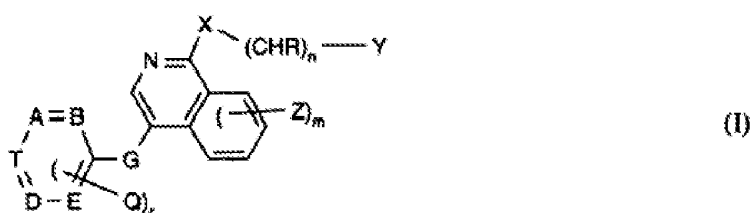
gacttttctag taactcagca g

21

Lisboa, 20 de Abril de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um composto de formula I



em que:

r é de 0 a 2;

n é de 0 a 2;

m é de 0 a 4;

A, B, D, E e T são cada um, independentemente dos outros, N ou CH, com a condição de que pelo menos um, mas não mais de três, de A, B, D, E e T sejam N;

G é um alquilenos C_1 a C_7 , $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, $-SO_2-$, oxa ($-O-$), tia ($-S-$) ou $-NR-$, ou um alquilenos C_{1-7} substituído por aciloxi, oxo, halogéneo ou hidroxil;

Q é um alquilo C_1 a C_7 , especialmente metil;

R é H ou um alquilo C_1 a C_7 ;

X é Y, $-N(R)-$, oxa ou tio; de preferência $-NH-$;

Y é H, um alquilo C_1 a C_7 não substituído ou substituído, aril, heteroaril ou cicloalquilo não substituído ou substituído; e

Z é amino, amino mono-substituído ou di-substituído, halogéneo, alquilo, alquilo substituído, hidroxil, hidroxil eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carboxil, carboxil eterificado, alcenoil, carbamoil,

carbamoílo N-mono-substituído ou N,N-di-substituído, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, feniltio, fenilalquiltio C_1 a C_7 , alquifeniltio, fenilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo C_1 a C_7 , alquifenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenil-alcanossulfonilo C_1 a C_7 ou alquifenilsulfonilo, e em que, se estiver presente mais de um radical Z ($m \geq 2$), os substituintes Z são idênticos ou diferentes;

ou um N-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a preparação de um medicamento para o tratamento da doença caracterizada por sinalização excessiva através da via de sinalização da MAP-cinase, melanoma, desde que o composto de fórmula I não seja o composto em que A, B, D, E, são CH, T é N, G é metileno, X é NH, Y é para-CL-fenilo.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, respectivamente, em que:

r é de 0 a 2;

n é 0 ou 1;

m é 0 ou 1;

A, B, D e E são cada um CH e T é N, ou A, D e E são cada um CH e B e T são N, ou A, B, E e T são CH e D é N, ou A, T, D e E são CH e B é N; particularmente em que A, B, D e E são cada um CH e T é N, ou A, D e E são cada um CH e B e T são N;

G é um alquilenos C_1 a C_7 , $-CH_2-NH-$, $-CH_2-O-$, hidroximetileno ou benzoiloximetileno;

Q é metilo;

R é H ou um alquilo C_1 a C_7 ;

X é -NR-, oxa ou tia;

Y é fenilo que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir do grupo que consiste em amino; alcanoilamino C₁ a C₇; halogéneo; alquilo C₁ a C₇ não substituído ou substituído; hidroxil; alcoxi C₁ a C₇; fenil-alcoxi C₁ a C₇; ciano, alcenilo C₁ a C₇, C₈-C₁₂alcoxi, alcoxicarbonilo C₁ a C₇, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁ a C₇, alcanoilo C₁ a C₇, feniloxi, halo-alquiloxi C₁ a C₇, alcoxicarbonilo C₁ a C₇, alquilmercapto C₁ a C₇, halo-alquilmercapto C₁ a C₇, hidroxil-alquilo C₁ a C₇, alcanosulfonilo C₁ a C₇, halo-alcanossulfonilo C₁ a C₇, fenilsulfonilo e alquilenodioxil C₁ a C₇ ligado a dois átomos de carbono adjacentes ou em que duas posições adjacentes são substituídas por alquilenileno ou alquilenileno para formar um anel de 5 a 7 membros que é fundido com o anel fenilo;

Z é amino; N-alquilamino C₁ a C₇; hidroxil-alquilamino C₁ a C₇; fenil-alquilamino C₁ a C₇; N,N-di-alquilamino C₁ a C₇; N-fenil-alquilo C₁ a C₇-N-alquilamino C₁ a C₇; N,N-di-alquilfenilamino C₁ a C₇; alcanoilamino C₁ a C₇; benzoilamino e fenil-alcoxicarbonilamino C₁ a C₇, em que o radical fenilo em cada caso é não substituído ou substituído por nitro, amino, halogéneo, amino, N-alquilamino C₁ a C₇, N,N-di-alquilamino C₁ a C₇, hidroxil, ciano, carboxil, alcoxicarbonilo C₁ a C₇, alcanoilo C₁ a C₇, carbamoilo, 2-hidroxietilamino, benziloxicarbonilamino ou bromo.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, respectivamente, em que:

r é 0;

n é 0;

m é 0;

B, D, E e T são CH e A é N ou A, B, D e E são cada um CH e T é N;

G é um alquilenos C_{1-7} ;

X é -NH-;

Y é fenilo que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir do grupo que consiste em halogéneo e alquilo C_1 a C_7 .

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, respectivamente, em que:

r é 0;

n é de 0 a 2;

m é 0;

A, B, D e E são cada um CH e T é N;

G é metileno;

R é H;

X é -NR; e

Y é fenilo que é não substituído ou substituído por halogéneo, alquilo C_1 a C_7 , alcoxi C_1 a C_7 ou ciclohexilo que é não substituído ou substituído por alquilo C_1 a C_7 .

5. Utilização de acordo com a reivindicação 1, respectivamente, em que:

r é 0;

n é 0;

m é 0;

A, B, D e E são cada um CH e T é N;

G é metileno;

X -NH-; e

Y é fenilo que é substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir de halogéneo e alquilo C₁ a C₇.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 5 em que Y é fenilo que é substituído na posição 4 por t-butilo.

7. Utilização de acordo com a reivindicação 5 em que T é fenilo que é substituído na posição 4 por trifluorometilo.

8. Utilização de um composto da reivindicação 1 em que o melanoma expressa RAF-cinase mutante ou sobre-expressa uma RAF-cinase de tipo selvagem.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 8, respectivamente, em que:

r é de 0 a 2;

n é 0 ou 1;

m é 0 ou 1;

A, B, D e E são cada um CH e T é N, ou A, D e E são cada um CH e B e T são N, ou A, B, E e T são CH e D é N, ou A, T, D e E são CH e B é N; particularmente em que A, B, D e E são cada um CH e T é N, ou A, D e E são cada um CH e B e T são N;

G é um alquilenos C_1 a C_7 , $-CH_2-NH-$, $-CH_2-O-$, hidroximetileno ou benzoiloximetileno;

Q é metilo;

R é H ou alquilo C_1 a C_7 ;

X é $-NR-$, oxa ou tia;

Y é fenilo que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir do grupo que consiste em amino; alcanoilamino C_1 a C_7 ; halogéneo; alquilo C_1 a C_7 não substituído ou substituído; hidroxil; alcoxi C_1 a C_7 ; fenil-alcoxi C_1 a C_7 ; ciano, alcenilo C_1 a C_7 , C_8-C_{12} alcoxi, alcóxicarbonilo C_1 a C_7 , carbamoilo, alquilcarbamoilo C_1 a C_7 , alcanóilo C_1 a C_7 , feniloxil, halo-alquiloxil C_1 a C_7 , alcóxicarbonilo C_1 a C_7 , alquilmercapto C_1 a C_7 , halo-alquilmercapto C_1 a C_7 , hidroxil-alquilo C_1 a C_7 , alcanossulfonilo C_1 a C_7 , halo-alcanossulfonilo C_1 a C_7 , fenilsulfonilo e alquilenodioxil C_1 a C_7 ligado a dois átomos de carbono adjacentes ou em que duas posições adjacentes são substituídas por alquilenos ou alquilenos para formarem um anel de 5 a 7 membros que é fundido com o anel fenilo;

Z é amino; N-alquilamino C_1 a C_7 ; hidroxil-alquilamino C_1 a C_7 ; fenil-alquilamino C_1 a C_7 ; N,N-di-alquilamino C_1 a C_7 ; N-fenil-alquilo C_1 a C_7 -N-alquilamino C_1 a C_7 ; N,N-di-alquilfenilamino C_1 a C_7 ; alcanoilamino C_1 a

C₇; benzoilamino e fenil-alcoxicarbonilamino C₁ a C₇, em que o radical fenilo em cada caso é não substituído ou substituído por nitro, amino, halogéneo, amino, N-alquilamino C₁ a C₇, N,N-di-alquilamino C₁ a C₇, hidroxil, ciano, carboxil, alcoxicarbonilo C₁ a C₇, alcanóilo C₁ a C₇, carbamoilo, 2-hidroxietilamino, benziloxycarbonilamino ou bromo.

10. Utilização de acordo com a reivindicação 8, respectivamente, em que:

r é 0;

n é 0;

m é 0;

B, D, E e T são CH e A é N ou A, B, D e E são cada um CH e T é N;

G é um alquilenos C₁ a C₇;

X é -NH-;

Y é fenilo que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir do grupo que consiste em halogéneo e alquilo C₁ a C₇.

11. Utilização de acordo com a reivindicação 8 respectivamente, em que:

r é 0;

n é de 0 a 2;

m é 0;

A, B, D e E são cada um CH e T é N;

G é metileno;

R é H;

X é -NR; e

Y é fenilo que é não substituído ou substituído por halogéneo, alquilo C₁ a C₇, alcoxi C₁ a C₇ ou ciclohexilo que é não substituído ou substituído por um alquilo inferior.

12. Utilização de acordo com a reivindicação 8, respectivamente, em que:

r é 0;

n é 0;

m é 0;

A, B, D e E são cada um CH e T é N;

G é metileno;

X -NH-; e

Y é fenilo que é substituído por um ou dois substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir de halogéneo e alquilo C₁ a C₇.

13. Utilização de acordo com a reivindicação 12 em que Y é fenilo que é substituído na posição 4 por t-butilo.

14. Utilização de acordo com a reivindicação 8, respectivamente, em que o melanoma expressa uma RAF-cinase mutante.

15. Utilização de acordo com a reivindicação 14 em que a RAF-cinase mutante corresponde a uma mutação no gene da B-RAF-cinase seleccionado a partir de G1388A,

G1388T, G1394C, G1394A, G1394T, G1403C, G1403A, G1753A, T1782G, G1783C, C1786G, T1787G, T1796A e TG1796-97AT.

16. Utilização de acordo com a reivindicação 13 em que o melanoma expressa uma RAF-cinase mutante.

17. Utilização de acordo com a reivindicação 16 em que a RAF-cinase mutante é a mutação V599E.

Lisboa, 20 de Abril de 2009

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

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

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 20020010191 A
- WO 0158999 A
- WO 0123375 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- DAVIES, H. et al. *Nature*, 2002, vol. 417, 949-954
- J. F. W. MCCOMIE. *Protective Groups in Organic Chemistry*. Plenum Press, 1973
- T.H. W. GREENE. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley, 1981
- *The Peptides*. Academic Press, 1981, vol. 3
- HOUBEN WEYL. *Methoden der organischen Chemie*. Georg Thieme Verlag, 1974, vol. 15/1
- H.-D. JAKUBKE ; H. JESCHKE. *Aminosäuren, Peptide, Proteine*. Verlag Chemie, 1982
- JOCHEN LEHMANN. *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate*. Georg Thieme Verlag, 1974
- *Synth. Commun.*, 1995, vol. 25 (2), 4025-4028
- *Tetrahedron Lett.*, 1993, vol. 34 (46), 7445-7446
- *Synthetic Commun.*, 1989, vol. 19 (5/6), 805-811
- *Synthetic Commun.*, 1989, vol. 19 (17), 3047-3050
- *Tetrahedron Lett.*, 1989, vol. 25 (32), 3415-3418
- *Bull. Chem. Soc. Belg.*, 1886, vol. 97 (1), 51-53
- *Synth. Commun.*, 1992, vol. 22, 3189-3195
- *J. Org. Chem.*, 1986, vol. 61, 7240-7241
- *Org. Synthesis, Coll.*, vol. 3, 174
- *Org. Synthesis, Coll.*, vol. 3, 174