



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

(11) PI 0821743-2 B1



(22) Data do Depósito: 25/11/2008

(45) Data de Concessão: 10/03/2020

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIDAZINONA, E SEU USO

(51) Int.Cl.: C07D 401/14; C07D 403/10; C07D 403/14; A61K 31/501; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 21/12/2007 DE 10 2007 061 963.6.

(73) Titular(es): MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BERSCHRÄNKTER HAFTUNG.

(72) Inventor(es): DIETER DORSCH; OLIVER SCHADT; FRANK STIEBER; ANDREE BLAUKAT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008009970 de 25/11/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/083076 de 09/07/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/06/2010

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRIDAZINONA, E SEU USO A presente invenção se refere a compostos de Fórmula I na qual R1, R2, R3, R4, R4' são como definidos no relatório descritivo, são inibidores das tirosina quinases, em particular Met quinase, e podem ser empregados, inter alia, para o tratamento de tumores.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE PIRIDAZINONA, E SEU USO**".

Antecedentes da Invenção

[0001] O objetivo da invenção é determinar novos compostos tendo propriedades valiosas, em particular aqueles que podem ser usados para a preparação de medicamentos.

[0002] A presente invenção se refere a compostos e ao uso dos compostos em que a inibição, regulação e/ou modulação da transdução de sinais por quinases, em particular tirosina quinases e/ou serina/treonina quinases, desempenha um papel, e ainda a composições farmacêuticas que compreendem esses compostos, e ao uso dos compostos para o tratamento de doenças induzidas por quinases.

[0003] Em particular, a presente invenção se refere a compostos e ao uso dos compostos em que a inibição, regulação e/ou modulação da transdução de sinais pela Met quinase desempenha um papel.

[0004] Um dos principais mecanismos pelos quais a regulação celular é efetuada é através da transdução de sinais extracelulares através da membrana que por sua vez modula as vias bioquímicas no interior da célula. A fosforilação de proteínas representa uma forma pela qual os sinais intracelulares são propagados de molécula para molécula resultando finalmente em uma resposta celular. Essas cascatas de transdução de sinais são altamente reguladas e frequentemente se sobrepõem, como fica evidente pela existência de muitas proteínas quinases assim como fosfatases. A fosforilação de proteínas ocorre predominantemente nos resíduos serina, treonina ou tirosina, e as proteínas quinases foram portanto classificadas por sua especificidade de sítio de fosforilação, isto é, serina/treonina quinases e tirosina quinases. Como a fosforilação é um processo ubíquo no interior das células e como os fenótipos celulares são bastante influenciados pela atividade dessas vias, acredita-se atualmente que inúmeras enfermidades

e/ou doenças possam ser atribuídas seja à ativação aberrante ou a mutações funcionais nos componentes moleculares das cascatas de quinases. Consequentemente, foi dedicada uma atenção considerável à caracterização dessas proteínas e compostos que são capazes de modular sua atividade (para recapitulação vide: Weinstein-Oppenheimer e outros. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

[0005] O papel da tirosina quinase receptora Met na oncogênese humana e a possibilidade de inibição da ativação de Met dependente do HGF (fator do crescimento de hepatócitos) foram descritos por S. Berthou e outros. em *Oncogene*, Vol. 23, No. 31, páginas 5387-5393 (2004). O inibidor SU11274 descrito nesta invenção, um composto de pirrol-indolina, é potencialmente adequado para o combate ao câncer.

[0006] Um outro inibidor da Met quinase para terapia do câncer foi descrito por J.G. Christensen e outros. em *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55.

[0007] Um outro inibidor da tirosina quinase para combater o câncer foi reportado por H. Hov e outros. em *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). O composto PHA-665752, um derivado de indol, é direcionado contra a c-Met receptora de HGF. Nesse estudo está ainda relatado que o HGF e a Met contribuem consideravelmente para o processo maligno de várias formas de câncer, tais como, por exemplo, mieloma múltipla.

[0008] A síntese de pequenos compostos que especificamente inibem, regulem e/ou modulem o sinal de transdução da tirosina quinase e/ou serina/treonina quinase, particularmente Met quinase, é portanto desejável e um objetivo da presente invenção.

[0009] Foi constatado que os compostos de acordo com a invenção e sais dos mesmos possuem propriedades farmacológicas muitas valiosas e são ao mesmo tempo bem tolerados.

[00010] A presente invenção se refere especificamente aos com-

postos de Fórmula 1 que inibem, regulam e/ou modulam a transdução de sinais pela Met quinase, às composições que compreendem esses compostos, e aos processos para uso dos mesmos no tratamento de doenças e enfermidades induzidas pela Met quinase, tais como angiogênese, câncer, formação, crescimento e propagação de tumor, arteriosclerose, doenças oculares, tais como degeneração macular induzida pela idade, neovascularização coroidal e retinopatia diabética, doenças inflamatórias, artrite, trombose, fibrose, glomerulonefrite, neurodegeneração, psoríase, reestenose, cicatrização de feridas, rejeição de transplante, doenças metabólicas e doenças do sistema imunológico, e também doenças autoimunes, cirrose, diabetes e doenças dos vasos sanguíneos, e também instabilidade e permeabilidade, e similares, em mamíferos.

[00011] Tumores sólidos, em particular tumores de crescimento rápido, podem ser tratados com inibidores da Met quinase. Esses tumores sólidos incluem leucemia monocítica, carcinoma cerebral, carcinoma urogenital, carcinoma do sistema linfático, estômago, laringe e pulmão, incluindo adenocarcinoma pulmonar e carcinoma de células pequenas.

[00012] A presente invenção se refere a processos para regulação, modulação ou inibição da Met quinase para a prevenção e/ou o tratamento de doenças relacionadas à atividade desregulada ou perturbada da Met quinase. Em particular, os compostos de Fórmula I também podem ser empregados no tratamento de certas formas de câncer. Os compostos de Fórmula I podem ainda ser usados para proporcionar efeitos aditivos ou sinérgicos em certas quimioterapias existentes contra o câncer, e/ou podem ser usados para restaurar a eficácia de certas quimioterapias e radioterapias existentes contra o câncer.

[00013] Os compostos de Fórmula I podem ser ainda usados para o isolamento e a investigação da atividade ou expressão da Met qui-

nase. Além disso, eles são particularmente adequados para uso em métodos diagnósticos para doenças relacionadas à atividade desregulada ou perturbada da Met quinase.

[00014] Pode-se mostrar que os compostos de acordo com a invenção possuem uma ação antiproliferativa *in vivo* em um modelo de tumor xenotransplantado. Os compostos de acordo com a invenção são administrados a um paciente com uma doença hiperproliferativa, por exemplo para inibir o crescimento do tumor, para reduzir a inflamação associada a uma doença linfoproliferativa, para inibir a rejeição de transplante ou danos neurológicos devido a reparo tecidual, etc. Os presentes compostos são adequados para fins profiláticos ou terapêuticos. Conforme usado neste relatório, o termo "tratamento" é usado para indicar tanto a prevenção de doenças quanto o tratamento de condições preexistentes. A prevenção da proliferação é obtida pela administração dos compostos de acordo com a invenção antes do desenvolvimento de a doença se manifestar, por exemplo para prevenir o crescimento de tumores, prevenir o crescimento metastático, diminuir a reestenose associada à cirurgia cardiovascular, etc. Alternativamente, os compostos são usados para o tratamento de doenças já existentes estabilizando ou melhorando os sintomas clínicos do paciente.

[00015] O hospedeiro ou paciente pode pertencer a qualquer espécie de mamífero, por exemplo um primata, em particular seres humanos; roedores, incluindo camundongos, ratos e hamsters; coelhos; cavalos, vacas, cachorros, gatos, etc. Modelos animais são interessantes para investigações experimentais, oferecendo um modelo para o tratamento de doenças em seres humanos.

[00016] A suscetibilidade de uma célula particular ao tratamento com os compostos de acordo com a invenção pode ser determinada por testes *in vitro*. Tipicamente, uma cultura da célula é combinada com um composto de acordo com a invenção em várias concentrações

por um período de tempo que seja suficiente para permitir que os agentes ativos induzam a morte celular ou inibam a migração, geralmente entre cerca de uma hora e uma semana. Os testes *in vitro* podem ser realizados usando-se células cultivadas provenientes de uma amostra para biópsia. As células viáveis que permanecem depois do tratamento são então contadas.

[00017] A dose varia dependendo do composto específico usado, da doença específica, da condição do paciente etc. Uma dose terapêutica é tipicamente suficiente para reduzir consideravelmente a população de células indesejada no tecido alvo ao mesmo tempo que mantém a viabilidade do paciente. O tratamento geralmente continua até que ocorra uma redução considerável, por exemplo uma redução de pelo menos cerca de 50% na carga de células, e pode continuar até que essencialmente mais nenhuma célula indesejada seja detectada no corpo.

[00018] Para identificação de uma via de transdução de sinais e para detecção de interações entre várias vias de transdução de sinais, diversos cientistas desenvolveram modelos ou sistemas-modelo adequados, por exemplo modelos de cultura de células (por exemplo Khwaja e outros., EMBO, 1997, 16, 2783-93) e modelos de animais transgênicos (por exemplo White e outros., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para a determinação de certos estágios na cascata de transdução de sinais, compostos de interação podem ser utilizados para modular o sinal (por exemplo Stephens e outros., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Os compostos de acordo com a invenção também podem ser usados como reagentes para testar as vias de transdução de sinais quinase-dependentes em animais e/ou em modelos de cultura de células ou nas doenças clínicas mencionadas nesta pedido.

[00019] A medição da atividade das quinases é uma técnica bastante conhecida pelo versado na técnica. Sistemas de teste genéricos pa-

ra a determinação da atividade das quinases usando substratos, por exemplo histona (por exemplo Alessi e outros., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) ou a proteína mielina básica, estão descritos na literatura (por exemplo Campos-González, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, page 14535).

[00020] Para a identificação de inibidores da quinase, estão disponíveis vários sistemas de ensaio. No ensaio de proximidade de cintilação (Sorg e outros., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) e no ensaio de *flashplate*, a fosforilação radioativa de uma proteína ou peptídeo como substrato com γ ATP é medida. Na presença de um composto inibidor, um sinal radioativo reduzido, ou absolutamente nenhum sinal, é detectável. Além disso, as tecnologias de transferência de energia por ressonância de fluorescência homogênea resolvida no tempo (HTR-FRET) e de polarização da fluorescência (FP) são adequadas como métodos de ensaio (Sills e outros., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[00021] Outros métodos de ensaio ELISA não radioativos utilizam fosfo-anticorpos específicos (fosfo-ABs). O fosfo-AB se liga somente ao substrato fosforilado. Essa ligação pode ser detectada por quimioluminescência usando um segundo anticorpo anticarneiro conjugado à peroxidase (Ross e outros., 2002, Biochem. J.).

[00022] Existem muitas doenças associadas à desregulação da proliferação celular e à morte celular (apoptose). As condições que interessam incluem, porém sem limitação, as seguintes. Os compostos de acordo com a invenção são adequados para o tratamento de várias condições nas quais ocorre proliferação e/ou migração de células do músculo liso e/ou de células inflamatórias para a camada íntima de um vaso, resultando em fluxo sanguíneo limitado através daquele vaso, por exemplo no caso de lesões oclusivas da neoíntima. As doenças oclusivas de enxertos vasculares de interesse incluem aterosclerose,

doença vascular coronária subsequente a enxerto, estenose no enxerto de veia, reestenose de prótese perianastomática, reestenose subsequente à angioplastia ou à colocação de *stent*, e similares.

Técnica Anterior

[00023] Outros derivados de piridazina estão descritos como inibidores da MET quinase no documento WO 2007/065518.

[00024] Tiadiazinonas estão descritas nos documentos DE19604388, WO2003/037349 WO2007/057093 ou WO2007/057092.

[00025] Di-hidropiridazinonas para combate ao câncer estão descritas no documento WO 03/037349 A1.

[00026] Outras piridazinas para o tratamento de doenças do sistema imunológico, e doenças inflamatórias e isquêmicas são conhecidas através dos documentos EP 1 043 317 A1 e EP 1 061 077 A1.

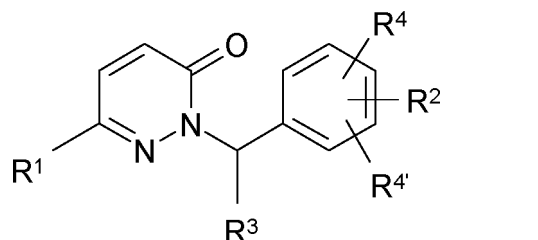
[00027] Os documentos EP 0 738 716 A2 e EP 0 711 759 B1 descrevem outras di-hidropiridazinonas e piridazinonas como fungicidas e inseticidas.

[00028] Outras piridazinonas estão descritas como agentes cardiotônicas na patente US 4.397.854.

[00029] O documento JP 57-95964 descreve outras piridazinonas.

Sumário da Invenção

[00030] A invenção se refere a compostos de Fórmula I



[00031] em que

[00032] R¹ significa H ou A,

[00033] R² significa um heterociclo insaturado, saturado ou aromático de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não-substituído ou monossubstituído, dissustituído ou trissustitu-

ido com Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $N=CR^3N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $S[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_nHet$, $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $COHet$, COA e/ou $=O$ (oxigênio de carbonila),

[00034] R^3 significa H ou A,

[00035] R^4 , $R^{4'}$ cada um, independentemente do outro, significa H, Hal, A, OR^3 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$ ou $S(O)_mA$,

[00036] Ar significa fenila, naftila ou bifenila, cada uma delas sendo não-substituída ou monossustituída, dissustituída ou trissustituída com Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO-Het$, Het , $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$, $ONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $ONH[C(R^3)_2]_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ e/ou COA ,

[00037] Het significa um heterociclo monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não-substituído ou monossustituído, dissustituído ou trissustituído com Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO-Het^1$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$,

$\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, CO-Het^1 , CHO , COA ,
 $=\text{S}$, $=\text{NH}$, $=\text{NA}$ e/ou $=\text{O}$ (oxigênio de carbonila),

[00038] Het^1 significa um heterociclo monocíclico saturado tendo 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser monossubstituído ou dissustituído com A, OA, OH, Hal e/ou $=\text{O}$ (oxigênio de carbonila),

[00039] A significa alquila não-ramificada ou ramificada com 1-10 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou em que um ou dois grupos não adjacentes CH_2 podem ser substituídos por O, NH, S, SO, SO_2 e/ou por grupos $\text{CH}=\text{CH}$, ou

[00040] alquila cíclica com 3-7 átomos de C,

[00041] Hal significa F, Cl, Br ou I,

[00042] m significa 0, 1 ou 2,

[00043] n significa 0, 1, 2, 3 ou 4,

[00044] sais, tautômeros e estereoisômeros farmacologicamente úteis dos mesmos, inclusive misturas dos mesmos em todas as proporções.

[00045] Os compostos de Fórmula I também significam derivados e solvatos farmacologicamente úteis dos mesmos.

[00046] A invenção também se refere às formas opticamente ativas (estereoisômeros), aos enantiômeros, aos racematos, aos diastereômeros e aos hidratos e solvatos desses compostos. O termo solvatos dos compostos significa adições de moléculas de solvente inerte nos compostos que se formam devido a sua força de atração mútua. Solvatos são, por exemplo, mono-hidratos ou di-hidratos ou alcóxidos.

[00047] O termo derivados farmacologicamente úteis significa, por exemplo, os sais dos compostos de acordo com a invenção e também os compostos chamados de profármacos.

[00048] O termo derivados de profármaco significa compostos de Fórmula I que foram modificados, por exemplo, por meio de grupos alquila ou acila, açúcares ou oligopeptídeos e que são rapidamente cli-

vados no organismo para formar os compostos efetivos de acordo com a invenção.

[00049] Estes também incluem derivados poliméricos biodegradáveis dos compostos de acordo com a invenção, como descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

[00050] A expressão "quantidade eficaz" significa a quantidade de um medicamento ou de um ingrediente ativo farmacêutico que provoca em um tecido, sistema, animal ou humano uma resposta biológica ou médica buscada ou desejada, por exemplo, pelo pesquisador ou médico.

[00051] Além disso, a expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade que, em comparação com um indivíduo correspondente que não recebeu essa quantidade, tem as seguintes consequências:

[00052] melhor tratamento, cura, prevenção ou eliminação de uma doença, síndrome, condição, enfermidade, distúrbio ou efeitos colaterais ou ainda a redução no avanço de uma doença, enfermidade ou distúrbio.

[00053] A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" também abrange as quantidades que são eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

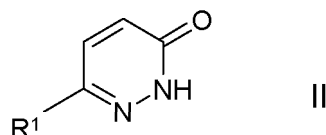
[00054] A invenção também se refere ao uso de misturas dos compostos de Fórmula I, por exemplo misturas de dois diastereômeros, por exemplo na proporção de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000.

[00055] Estas são particularmente de preferência misturas de compostos estereoisoméricos.

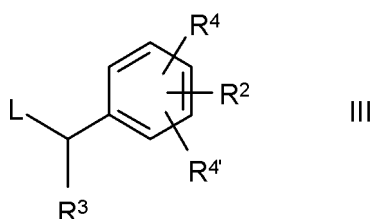
[00056] A invenção também se refere aos compostos de Fórmula I e sais dos mesmos e a um processo para a preparação dos compostos de Fórmula I de acordo com as reivindicações 1-10 e sais, tautô-

meros e estereoisômeros farmacologicamente úteis dos mesmos, caracterizado pelo fato de que

a) um composto de Fórmula II



[00057] em que R¹ tem o significado indicado na reivindicação 1, é reagido com um composto de Fórmula III



[00058] em que R², R³, R⁴ e R^{4'} têm os significados indicados na reivindicação 1 e

[00059] L significa Cl, Br, I ou um grupo OH livre ou funcionalmente modificado reativamente,

[00060] ou

b) um radical R² é convertido em um outro radical R² por

i) arilação de um heterociclo,

ii) acilação ou alquilação de um grupo amino,

iii) eterificação de um grupo hidroxila,

[00061] ou

c) ele é liberado de um dos seus derivados funcionais por tratamento com um agente de solvólise ou de hidrogenólise,

[00062] e/ou

[00063] a base ou o ácido de Fórmula I é convertido em um dos seus sais.

[00064] Acima e abaixo, os radicais R¹, R², R³, R⁴, R^{4'} têm os significados indicados para a Fórmula I, a menos que expressamente indicado em contrário.

[00065] A significa alquila, este sendo não-ramificada (linear) ou

ramificada, e tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de C. A de preferência significa metila, ou ainda etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, e também ainda pentila, 1-, 2- ou 3-metilbutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1-, 2-, 3- ou 4-metilpentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1- ou 2-etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila, mais preferivelmente, por exemplo, trifluormetila.

[00066] A muito particularmente de preferência significa alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, de preferência metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, trifluormetila, pentafluoretila ou 1,1,1-trifluoretila.

[00067] Alquila cíclica (cicloalquila) de preferência significa ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila ou ciclo-heptila.

[00068] Ar representa, por exemplo, o-, m- ou p-tolila, o-, m- ou p-etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-etilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorfenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilsulfonil)fenila, o-, m- ou p-metilsulfanilfenila, o-, m- ou p-cianofenila, o-, m- ou p-carboxifenila, o-, m- ou p-metoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-formilfenila, o-, m- ou p-acetilfenila, o-, m- ou p-aminossulfonilfenila, o-, m- ou p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenila, o-, m- ou p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenila, o-, m- ou p-(3-oxomorfolin-4-il)fenila, o-, m- ou p-(piperidinilcarbonil)fenila, o-, m- ou p-[2-(morfolin-4-il)etóxi]fenila, o-, m- ou p-[3-(N,N-dietilamino)propóxi]fenila, o-, m- ou

p-[3-(3-dietilaminopropil)ureído]fenila, o-, m- ou p-(3-dietilaminopropoxycarbonilamino)fenila, mais preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorfenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenila, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-flúor-3-clorofenila, 2-flúor-4-bromofenila, 2,5-diflúor-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxifenila, 3-cloro-4-acetamidofenila, 3-flúor-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila.

[00069] Ar mais preferivelmente significa fenila, naftila ou bifenila, cada uma delas sendo não-substituída ou monossobstituída, dissobstituída ou trissobstituída com Hal, CN, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ e/ou $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$.

[00070] Independente de outras substituições, Het representa, por exemplo, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, mais preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, indazolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-

benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, mais preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila ou dibenzofuranila.

[00071] Os radicais heterocíclicos também podem ser parcialmente ou totalmente hidrogenados.

[00072] Independente de outras substituições, Het também pode significar, por exemplo, 2,3-di-hidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-di-hidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetra-hidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetra-hidro-2- ou -3-tienila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetra-hidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetra-hidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-di-hidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetra-hidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexa-hidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexa-hidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-di-hidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, mais preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluormetilenodióxi)fenila, 2,3-di-hidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou também 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, mais preferivelmente 2,3-di-hidrobenzofuranila, 2,3-di-hidro-2-oxofuranila, 3,4-di-hidro-2-oxo-1H-quinazolinila, 2,3-di-hidrobenzoxazolila, 2-oxo-2,3-di-hidrobenzoxazolila, 2,3-di-hidrobenzimidazolila, 1,3-di-hidroindol, 2-oxo-1,3-di-hidroindol ou 2-

oxo-2,3-di-hidrobenzimidazolila.

[00073] Het de preferência significa um heterociclo monocíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não-substituído ou monossubstituído, dissubstituído ou trissubstituído com A e/ou $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$.

[00074] Het particularmente de preferência significa piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, furila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridila, pirimidinila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, piridazinila ou pirazinila, cada uma delas sendo monossubstituída com A ou $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$.

[00075] Het^1 de preferência significa um heterociclo monocíclico saturado tendo 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser monossubstituído ou dissubstituído com A e/ou =O (oxigênio de carbonila).

[00076] Het^1 particularmente de preferência significa pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina, cada uma delas sendo não-substituída ou monossubstituída ou dissubstituída com A e/ou =O (oxigênio de carbonila).

[00077] R^1 de preferência significa ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, metila, etila, propila ou isopropila, e ainda também H.

[00078] O heterociclo insaturado, saturado ou aromático de 6 membros tendo 1 a 4 átomos de N e/ou O no significado de R^2 tem, por exemplo, os seguintes significados: furila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridila, pirimidinila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila ou tiadiazolila.

[00079] R^2 de preferência significa um heterociclo insaturado ou aromático de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 átomos de N e/ou O, que pode ser não-substituído ou monossubstituído, dissubstituído ou trissubstituído com Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n\text{Het}$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ e/ou $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$.

[00080] R^2 particularmente de preferência significa furila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridila, pirimidinila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila ou tiadiazolila, cada uma delas sendo monossubstituída com Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ou $O[C(R^3)_2]_nHet$.

[00081] R^3 de preferência significa H, metila, etila ou propila, muito particularmente de preferência H.

[00082] R^4 , $R^{4'}$ de preferência significam H.

[00083] Hal de preferência significa F, Cl ou Br, mas também I, particularmente de preferência F ou Cl.

[00084] Em toda a invenção, todos os radicais que ocorrem mais de uma vez podem ser iguais ou diferentes, isto é, eles são independentes uns dos outros.

[00085] Os compostos de Fórmula I podem ter um ou mais centros quirais e, portanto, podem ocorrer em várias formas estereoisoméricas. A Fórmula I abrange todas essas formas.

[00086] Por conseguinte, a invenção se refere, em particular, aos compostos de Fórmula I em que pelo menos um dos referidos radicais tem um dos significados preferidos indicados acima. Alguns grupos de compostos preferidos podem ser expressos pelas subFórmulas Ia a Ik a seguir, que correspondem à Fórmula I e em que os radicais não designados mais detalhadamente têm o significado indicado para a Fórmula I, mas em que

[00087] em Ia R^2 significa um heterociclo insaturado ou aromático de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 átomos de N e/ou O, que pode ser não-substituído ou monossubstituído, dissobstituído ou trissubstituído com Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ e/ou $O[C(R^3)_2]_nHet$;

[00088] em Ib R^4 , $R^{4'}$ significam H;

[00089] em Ic Het significa um heterociclo monocíclico saturado,

insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não-substituído ou monossubstituído, dissubstituído ou trissubstituído com A e/ou $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$;

[00090] em Id A significa alquila não-ramificada ou ramificada com 1-8 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

[00091] ou

[00092] alquila cíclica com 3-7 átomos de C;

[00093] em le R^3 significa H, metila, etila ou propila;

[00094] em lf Het^1 significa um heterociclo monocíclico saturado tendo 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser monossubstituído ou dissubstituído com A e/ou =O (oxigênio de carbonila);

[00095] em lg R^2 significa furila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridila, pirimidinila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila ou tiadiazolila, cada uma delas sendo monossubstituída com Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n\text{Het}$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ou $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$;

[00096] em lh Het significa piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, furila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridila, pirimidinila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, piridazinila ou pirazinila, cada uma delas sendo monossubstituída com A ou $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$;

[00097] em li Het^1 significa pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina, cada uma delas sendo não-substituída ou monossubstituída ou dissubstituído com A e/ou =O (oxigênio de carbonila);

[00098] em lj R^1 significa H ou A,

[00099] R^2 significa um heterociclo insaturado ou aromático de 5 ou 6 membros tendo 1 a 4 átomos de N e/ou O, que pode ser não-substituído ou monossubstituído, dissubstituído ou trissubstituído com Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n\text{Het}$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ e/ou

$O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$,

[000100] R^3 significa H, metila, etila ou propila,

[000101] R^4 , $R^{4'}$ significam H,

[000102] Het significa um heterociclo monocíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não-substituído ou monossubstituído, dissubstituído ou trissubstituído com A e/ou $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$,

[000103] Het^1 significa um heterociclo monocíclico saturado tendo 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser monossubstituído ou dissubstituído com A e/ou =O (oxigênio de carbonila),

[000104] A significa alquila não-ramificada ou ramificada com 1-8 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

[000105] ou

[000106] alquila cíclica com 3-7 átomos de C,

[000107] Hal significa F, Cl, Br ou I,

[000108] n significa 0, 1, 2, 3 ou 4;

[000109] em Ik R^1 significa H ou A,

[000110] R^2 significa furila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridila, pirimidinila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila ou tiadiazolila, cada uma delas sendo monossubstituída com Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n\text{Het}$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ ou $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$,

[000111] R^3 significa H, metila, etila ou propila,

[000112] R^4 , $R^{4'}$ significam H,

[000113] Het significa piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, furila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridila, pirimidinila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, piridazinila ou pirazinila, cada uma delas sendo monossubstituída com A ou $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$,

[000114] Het¹ significa pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina, cada uma delas sendo não-substituída ou monossubstituída ou dissubstituída com A e/ou =O (oxigênio de carbonila),

[000115] A significa alquila não-ramificada ou ramificada com 1-8 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

[000116] ou

[000117] alquila cíclica com 3-7 átomos de C,

[000118] Hal significa F, Cl, Br ou I,

[000119] n significa 0, 1, 2, 3 ou 4;

e sais, tautômeros e estereoisômeros farmaceuticamente úteis dos mesmos, inclusive misturas dos mesmos em todas as proporções.

[000120] Os compostos de Fórmula I e também os materiais de partida para sua preparação são, ainda, preparados por métodos conhecidos *per se*, descritos na literatura (por exemplo nas obras de referência, tais como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgânica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), rigorosamente nas condições reacionais que são conhecidas e adequadas para as referidas reações. Também é possível usar variantes conhecidas *per se* que não estão mencionadas neste relatório em detalhes.

[000121] Os compostos de partida de Fórmulas II e III geralmente são conhecidos. Se forem novos, no entanto, eles podem ser preparados por métodos conhecidos *per se*.

[000122] As piridazinonas de Fórmula II usadas, se não se encontram comercialmente disponíveis, geralmente são preparadas pelo método de W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

[000123] Os compostos de Fórmula I podem ser de preferência obtidos por reação de um composto de Fórmula II com um composto de Fórmula III.

[000124] Nos compostos de Fórmula III, L de preferência significa Cl,

Br, I ou um grupo OH livre ou modificado reativamente, tal como, por exemplo, um éster ativado, uma imidazolidina ou alquilsulfonilóxi tendo 1-6 átomos de C (de preferência metilsulfonilóxi ou trifluormetilsulfonilóxi) ou arilsulfonilóxi tendo 6-10 átomos de C (de preferência fenil- ou p-tolilsulfonilóxi).

[000125] A reação geralmente é realizada na presença de um agente de ligação de ácido, de preferência uma base orgânica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilalanilina, piridina ou quinolina.

[000126] A adição de um hidróxido, carbonato ou bicarbonato de metal alcali ou de metal alcalino terroso ou de um outro sal de um ácido fraco dos metais alcali ou alcalino terrosos, de preferência de potássio, sódio, cálcio ou cério, também pode ser conveniente.

[000127] Dependendo das condições usadas, o tempo de reação varia entre alguns minutos e 14 dias, a temperatura reacional varia entre cerca de -30° e 140°, normalmente entre -10° e 90°, em particular entre cerca de 0° e cerca de 70°.

[000128] Exemplos de solventes inertes adequados são hidrocarbonatos, tais como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonatos clorados, tais como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorofórmio ou diclorometano; alcoóis, tais como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ou terc-butanol; éteres, tais como éter dietílico, éter di-isopropílico, tetra-hidrofurano (THF) ou dioxano; glicol éteres, tais como éter monometílico ou monoetílico de etileno glicol, éter dimetílico de etileno glicol (diglima); cetonas, tais como acetona ou butanona; amidas, tais como acetamida, dimetilacetamida ou dimetilformamida (DMF); nitrilas, tais como acetonitrila; sulfóxidos, tais como dimetil sulfóxido (DMSO); disulfeto de carbono; ácidos carboxílicos, tais como ácido fórmico ou ácido acético; compostos nitro, tais como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres, tais como acetato de etila, ou misturas dos referidos solven-

tes.

[000129] Acetonitrila, diclorometano e/ou DMF são particularmente preferidos.

[000130] A reação de um composto de Fórmula II com um composto de Fórmula III em que L significa OH, é de preferência realizada em uma reação de Mitsunobu pela adição, por exemplo, de trifenilfosfina e um azodicarboxilato de dialquila. THF é preferido como o solvente.

[000131] Os compostos de Fórmula I podem ser ainda obtidos por conversão de um radical R^2 em um outro radical R^2 , por exemplo, por arilação de um heterociclo em uma reação de Suzuki.

[000132] Os compostos de Fórmula I podem ser ainda obtidos liberando-se os mesmos de seus derivados funcionais por solvólise, em particular hidrólise, ou por hidrogenólise.

[000133] Materiais de partida preferidos para a solvólise ou hidrogenólise são aqueles que contêm grupos amino e/ou hidroxila protegidos correspondentes no lugar de um ou mais grupos amino e/ou hidroxila ou livres, de preferência aqueles que contêm um grupo protetor de amino no lugar de um átomo de H ligado a um átomo de N, por exemplo aqueles que correspondem à Fórmula I, mas que contêm um grupo NHR' (em que R' é um grupo protetor de amino, por exemplo BOC ou CBZ) no lugar de um grupo NH_2 .

[000134] São ainda preferidos dados materiais de partida que contêm um grupo protetor de hidroxila no lugar do átomo de H de um grupo hidroxila, por exemplo aqueles que correspondem à Fórmula I, mas que contêm um grupo $R''O$ -fenila (em que R'' é um grupo protetor de hidroxila) no lugar de um grupo hidroxifenila.

[000135] Também é possível que uma pluralidade de grupos amino e/ou hidroxila protegidos - iguais ou diferentes - estejam presentes na molécula do material de partida. Se os grupos protetores presentes forem diferentes, em muitos casos eles podem ser seletivamente re-

movidos por clivagem.

[000136] O termo "grupo protetor de amino" é conhecido em termos gerais e se refere a grupos que são adequados para proteger (bloquear) um grupo amino contra reações químicas, mas que são de fácil remoção depois que a reação química desejada for realizada na molécula. Típicos de tais grupos são, em particular, grupos acila, arila, aralcoximetila ou aralquila não-substituídos ou substituídos. Como os grupos protetores de amino são removidos depois da reação (ou sequência de reação) desejada, seu tipo e tamanho não são cruciais; no entanto, são preferidos aqueles com 1-20, em particular 1-8, átomos de carbono. O termo "grupo acila" deve ser interpretado no seu sentido mais amplo no que diz respeito ao presente processo. Ele inclui grupos acila derivados de ácidos carboxílicos ou ácidos sulfônicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos, e, em particular, grupos alcóxicarbonila, arilóxicarbonila e especialmente aralcoxicarbonila. Exemplos de tais grupos acila são alcanoíla, tal como acetila, propionila e butirila; aralcanoíla, tal como fenilacetila; aroíla, tal como benzoíla e tolila; ariloxialcanoíla, tal como POA; alcóxicarbonila, tal como metóxicarbonila, etóxicarbonila, 2,2,2-tricloroetóxicarbonila, BOC e 2-iodoetóxicarbonila; aralcoxicarbonila, tal como CBZ ("carbobenzóxi"), 4-metoxibenzilóxicarbonila e FMOC; e arilsulfonila, tal como Mtr, Pbf e Pmc. Grupos protetores de amino preferidos são Boc e Mtr, ou ainda CBZ, Fmoc, benzila e acetila.

[000137] O termo "grupo protetor de hidroxila" também é conhecido em termos gerais e se refere a grupos que são adequados para proteger um grupo hidroxila contra reações químicas, mas que são de fácil remoção depois que a reação química desejada for realizada na molécula. Típicos de tais grupos são os grupos arila, aralquila ou acila não-substituídos ou substituídos acima mencionados, e ainda grupos alquila. A natureza e o tamanho dos grupos protetores de hidroxila não são

cruciais já que mais uma vez eles são removidos depois da reação química ou sequência de reação desejada; preferidos são grupos com 1-20, em particular 1-10, átomos de carbono. Exemplos de grupos protetores de hidroxila são, *inter alia*, terc-butoxicarbonila, benzila, p-nitrobenzoíla, p-toluenossulfonila, terc-butila e acetila, onde benzila e terc-butila são particularmente preferidas. Os grupos COOH no ácido aspártico e no ácido glutâmico são de preferência protegidos na forma de seus ésteres terc-butílicos (por exemplo Asp(OBut)).

[000138] Os compostos de Fórmula I são liberados de seus derivados funcionais - dependendo do grupo protetor usado - por exemplo pelo uso de ácidos fortes, vantajosamente pelo uso de TFA ou ácido perclórico, mas também pelo uso de outros ácidos inorgânicos fortes, tais como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tais como ácido tricloroacético, ou ácidos sulfônicos, tais como ácido benzeno- ou p-toluenossulfônico. A presença de um solvente inerte adicional é possível, mas nem sempre é necessária. Solventes inertes adequados são de preferência orgânicos, por exemplo ácidos carboxílicos, tais como ácido acético, éteres, tais como tetra-hidrofurano ou dioxano, amidas, tais como DMF, hidrocarbonatos halogenados, tais como diclorometano, e ainda também alcoóis, tais como metanol, etanol ou isopropanol, e água. Misturas dos solventes acima mencionados também são adequadas. TFA é de preferência usado em excesso sem adição de outro solvente, e ácido perclórico é de preferência usado na forma de uma mistura de ácido acético e 70% de ácido perclórico na proporção de 9:1. As temperaturas reacionais para a clivagem variam vantajosamente entre cerca de 0 e cerca de 50°, de preferência entre 15 e 30° (temperatura ambiente).

[000139] Os grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc e Mtr de preferência podem ser, por exemplo, removidos por clivagem pelo uso de TFA em diclorometano ou pelo uso de HCl aproximadamente 3 a 5 N em

dioxano a 15-30°, e o grupo FMOC pode ser removido por clivagem pelo uso de uma solução aproximadamente 5 a 50% de dimetilamina, dietilamina ou piperidina em DMF a 15-30°.

[000140] O grupo tritila é empregado para proteger os aminoácidos histidina, asparagina, glutamina e cisteína. Eles são removidos por clivagem, dependendo do produto final desejado, pelo uso de TFA / 10% de tiofenol, com o grupo tritila sendo removido por clivagem de todos os referidos aminoácidos; com o uso de TFA / anisol ou TFA / tioanisol, somente o grupo tritila de His, Asn e Gln é removido por clivagem, ao passo que permanece na cadeia lateral de Cys.

[000141] O grupo Pbf (pentametilbenzofuranila) é empregado para proteger Arg. Ele é removido por clivagem pelo uso, por exemplo, de TFA em diclorometano.

[000142] Grupos protetores removíveis por hidrogenólise (por exemplo CBZ ou benzila) podem ser removidos por clivagem, por exemplo, por tratamento com hidrogênio na presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador do tipo metal nobre, tal como paládio, vantajosamente sobre um suporte, tal como carvão). Solventes adequados neste contexto são aqueles indicados acima, em particular, por exemplo, alcoóis, tais como metanol ou etanol, ou amidas, tais como DMF. A hidrogenólise geralmente é realizada a temperaturas entre cerca de 0 e 100° e a pressões entre cerca de 0,1 e 20 mPa (1 e 200 bar), de preferência a 20-30° e 0,1-1 mPa (1-10 bar). A hidrogenólise do grupo CBZ é bem-sucedida, por exemplo, em 5 a 10% Pd/C em metanol ou com formiato de amônio (no lugar de hidrogênio) em Pd/C em metanol/DMF a 20-30°.

Sais farmacêuticos e outras formas

[000143] Os referidos compostos de acordo com a invenção podem ser usados em sua forma não salina final. Por outro lado, a presente invenção também abrange o uso desses compostos na forma de seus

sais farmaceuticamente aceitáveis, que podem ser derivados de vários ácidos e bases orgânicos e inorgânicos por procedimentos conhecidos na técnica. As formas de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I são na maior parte preparadas por métodos convencionais. Se o composto de Fórmula I contém um grupo carboxila, um de seus sais adequados pode ser formado por reação do composto com uma base adequada para dar o sal de adição de base correspondente. Tais bases são, por exemplo, hidróxidos de metal álcali, incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metais alcalino terrosos, tais como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal álcali, por exemplo etóxido de potássio e propóxido de sódio; e várias bases orgânicas, tais como piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Os sais de alumínio dos compostos de Fórmula I também estão incluídos. No caso de certos compostos de Fórmula I, sais de adição de ácido podem ser formados por tratamento desses compostos com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo halogenetos de hidrogênio, tais como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio ou iodeto de hidrogênio, outros ácidos minerais e sais correspondentes dos mesmos, tais como sulfato, nitrato ou fosfato, e similares, e sulfatos de alquil e sulfatos de monoarila, tais como etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e sais correspondentes dos mesmos, tais como acetato, trifluoracetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, e similares. Por conseguinte, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I incluem os seguintes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfeto, brometo, butirato, canforato, canforassulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, di-hidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, eta-

nossulfonato, fumarato, galacterato (de ácido mícico), galacturonato, glico-heptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, mono-hidrogenofosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, mas estes não representam qualquer restrição.

[000144] Além disso, sais de base dos compostos de acordo com a invenção incluem sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, ferro (III), ferro (II), lítio, magnésio, manganês (III), manganês (II), potássio, sódio e zinco, mas estes não representam qualquer restrição. Dos sais acima mencionados, são preferidos o sal de amônio, os sais dos metais alcali sódio e potássio, e os sais dos metais alcalino terrosos de cálcio e magnésio. Sais dos compostos de Fórmula I que são derivados de bases orgânicas atóxicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, incluindo também aminas substituídas naturais, aminas cíclicas, e resinas trocadoras de íons básicos, por exemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina (benzatina), diciclo-hexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), mas estes não representam qualquer restrição.

[000145] Os compostos da presente invenção que contêm grupos

contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com agentes tais como halogenetos de (C₁-C₄)alquila, por exemplo cloreto, brometo e iodeto de metila, etila, isopropila e terc-butila; sulfatos de di(C₁-C₄)alquila, por exemplo sulfato de dimetila, dietila e diamila; halogenetos de (C₁₀-C₁₈)alquila, por exemplo cloreto, brometo e iodeto de decila, dodecila, laurila, miristila e estearila e halogenetos de aril(C₁-C₄)alquila, por exemplo cloreto de benzila e brometo de fenetila. Tanto compostos solúveis em água como compostos solúveis em óleo de acordo com a invenção podem ser preparados com tais sais.

[000146] Os sais farmacêuticos acima mencionados que são preferidos incluem acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gliconato, hemissuccinato, hipurato, cloridrato, bromidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sódio, estearato, sulfato, sulfossalicilato, tartarato, tiomalato, tosilato e trometamina, mas estes não representam qualquer restrição.

[000147] Particularmente preferidos são cloridrato, dicloridrato, bromidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato e succinato.

[000148] Os sais de adição de ácido de compostos de Fórmula I básicos são preparados colocando-se a forma de base livre em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado, causando a formação do sal de maneira convencional. A base livre pode ser regenerada colocando-se a forma salina em contato com uma base e isolando-se a base livre de maneira convencional. As formas de base livre diferem em alguns aspectos de suas formas salinas correspondentes em relação a certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares; para os efeitos da invenção, no entanto, os sais em outros aspectos correspondem as suas respectivas formas de base livre.

[000149] Como mencionado, os sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I são formados com metais ou aminas, tais como metais alcali e metais alcalino terrosos ou

aminas orgânicas. Os metais preferidos são sódio, potássio, magnésio e cálcio. As aminas orgânicas preferidas são N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina e procaína.

[000150] Os sais de adição de base dos compostos ácidos de acordo com a invenção são preparados colocando-se a forma de ácido livre em contato com uma quantidade suficiente da base desejada, causando a formação do sal de maneira convencional. O ácido livre pode ser regenerado colocando-se a forma salina em contato com um ácido e isolando-se o ácido livre de maneira convencional. As formas de ácido livre diferem em alguns aspectos de formas salinas das mesmas correspondentes em relação a certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares; para os efeitos da invenção, no entanto, os sais em outros aspectos correspondem as suas respectivas formas de ácido livre dos mesmos.

[000151] Se um composto de acordo com a invenção contém mais de um grupo que é capaz de formar sais farmaceuticamente aceitáveis desse tipo, a invenção também abrange sais múltiplos. Formas de sais múltiplos típicas incluem, por exemplo, bitartarato, diacetato, difumurato, dimeglumina, difosfato, dissódio e tricloridrato, mas estes não representam qualquer restrição.

[000152] Com relação ao descrito acima, pode-se ver que a expressão "sal farmaceuticamente aceitável" no presente contexto significa um ingrediente ativo que compreende um composto de Fórmula I na forma de um de seus sais, em particular se essa forma salina conferir propriedades farmacocinéticas melhoradas ao ingrediente ativo em relação à forma livre do ingrediente ativo ou a qualquer outra forma salina do ingrediente ativo já utilizada anteriormente. A forma de sal farmaceuticamente aceitável do ingrediente ativo também pode fornecer este ingrediente ativo pela primeira vez com uma propriedade far-

macocinética desejada que ele ainda não possuía e pode até mesmo ter uma influência positiva sobre a farmacodinâmica deste ingrediente ativo em relação a sua eficácia terapêutica no corpo.

[000153] A invenção se refere ainda a medicamentos compreendendo pelo menos um composto de Fórmula I e/ou derivados, solvatos e estereoisômeros farmaceuticamente úteis dos mesmos, inclusive misturas dos mesmos em todas as proporções, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

[000154] As formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Tal unidade pode compreender, por exemplo, 0,5 mg a 1 g, de preferência 1 mg a 700 mg, particularmente de preferência 5 mg a 100 mg, de um composto de acordo com a invenção, dependendo da condição tratada, do método de administração e da idade, peso e condição do paciente, ou as formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Formulações na forma de dosagem unitária preferida são aquelas que compreendem uma dose diária ou uma dose parcial, indicada acima, ou uma fração correspondente da mesma de um ingrediente ativo. Além disso, as formulações farmacêuticas desse tipo podem ser preparadas por um processo que geralmente é conhecido na área farmacêutica.

[000155] As formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para administração por qualquer método adequado desejado, por exemplo por métodos orais (incluindo bucal ou sublingual), retal, nasal, tópico (incluindo bucal, sublingual ou transdérmico), vaginal ou parenteral (incluindo subcutâneo, intramuscular, intravenoso ou intradérmico). Tais formulações podem ser preparadas por todos os processos conhecidos na literatura farmacêutica, por exemplo, combinando o ingrediente

ativo com os excipientes ou adjuvantes.

[000156] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser administradas como unidades distintas, tais como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não-aquosos; espumas comestíveis ou comestíveis espumosos; ou emulsões líquidas de óleo em água ou emulsões líquidas de água em óleo.

[000157] Assim, por exemplo, no caso de administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de ingrediente ativo pode ser combinado com um excipiente inerte oral atóxico e farmacêuticamente aceitável, tal como, por exemplo, etanol, glicerol, água, e similares. Os pós são preparados por cominuição do composto até um tamanho fino adequado e misturação do mesmo com um excipiente farmacêutico cominuído de maneira similar, tal como, por exemplo, um carboidrato comestível, tal como, por exemplo, amido ou manitol. Um sabor, um conservante, um dispersante e um corante também podem estar presentes.

[000158] As cápsulas são produzidas através da preparação de uma mistura em pó descrita acima e introdução da mesma em invólucros de gelatina modelados. Deslizantes e lubrificantes, tais como, por exemplo, ácido silícico altamente dispersado, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietileno glicol na forma sólida, podem ser adicionados à mistura em pó antes da operação de enchimento. Um desintegrante ou solubilizante, tal como, por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio, também pode ser adicionado para aumentar a disponibilidade do medicamento depois de a cápsula ser ingerida.

[000159] Além disso, se desejado ou necessário, aglutinantes, lubrificantes e desintegrantes adequados assim como corantes também podem ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem

amido, gelatina, açúcares naturais, tais como, por exemplo, glicose ou beta-lactose, adoçantes feitos de milho, borracha natural e sintética, tal como, por exemplo, acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras, e similares. Os lubrificantes usados nessas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e similares. Os desintegrantes incluem, porém sem limitação, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, goma xantana, e similares. Os comprimidos são formulados, por exemplo, através da preparação de uma mistura em pó, granulação ou prensagem a seco da mistura, adição de um lubrificante e um desintegrante e prensagem de toda a mistura para dar comprimidos. Uma mistura em pó é preparada por misturação do composto cominuído de maneira adequada com um diluente ou uma base, como descrito acima, e opcionalmente com um aglutinante, tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, um alginato, gelatina ou polivinilpirrolidona, um retardador de dissolução, tal como, por exemplo, parafina, um acelerador de absorção, tal como, por exemplo, um sal quaternário, e/ou um absorvente, tal como, por exemplo, bentonita, caulim ou fosfato dicálcico. A mistura em pó pode ser granulada sendo umectada com um aglutinante, tal como, por exemplo, xarope, pasta de amido, mucilagem de acácia ou soluções de celulose ou materiais poliméricos e prensada através de uma peneira. Como uma alternativa para a granulação, a mistura em pó pode ser passada por uma máquina de formação de comprimido, formando agregados de formato não uniforme, que são quebrados para formar grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados pela adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco ou óleo mineral para impedir que eles grudem nas formas de moldar comprimidos. A mistura lubrificada é então prensada para dar comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção também podem ser combinados com um excipiente inerte

de escoamento livre e em seguida prensados diretamente para formar comprimidos sem a realização das etapas de granulação ou prensa-gem a seco. Uma camada protetora transparente ou opaca consistindo em uma camada vedante de goma-laca, uma camada de açúcar ou um material polimérico e uma camada de brilho de cera podem estar presentes. Corantes podem ser acrescentados a esses revestimentos para possibilitar a diferenciação entre unidades de dosagens diferentes.

[000160] Líquidos para administração oral, tais como, por exemplo, soluções, xaropes e elixires, podem ser preparados na forma de unidades de dosagem de modo que uma dada quantidade compreenda uma quantidade predeterminada do composto. Os xaropes podem ser preparados por dissolução do composto em uma solução aquosa com um sabor adequado, enquanto que os elixires são preparados usando um veículo alcoólico atóxico. As suspensões podem ser formuladas por dispersão do composto em um veículo atóxico. Solubilizantes e emulsificantes, tais como, por exemplo, alcoóis isoestearílicos etoxilados e éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos flavorizantes, tais como, por exemplo, óleo de hortelã-pimenta ou adoçantes naturais ou sacarina, ou outros adoçantes artificiais, e similares, também podem ser adicionados.

[000161] As formulações em forma de unidade de dosagem para administração oral podem, se desejado, ser encapsuladas em microcápsulas. As formulações também podem ser preparadas de tal maneira que a liberação é prolongada ou retardada, tal como, por exemplo, por revestimento ou incrustação do material particulado em polímeros, ceras, e similares.

[000162] Os compostos de Fórmula I e os sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos também podem ser administrados na forma de sistemas de distribuição de lipossomas, tais como,

por exemplo, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de vários fosfolípidios, tais como, por exemplo, colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

[000163] Os compostos de Fórmula I e os sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos também podem ser distribuídos pelo uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas do composto são acopladas. Os compostos também podem ser acoplados a polímeros solúveis como veículos de medicamentos direcionados. Tais polímeros podem abranger polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxipropilmetacrilamidofenol, poli-hidroxietilaspirtamidofenol ou polilisina de óxido de polietileno, substituída com radicais palmitoíla. Os compostos podem ainda acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis que são adequados para obter a liberação controlada de um medicamento, por exemplo ácido polilático, poliépsilon-caprolactona, ácido poli-hidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidroxipiranos, policianoacrilatos e copolímeros em blocos reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

[000164] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração transdérmica podem ser administradas como emplastos independentes para o contato íntimo e prolongado com a epiderme do receptor. Assim sendo, por exemplo, o ingrediente ativo pode ser distribuído a partir do emplastro por iontoforese, como descrito em termos gerais em *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

[000165] Os compostos farmacêuticos adaptados para administração tópica podem ser formulados como pomadas, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, sprays, aerossóis ou óleos.

[000166] Para o tratamento do olho ou outro tecido externo, por exemplo boca e pele, as formulações são de preferência aplicadas como pomada ou creme tópicos. No caso de formulação para dar uma

pomada, o ingrediente ativo pode ser empregado com uma base parafínica ou com uma base para creme miscível em óleo. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado para dar um creme com uma base para creme do tipo óleo em água ou com uma base do tipo água em óleo.

[000167] As formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica ao olho incluem gotas oftálmicas, em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, em particular um solvente aquoso.

[000168] As formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica na boca abrangem tabletes, pastilhas e enxaguantes bucais.

[000169] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser administradas na forma de supositórios ou enemas.

[000170] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração nasal em que a substância veículo é um sólido que compreende um pó grosso com um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 20-500 microns, que é administrado por meio de aspiração, isto é, por inalação rápida pelas passagens nasais a partir de um recipiente contendo o pó mantido perto do nariz. Formulações adequadas para administração como spray nasal ou gotas nasais com um líquido como substância veículo abrangem soluções do ingrediente ativo em água ou óleo.

[000171] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração por inalação abrangem pós finamente particulados ou névoas, que podem ser geradas por vários tipos de dispensadores pressurizados com aerossóis, nebulizadores ou insufladores.

[000172] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser administradas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações spray.

[000173] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções injetáveis estéreis aquosas e não-aquosas compreendendo antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos, por meio dos quais a formulação é tornada isotônica com o sangue do receptor a ser tratado; e suspensões estéreis aquosas e não-aquosas, que compreendem meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser administradas em recipientes de uma única dose ou de múltiplas doses, por exemplo ampolas e frascos vedados, e guardadas no estado secado por congelamento (liofilizado), de modo que basta apenas a adição do líquido veículo estéril, por exemplo água para fins de injeção, imediatamente antes do uso. As soluções e suspensões injetáveis preparadas de acordo com a receita podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

[000174] Não é preciso dizer que, além dos constituintes particularmente mencionados acima, as formulações também podem compreender outros agentes comuns na técnica para o tipo particular de formulação; assim sendo, por exemplo, as formulações que são adequadas para administração oral podem compreender flavorizantes.

[000175] Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I depende de inúmeros fatores, que incluem, por exemplo, a idade e o peso do animal, a condição exata que requer tratamento, e sua severidade, a natureza da formulação e o método de administração, e é essencialmente determinada pelo médico ou veterinário. No entanto, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção para o tratamento de doenças neoplásicas, por exemplo carcinoma de cólon ou de mama, geralmente varia na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal do receptor (mamífero) por dia e particularmente tipicamente na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por dia. Portanto, a quantidade efetiva por dia para um mamífero adulto pesando 70 kg normalmente varia entre 70 e 700 mg, onde esta quanti-

dade pode ser administrada como uma única dose por dia ou geralmente como uma série de doses parciais (tal como, por exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) por dia, de modo que a dose diária total é a mesma. Uma quantidade eficaz de um sal ou solvato ou de um derivado fisiologicamente funcional do mesmo pode ser determinada como a fração da quantidade eficaz do composto de acordo com a invenção *per se*. Acredita-se que doses similares são adequadas para o tratamento das outras condições mencionadas acima.

[000176] A invenção se refere ainda a medicamentos compreendendo pelo menos um composto de Fórmula I e/ou sais e estereoisômeros farmacologicamente úteis do mesmo, inclusive misturas dos mesmos em todas as proporções, e pelo menos um outro ingrediente ativo medicamentoso.

[000177] A invenção também se refere a um conjunto (kit) consistindo em embalagens separadas de

(a) uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I e/ou sais e estereoisômeros farmacologicamente úteis do mesmo, inclusive misturas dos mesmos em todas as proporções,

e

(b) uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo medicamentoso.

[000178] O conjunto compreende recipientes adequados, tais como caixas, frascos individuais, sacolas ou ampolas. O conjunto pode, por exemplo, compreender ampolas separadas, cada uma contendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I e/ou derivados, solvatos e estereoisômeros farmacologicamente úteis do mesmo, inclusive misturas dos mesmos em todas as proporções, e uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo medicamentoso na forma dissolvida ou liofilizada.

USO

[000179] Os presentes compostos são adequados como ingredientes ativos farmacêuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos, no tratamento de doença induzidas pela tirosina quinase. Essas doenças incluem a proliferação de células tumorosas, neovascularização patológica (ou angiogênese) que promove o crescimento de tumores sólidos, neovascularização ocular (retinopatia diabética, degeneração macular induzida pela idade, e similares) e inflamação (psoríase, artrite reumatoide, e similares).

[000180] A presente invenção abrange o uso dos compostos de Fórmula I e/ou sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de câncer. Carcinomas preferidos para o grupo pertencem ao grupo de carcinoma cerebral, carcinoma do trato urogenital, carcinoma do sistema linfático, carcinoma de estômago, carcinoma de laringe e carcinoma pulmonar. Um outro grupo de formas preferidas de câncer são leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas de pulmão de células pequenas, câncer de pâncreas, glioblastomas e carcinoma de mama.

[000181] A invenção também abrange o uso dos compostos de acordo com a reivindicação 1 de acordo com a invenção e/ou sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma doença na qual angiogênese está envolvida.

[000182] Tal doença na qual angiogênese está envolvida é uma doença ocular, tal como vascularização da retina, retinopatia diabética, degeneração macular induzida pela idade, e similares.

[000183] O uso dos compostos de Fórmula I e/ou sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de doenças inflamatórias

também se enquadra no escopo da presente invenção. Exemplos de tais doenças inflamatórias incluem artrite reumatoide, psoríase, dermatite de contato, reação de hipersensibilidade tardia, e similares.

[000184] A invenção também abrange o uso dos compostos de Fórmula I e/ou sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma doença induzida pela tirosina quinase ou de uma condição induzida pela tirosina quinase em um mamífero, em cujo método uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção é administrada a um mamífero doente com necessidade de tal tratamento. A quantidade terapêutica varia de acordo com a doença específica e pode ser determinada pelo especialista na técnica sem qualquer esforço.

[000185] A presente invenção também abrando o uso dos compostos de Fórmula I e/ou sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de vascularização da retina.

[000186] Métodos para o tratamento ou a prevenção de doenças oculares, tais como retinopatia diabética e degeneração macular induzida pela idade, também fazem parte da invenção. O uso para o tratamento ou a prevenção de doenças inflamatórias, tais como artrite reumatoide, psoríase, dermatite de contato e reação de hipersensibilidade tardia, assim como o tratamento ou a prevenção de patologias ósseas pertencentes ao grupo de osteossarcoma, osteoartrite e raquitismo, também se enquadra no escopo da presente invenção.

[000187] A expressão "doenças ou condições induzidas pela tirosina quinase" se refere a condições patológicas que dependem da atividade de uma ou mais tirosina quinases. As tirosina quinases participam direta ou indiretamente nas vias de transdução de sinais de diversas atividades de células, incluindo proliferação, adesão e migração e dife-

renciação. Doenças associadas à atividade das tirosina quinases incluem proliferação de células tumorosas, neovascularização patológica que promove o crescimento de tumores sólidos, neovascularização ocular (retinopatia diabética, degeneração macular induzida pela idade, e similares) e inflamação (psoríase, artrite reumatoide, e similares).

[000188] Os compostos de Fórmula I podem ser administrados aos pacientes para o tratamento de câncer, em particular tumores de crescimento rápido.

[000189] A invenção se refere, portanto, ao uso dos compostos de Fórmula I, e de sais e estereoisômeros farmacologicamente úteis dos mesmos, inclusive misturas dos mesmos em todas as proporções, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças nas quais a inibição, regulação e/ou modulação da transdução de sinal por quinase desempenha um papel.

[000190] Aqui dá-se preferência à Met quinase.

[000191] Da-se preferência ao uso dos compostos de Fórmula I, e sais e estereoisômeros farmacologicamente úteis dos mesmos, inclusive misturas dos mesmos em todas as proporções, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que são influenciadas pela inibição das tirosina quinases pelos compostos de acordo com a reivindicação 1.

[000192] Dá-se preferência particular ao uso para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que são influenciadas pela inibição da Met quinase pelos compostos de acordo com a reivindicação 1.

[000193] Dá-se preferência especial ao uso para o tratamento de uma doença onde a doença é um tumor sólido.

[000194] O tumor sólido é de preferência selecionado dos grupos tumores de pulmão, do epitélio escamoso, da bexiga, do estômago, dos rins, da cabeça e pescoço, do esôfago, do cervice, da tireoide, do

intestino, do fígado, do cérebro, da próstata, do trato urogenital, do sistema linfático, do estômago e/ou da laringe.

[000195] O tumor sólido é mais preferivelmente selecionado do grupo de adenocarcinoma pulmonar, carcinomas de pulmão de células pequenas, câncer de pâncreas, glioblastomas, carcinoma de cólon e carcinoma de mama.

[000196] Dá-se preferência ao uso para o tratamento de um tumor do sistema sanguíneo e do sistema imunológico, de preferência para o tratamento de um tumor selecionado do grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfática aguda e/ou leucemia linfática crônica.

[000197] Os compostos de Fórmula I descritos podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos conhecidos, incluindo agentes anticâncer. Conforme usado neste relatório, o termo "agente anticâncer" se refere a qualquer agente que é administrado a um paciente com câncer com a finalidade de tratar o câncer.

[000198] O tratamento anticâncer definido nesta invenção pode ser aplicado como a única terapia ou pode envolver, além do composto da invenção, cirurgia convencional ou radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de agentes antitumorais:

[000199] (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/lesionadores de DNA e combinações dos mesmos, usados em oncologia médica, tais como agentes alquilantes (por exemplo cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda nitrogenada, melfalano, cloroambucil, busulfano e nitrosoureas); antimetabólitos (por exemplo antifolatos tais como fluorpirimidinas como 5-fluoruracila e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosídeo, hidroxiureia e gencitabina); antibióticos antitumorais (por exemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C,

dactinomicina e mitramicina) ; agentes antimitóticos (por exemplo alcaloides da vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina, e taxoides, como taxol e taxotere) ; inibidores da topoisomerase (por exemplo epipodofilotoxinas, como etoposida e teniposida, ansacrina, topotecano, irinotecano e camptotecina) e agentes diferenciadores de células (por exemplo ácido transretinoico, ácido 13-cis-retinoico e fenretinida);

[000200] (ii) agentes citostáticos, tais como antiestrogênios (por exemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), infrarreguladores dos receptores de estrogênio (por exemplo fulvestrant), antiandrogênios (por exemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo goserelina, leuprorelina e buserelina), progestero-nas (por exemplo acetato de megestrol), inibidores da aromatase (por exemplo tais como anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores da 5 α -redutase, tais como finasterida;

[000201] (iii) agentes que inibem a invasão por células cancerosas (por exemplo inibidores da metaloproteinase, como marimastat, e inibidores da função receptora do ativador de plasminogênio tipo uroquinase);

[000202] (iv) inibidores da função fator do crescimento, por exemplo tais inibidores incluem anticorpos para o fator do crescimento, anticorpos para receptores do fator do crescimento (por exemplo o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin®] e o anticorpo anti-erbbl cetuximab [C225]), inibidores da farnesil transferase, inibidores da tirosina quinase e inibidores da serina/treonina quinase, por exemplo inibidores da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo inibidores da tirosina quinase da família do EGFR, tais como N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metóxi-6- (3-morfolinopropóxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietóxi)quinazolin-4-

amina (erlotinib, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por exemplo inibidores da família do fator de crescimento de derivados plaquetários e por exemplo inibidores da família do fator de crescimento de hepatócitos;

[000203] (v) agentes antiangiogênicos, tais como aqueles que inibem os efeitos do fator de crescimento endotelial vascular, (por exemplo o anticorpo para o fator de crescimento endotelial vascular bevacizumab [Avastin®], compostos tais como aqueles descritos nos pedidos de patente internacional publicados WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354) e compostos que funcionam por outros mecanismos (por exemplo linomida, inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$ e angiostatina);

[000204] (vi) agentes causadores de danos vasculares, tais como combretastatina A4 e os compostos descritos nos pedidos de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

[000205] (vii) terapias antissentido, por exemplo aquelas que são orientadas para os alvos enumerados acima, tais como ISIS 2503, um anti-Ras antissentido;

[000206] (viii) abordagens de terapia genética, incluindo, por exemplo, abordagens para substituir genes aberrantes, tais como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrante, abordagens de GDEPT (terapia com profármaco ativado por enzima orientada por um vetor), tais como aquelas que usam citosina desaminase, timidina quinase ou uma enzima nitrorredutase bacteriana, e abordagens para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia, tal como terapia gênica resistente a múltiplos fármacos; e

[000207] (ix) abordagens de imunoterapia, incluindo, por exemplo, abordagens *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade das células tumorosas do paciente, tais como transfecção com citocinas,

tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos, abordagens para reduzir a anergia das células T, abordagens que usam células imunes transfectadas, tais como células dendríticas transfectadas com citocina, abordagens que usam linhagens de células tumorosas transfectadas com citocina e abordagens que usam anticorpos anti-idiopáticos.

[000208] Os medicamentos da Tabela 1 abaixo são de preferência, mas não exclusivamente, combinados com os compostos de Fórmula I.

Tabela 1.		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa cloroambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina fosfato de estramustina Mecloroethamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platina	Cisplatina Oxaliplatina Espiropatrina Carboxiftalatoplatina Tetraplatina Ormiplatina Iproplatina	Carboplatina ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatina (Aetema) Satraplatina (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabólitos	Azacitidina Gencitabina Capecitabina 5-fluoruracila Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicidina Metotrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiureia Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Ro-

Tabela 1.		
	Idatrexato	che) Etinilcitidina (Taiho)
Inibidores de Topoisomerase	Ansacrina Epirubicina Etoposida Teniposida ou mitoxantrona Irinotecano (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) análogo da Rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Mesilato de Exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorais	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamycin) Deoxirubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazon Plicamycinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vimblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert)	SB 408075 (GlaxoSmith-Kline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica)

Tabela 1.		
	Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormona) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Iso-homo-halicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-profármaco (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inibidores de Aromatase	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inibidores de Timidilato sintase	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor® (BioKeys)
Antagonistas de DNA	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (soluções de isótopos) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzilguanina (Pallgent)
Inibidores do Farnesil transferase	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Álcool perilílico (DOR BioPharma)
Inibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Tricloridrato de Zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de Biricodar (Vertex)

Tabela 1.		
Inibidores do Histona acetil transferase	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de Pivaloiloimetila (Titan) Depsipeptídio (Fujisawa)
Inibidores do Metaloproteinase Inibidores do Ribonucleosídeo redutase	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de gálio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas do receptor da Endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas do receptor do ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Imunomoduladores	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacina contra Adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacinas Synchrovax (CTL Immuno) Vacina contra Melanoma (CTL Immuno) Vacina contra p21-RAS (GemVax)	Terapia com Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacina contra câncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

Tabela 1.		
Agentes hormonais e anti-hormonais	Estrogênios Estrogênios conjugados Etinilestradiol clorotrianiseno Idenestrol Caproato de Hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de Testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofino Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (Entre-Med) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinâmicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafina-Gadolinio (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Texafirina de Lutécio (Pharmacyclics) Hipericina
Inibidores da tirosina quinase	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjib (Pfizer) Esqualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClona) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClona)
Vários agentes	SR-27897 (inibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de	BCX-1777 (inibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnase (estimulante

Tabela 1.		
	AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell® (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) G17DT imunógeno (inibidor da gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, All- os Therapeutics) PI-88 (inibidor de heparanase, Progen) Tesmilifen (antagonista da histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista do receptor da histamina H2, Maxim) Tiazofurina (inibidor de IM-PDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista da integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inibidor da mTOR quinase, Wyeth) Exisulind (inibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inibidor do ativador de plasminogênio, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	de ribonuclease, AlfaCell) Galarrubicina (inibidor da síntese de RNA, Dong-A) Tirapazamina (agente redutor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente redutor, Zambon) R-Flurbiprofen (inibidor de NF-capaB, Encore) 3CPA (inibidor de NF-capaB inhibitor, Active Biotech) Seocalcitol (agonista do receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de DNA, TransMolecular) Eflornithin (inibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (inibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticorpo para CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticorpo para CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor da hematopoiese, Pharmagenesis) Immunol® (enxaguante bucal de triclosan, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente contra sarcoma, Signature Bioscience) TransMID-107® (imunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor da apoptose, Procyon) Doranidazol (promotor da

Tabela 1.		
	TLK-286 (inibidor da glutati- ona-S transferase, Telik) PT-100 (agonista do fator do crescimento, Point Thera- peutics) Midostaurina (inibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor da apopto- se, Everlife) SDX-101 (promotor da apop- tose, Salmedix) Ceflatonina (promotor da apoptose, ChemGenex)	apoptose, Pola) CHS-828 (agente citotóxi- co, Leo) Ácido transretínico (dife- renciador, NIH) MX6 (promotor da apopto- se, MAXIA) Apomina (promotor da apoptose, ILEX Oncology) Urocidina (promotor da apoptose, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor da apoptose, La Roche) Brostalicina (promotor da apoptose, Pharmacia)
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa cloroambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina fosfato de Estramustina Mecloroethamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platina	Cisplatina Oxaliplatina Esiroplatina Carboxiftalatoplatina Tetraplatina Ormiplatina Iproplatina	Carboplatina ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatina (Aetema) Satraplatina (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimeta- bólicos	Azacitidina Gencitabina Capecitabina 5-fluoruracila Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiureia Decitabina (SuperGen)

Tabela 1.		
	Citarabina 2-fluordesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inibidores de Topoisomerase	Ansacrina Epirubicina Etoposida Teniposida ou mitoxantrona Irinotecano (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) análogo da Rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Mesilato de Exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorais	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamycin) Deoxirubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazon Plicamycinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona sulfato de Bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vimblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina	SB 408075 (GlaxoSmith-Kline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott)

Tabela 1.		
	Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormona) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Iso-homo-halicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-profármaco (OXi-GENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inibidores de Aromatase	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inibidores de Timidilato sintase	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor® (BioKeys)
Antagonistas de DNA	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (soluções de isótopos) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzilguanina (Palligent)
Inibidores de Farnesil transferase	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Álcool perilílico (DOR BioPharma)
Inibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova)	Tricloridrato de Zosuquidar (Eli Lilly)

Tabela 1.		
	MS-209 (Schering AG)	Dicitrato de Biricodar (Vertex)
Inibidores de Histona acetil transferase	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de Pivaloiloximetila (Titan) Depsipeptídio (Fujisawa)
Inibidores de Metaloproteinase Inibidores de Ribonucleosídeo redutase	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de gálio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas do receptor da Endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas do receptor do ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Imunomoduladores	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacina contra Adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacinas Synchronovax (CTL Immuno) Vacina contra Melanoma	Terapia com Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacina contra câncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail)

Tabela 1.		
	(CTL Immuno) Vacina contra p21-RAS (GemVax)	CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonais e anti-hormonais	Estrogênios Estrogênios conjugados Etinilestradiol clorotrianiseno Idenestrol Caproato de Hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de Testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofino Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (Entre-Med) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinâmicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafina-Gadolínio (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Texafirina de Lutécio (Pharmacyclics) Hypericin
Inibidores de tirosina quinase	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Esqualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClona) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClona)
Vários	SR-27897 (inibidor de CCK-	BCX-1777 (inibidor de

Tabela 1.		
agentes	A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell® (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) G17DT imunógeno (inibidor da gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, All-os Therapeutics) PI-88 (inibidor de heparanase, Progen) Tesmilifen (antagonista da histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista do receptor da histamina H2, Maxim) Tiazofurina (inibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista da integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inibidor da mTOR quinase, Wyeth) Exisulind (inibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inibidor do ativador de plasminogênio, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inibidor de proteasoma, Millennium)	PNP, BioCryst) Ranpirnase (estimulante de ribonuclease, Alfacell) Galarrubicina (inibidor da síntese de RNA, Dong-A) Tirapazamina (agente redutor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente redutor, Zambon) R-Flurbiprofen (inibidor de NF-capaB, Encore) 3CPA (inibidor de NF-kappa B, Active Biotech) Seocalcitol (agonista do receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de DNA, TransMolecular) Eflornithin (inibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (inibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticorpo para CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticorpo para CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor da hematopoiese, Pharmagenesis) Immunol® (enxaguante bucal de triclosan, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente contra sarcoma, Signature Bioscience) TransMID-107® (imunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor da apoptose, Procyon)

Tabela 1.		
	SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	Doranidazol (promotor da apoptose, Pola)
	TLK-286 (inibidor da glutatona-S transferase, Telik)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	PT-100 (agonista do fator do crescimento, Point Therapeutics)	Ácido transretínico (diferenciador, NIH)
	Midostaurina (inibidor de PKC, Novartis)	MX6 (promotor da apoptose, MAXIA)
	Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	Apomina (promotor da apoptose, ILEX Oncology)
	CDA-II (promotor da apoptose, Everlife)	Urocidina (promotor da apoptose, Bioniche)
	SDX-101 (promotor da apoptose, Salmedix)	Ro-31-7453 (promotor da apoptose, La Roche)
	Ceflatonina (promotor da apoptose, ChemGenex)	Brostalicina (promotor da apoptose, Pharmacia)

[000209] Um tratamento combinado deste tipo pode ser obtido com a ajuda da administração simultânea, consecutiva ou separada dos componentes individuais do tratamento. Produtos combinados deste tipo empregam os compostos de acordo com a invenção.

ENSAIOS

[000210] Os compostos de Fórmula I descritos nos exemplos foram testados pelos ensaios descritos abaixo e mostraram ter atividade inibitória de quinase. Outros ensaios são conhecidos na literatura e podem ser facilmente realizados pelo versado na técnica (vide, por exemplo, Dhanabal e outros., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin e outros., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu e outros., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk e outros., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrona e outros., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia e outros., *In vitro* 18:538- 549).

Medição da atividade da Met quinase

[000211] De acordo com os dados do fabricante (Met, active, upstate, catálogo N° 14-526), a Met quinase é expressa com a finalidade de produzir proteínas em células de insetos (Sf21; *S. frugiperda*) e subse-

quente purificação por cromatografia por afinidade como proteína humana recombinante marcada com 6 His N-terminal" em um vetor de expressão de baculovírus.

[000212] A atividade da quinase pode ser medida por vários sistemas de medida disponíveis. No método de proximidade de cintilação (Sorg e outros., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), no método de *flashplate* ou no teste de fixação a um filtro, a fosforilação radioativa de uma proteína ou peptídeo como substrato é medida usando-se ATP marcada radiativamente (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP). No caso da presença de um composto inibidor, é possível detectar um sinal radioativo reduzido, ou absolutamente nenhum sinal. Além disso, as tecnologias de transferência de energia por ressonância de fluorescência homogênea resolvida no tempo (HTR-FRET) e de polarização da fluorescência (FP) podem ser usadas como métodos de ensaio (Sills e outros., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[000213] Outros métodos de ensaio ELISA não radioativos utilizam fosfo-anticorpos específicos (fosfo-ABs). O fosfo-anticorpo se liga somente ao substrato fosforilado. Essa ligação pode ser detectada por quimioluminescência usando um segundo anticorpo conjugado à peroxidase (Ross e outros., 2002, Biochem. J.).

Método de *Flashplate* (Met quinase)

[000214] As placas de teste usadas são placas de microtitulação *Flashplate*^R de 96 poços da Perkin Elmer (Cat. No. SMP200). Os componentes da reação de quinase descrita abaixo são pipetados para a placa de ensaio. A Met quinase e o substrato poli Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1), são incubados por 3 horas à temperatura ambiente com ^{33}P -ATP marcado radioaticamente na presença e na ausência das substâncias de teste em um volume total de 100 µl. A reação é terminada pelo uso de 150 µl de uma solução de EDTA 60 mM. Depois de incubação por mais 30 minutos à temperatura ambiente, os sobrena-

dantes são removidos por filtração com sucção, e os poços são lavados três vezes com 200 µl de solução de NaCl a 0,9% de cada vez. A medição da radioatividade ligada é efetuada por meio de instrumento medidor de cintilação (Topcount NXT, Perkin-Elmer).

[000215] O valor cheio usado é a reação de quinase livre de inibidor. Este deve estar aproximadamente na faixa de 6000-9000 cpm. O valor zero farmacológico usado é estaurosporina em uma concentração final de 0,1 mM. Os valores inibidores (IC₅₀) são determinados usando-se o programa RS1_MTS.

Condições da reação da quinase por poço:

30 µl de tampão de ensaio

10 µl da substância a ser testada no tampão de ensaio com 10% de DMSO

10 µl de ATP (concentração final 1 µM frio, 0,35 µCi de ³³P-ATP)

50 µl da mistura Met quinase/substrato no tampão de ensaio;
(10 ng de enzima/poço, 50 ng of pAGLT/poço)

Soluções usadas:

- Tampão de ensaio:

50 mM de HEPES

3 mM de cloreto de magnésio

3 µM de ortovanadato de sódio

3 mM de cloreto de manganês (II)

1 mM de ditioneitol (DTT)

pH = 7,5 (a ser ajustado com hidróxido de sódio)

- Solução de interrupção:

60 mM de Titriplex III (EDTA)

- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met quinase: Upstate, Cat. No. 14-526, Estoque 1 µg/10 µl; atividade específica 954 U/mg;

- Poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6 : 2 : 5 : 1 : Sigma Cat. No. P1152

Testes *in vivo* (Fig. 1/1)Procedimento experimental:

[000216] Camundongos fêmeas Balb/C (criador: Charles River Wiga) tinham 5 semanas de idade quando chegaram. Eles foram climatizados para nossas condições de manutenção por 7 dias. Cada camundongo foi subsequentemente injetado por via cutânea na área pélvica com 4 milhões de células TPR-Met/NIH3T3 em 100 µl de PBS (sem Ca++ e Mg++). Depois de 5 dias, os animais foram aleatoriamente distribuídos em 3 grupos, de modo que cada grupo de 9 camundongos tinha um tumor com volume médio de 110 µl (faixa: 55 – 165). 100 µl de veículo (0,25% de metilcelulose/ 100 mM de tampão acetato, pH 5,5) foram administrados diariamente ao grupo de controle, e 200 mg/kg de "A56" ou "A91" dissolvido no veículo (igual volume 100 µl/animal) foram administrados diariamente aos grupos de tratamento, em todos os casos por meio de um tubo gástrico. Depois de 9 dias, os controle apresentaram um volume médio de 1530 µl e a experiência foi encerrada.

Medição do volume do tumor:

[000217] O comprimento (L) e a largura (B) foram medidos com um compasso Vernier, e o volume do tumor foi calculado pela Fórmula $L \times B \times B/2$.

Condições de manutenção:

[000218] 4 ou 5 animais por gaiola, alimentados com ração de camundongo comercial (Sniff).

[000219] Os compostos "A18" e "A22" possuem uma ação antitumoral significativa.

[000220] Acima e abaixo, todas as temperaturas estão indicadas em °C. Nos exemplos a seguir, "tratamento convencional" significa: água é adicionada se necessário, o pH é ajustado, se necessário, em valores entre 2 e 10, dependendo da constituição do produto final, a mistura é

extraída com acetato de etila ou diclorometano, as fases são separadas, a fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada, e o resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica-gel e/ou por cristalização. Valores de Rf em sílica-gel; eluente: acetato de etila/metanol 9:1.

[000221] Espectrometria de

massas (MS): EI (ionização por impacto de elétrons) M^+

FAB (bombardeamento atômico rápido) $(M+H)^+$

ESI (ionização por electrospray) $(M+H)^+$

APCI-MS (ionização química à pressão atmosférica - espectrometria de massas) $(M+H)^+$.

[000222] Espectrometria de

massas (MS): EI (ionização por impacto de elétrons) M^+

FAB (bombardeamento atômico rápido) $(M+H)^+$

ESI (ionização por electrospray) $(M+H)^+$

APCI-MS (ionização química à pressão atmosférica - espectrometria de massas) $(M+H)^+$.

Métodos de HPLC:

Análises por HPLC/MS

[000223] São realizadas em uma coluna Silica-Rod de 3 μ com um gradiente de 210 segundos de 20 a 100% de água/acetonitrila/0,01% de ácido trifluoracético, a uma taxa de fluxo de 2,2 mL/min, e detecção a 220 nm.

Análises por HPLC (Método A)

[000224] Coluna: Chromolith RP18e 100*3 mm

[000225] Taxa de fluxo: 2 mL/min

[000226] Solvente A: H₂O + 0,1% de ácido trifluoracético

[000227] Solvente B: acetonitrila + 0,1% de ácido trifluoracético

[000228] Gradiente 5 min

[000229] 0-4 min: 99:1 -> 1:99

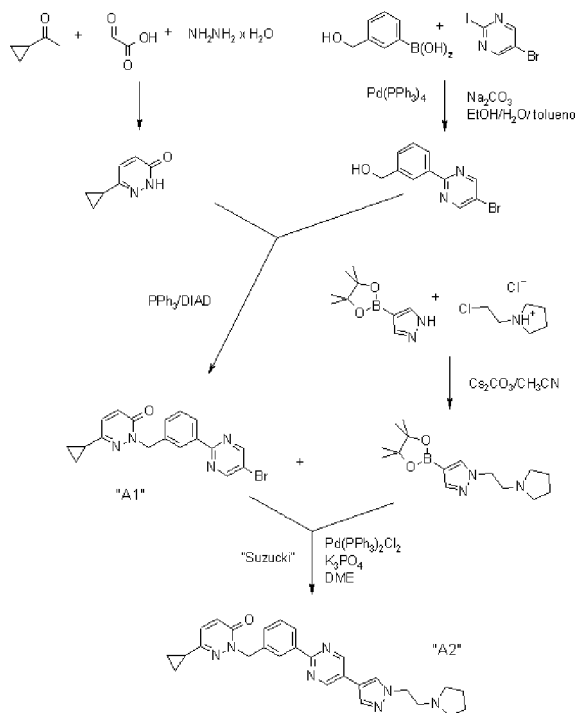
[000230] 4-5 min: 1:99 – 1:99

Análises por HPLC (Método B)

- [000231] Coluna: Chromolith RP18e 100*3 mm
 [000232] Taxa de fluxo: 4 mL/min
 [000233] Solvente A: H₂O + 0.05% of HCOOH
 [000234] Solvente B: acetonitrila + 10% de solvente A
 [000235] Gradiente 8 min
 [000236] 0-1 min: 99:1 -> 99:1
 [000237] 1-7 min: 99:1 – 1:99
 [000238] 7-8 min: 1:99 -> 1:99
 [000239] Tempo de retenção T_R em minutos [min].

Exemplo 1

[000240] A preparação de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona ("A1") e 6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-ilet)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona ("A2") é realizada de maneira análoga ao esquema a seguir:

1.1

[000241] Uma mistura de 16,6 g (180 mmols) de ácido glioixílico mono-hidratado e 50 mL (535 mmols) de ciclopropil metil cetona é aque-

cida a 120°C por duas horas com agitação. A mistura reacional é resfriada para 40°C, e 70 mL de água e 14 mL de solução aquosa de amônia a 32% são adicionados. Esta mistura é extraída três vezes com diclorometano. 8,7 mL (179 mmols) de hidróxido de hidrazínio são adicionados à fase aquosa, e a mistura é aquecida à temperatura de refluxo por uma hora. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente. O precipitado formado é removido por filtração com sucção, lavado com água e secado a vácuo: 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona como cristais incolores; ESI 137.

1.2

[000242] Uma solução de 318 g (3,00 mmols) de carbonato de sódio em 1,5 l de água é adicionada a uma solução, mantida em uma atmosfera de nitrogênio, de 427 g (1,50 mol) de 5-bromo-2-iodopirimidina em 1,5 l de tolueno. Esta mistura é aquecida até 80°C, e 34,7 g (30 mmols) de tetraquis(trifenilfosfina)paládio e uma solução de 228 g (1,50 mol) de ácido 3-(hidroximetil)benzenoborônico em 3 l de etanol são adicionados. A mistura reacional é subsequentemente aquecida à temperatura de refluxo por 18 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e distribuída entre água e terc-butil metil éter. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e concentrada até um volume de 1 l. O precipitado formado é removido por filtração com sucção e lavado com tolueno: [3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]metanol como cristais incolores; ESI 265, 267.

1.3

[000243] Uma solução, mantida em uma atmosfera de nitrogênio, de 2,23 g (8,41 mmols) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]metanol, 1,49 g (10,9 mmols) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona e 3,34 g (12,6 mmols) de trifenilfosfina em 80 mL de THF é resfriada em um banho de gelo, e 2,61 mL (12,6 mmols) de azodicarboxilato de di-isopropila (DIAD) são lentamente adicionados em gotas. A mistura reacional é agitada à

temperatura ambiente por 2 horas e evaporada. O resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente. As frações contendo o produto são combinadas, evaporadas e recristalizadas a partir de isopropanol: 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona ("A1") como cristais incolores; ESI 383, 385;

[000244] ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ [ppm] 0,80 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,91 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,27 (dt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 8,30 (t, $J = 1$ Hz, 1H), 9,07 (s, 2H).

1.4

[000245] 15,0 g (86,7 mmols) de cloridrato de N-(2-cloroetil)pirrolidina e 42,4 g (130 mmols) de carbonato de cério são adicionados a uma solução de 8,58 g (43,3 mmols) de pirazol-4-boronato de pinacolila em 86 mL de acetonitrila, e a suspensão formada é agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional é filtrada, e o resíduo é lavado com acetonitrila. O filtrado é evaporado, e o resíduo é distribuído entre solução saturada de cloreto de sódio e acetato de etila. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada: 10,9 g de 1-(2-pirrolidin-1-iletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como um óleo amarelo; ESI 292.

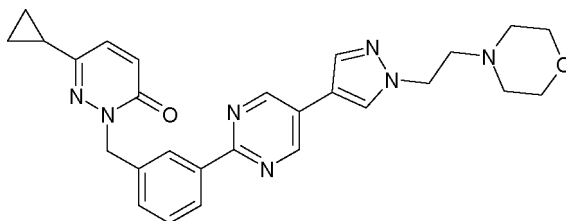
1.5

[000246] 425 mg (2,0 mmols) de fosfato tripotássio tri-hidratado e 56,2 mg (0,08 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio são adicionados a uma solução, mantida em uma atmosfera de nitrogênio, de 394 mg (1,00 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona e 337 mg (1,10 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-iletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol em 10 mL de 1,2-dimetoxietano, e a mistura é agitada a 80°C por 18 horas. A mistura reacional é filtrada através de kieselguhr e lavada com diclorometano.

O filtrado é evaporado, e o resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona ("A2") como um óleo incolor; ESI 468;

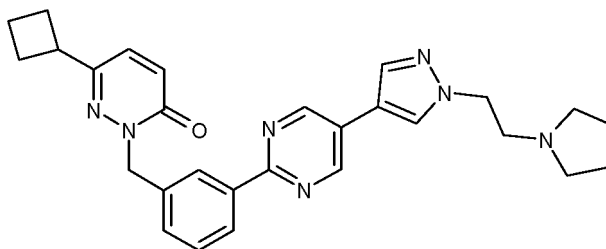
[000247] ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ [ppm] 0,82 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,33 (bs, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,14 (s, 2H).

[000248] Os compostos a seguir são obtidos de maneira análoga:
6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona



("A3"), ESI 484;

6-ciclobutil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona



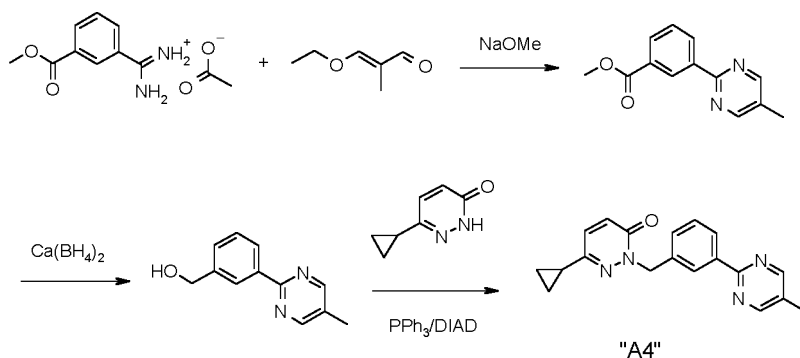
("A15");

[000249] ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] 1,67 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,50 (quinteto, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,96 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,36 (bs, 1H),

8,44 (s, 1H), 9,12 (s, 2H).

Exemplo 2

[000250] A preparação de 6-ciclopropil-2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)benzil]-2H-piridazin-3-ona ("A4") é realizada de maneira análoga ao esquema a seguir:



2.1

[000251] 1,31 mL (11,0 mmols) de 3-etoximetacroleína e 2,04 mL (11,0 mmols) de uma solução a 30% de etóxido de sódio em metanol são adicionados a uma suspensão de 2,41 g (10,0 mmols) de 3-carbamimidoilbenzoato de acetato de metila em 40 mL de metanol, e a solução resultante é agitada a 50°C por 18 horas. A mistura reacional é evaporada a vácuo, e água é adicionada. O precipitado formado é removido por filtração com sucção, lavado com água e seco a vácuo: 3-(5-metilpirimidin-2-il)benzoato de metila como cristais incolores; ESI 229.

2.2

[000252] 600 mg (5,41 mmols) de cloreto de cálcio em pó são adicionados a uma suspensão de 400 mg (10,6 mmols) de boroidreto de sódio em 20 mL de THF, e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 1,5 hora. Uma solução de 751 mg (3,29 mmols) de 3-(5-metilpirimidin-2-il)benzoato de metila em 10 mL de THF é adicionada em gotas a esta suspensão com agitação, e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 18 horas. 10 mL de NaOH a 1 N, água e diclorometano são adicionados à mistura reacional, que é então filtra-

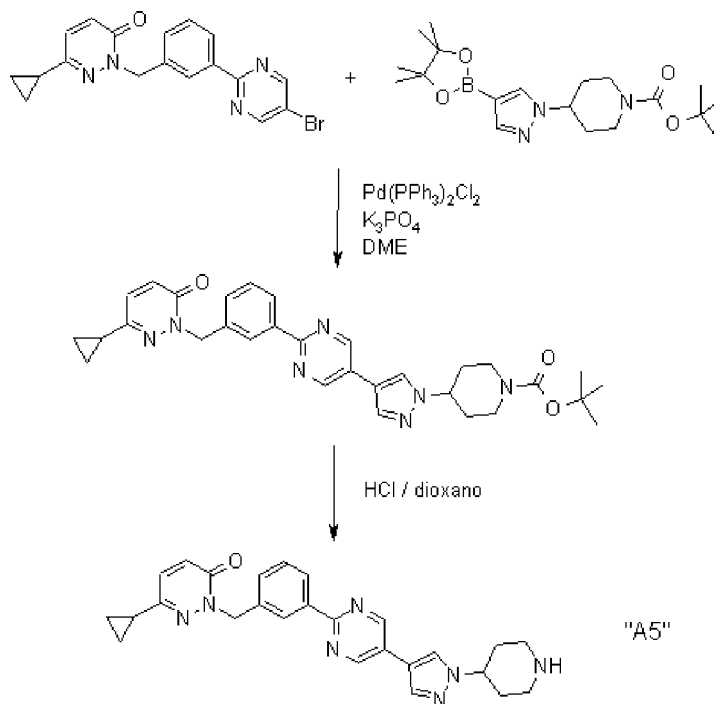
da. A fase orgânica do filtrado é separada, seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: [3-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]metanol como um sólido incolor; ESI 201.

2.3

[000253] 147 μ l (0,75 mmol) de diazodicarboxilato de di-isopropila são adicionados em gotas a uma solução de 68,1 mg (0,50 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona, 100 mg (0,50 mmol) de [3-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]metanol e 197 mg (0,75 mmol) de trifenilfosfina em 3 mL de THF, e a solução resultante é agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional é evaporada em vácuo, e o resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 6-ciclopropil-2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)benzil]-2H-piridazin-3-ona ("A4") como um sólido incolor; ESI 319.

Exemplo 3

[000254] A preparação de 6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A5") é realizada de maneira análoga ao esquema a seguir:



3.1

[000255] 637 mg (3,0 mmols) de fosfato tripotássio tri-hidratado e 84,2 mg (0,12 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio são adicionados a uma solução, mantido sob nitrogênio, de 599 mg (1,50 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona e 623 mg (1,65 mmol) de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (preparado da maneira descrita em WO 2007/066187) em 15 mL de 1,2-dimetoxietano, e a mistura é agitada a 80°C por 18 horas. A mistura reacional é filtrada através de kieselguhr e lavada com diclorometano. O filtrado é lavado com água. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 4-(4-{2-[3-(3-ciclopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-5-il}pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo amarelado de alta viscosidade; ESI 554.

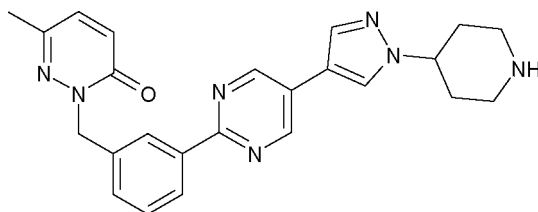
3.2

[000256] 2 mL de metanol são adicionados a uma suspensão de 692 mg (1,24 mmol) de 4-(4-{2-[3-(3-ciclopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-5-il}pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila em 5 mL de HCl a 4 N em dioxano, e a mistura é aquecida a 80°C por 5 minutos. A mistura reacional é evaporada, e água, diclorometano e solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio são adicionados sucessivamente. A fase orgânica é separada, secada em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é recristalizado a partir de terc-butil metil éter: 6-ciclopropil-2-[3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]benzil]-2H-piridazin-3-ona ("A5") como cristais incolores; ESI 454;

[000257] ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 0,81 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 4,23 (m, 1H),

5,27 (s, 2H), 6,92 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,33 (bs, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,14 (s, 2H).

[000258] O composto 6-metil-2-[3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)pirimi-din-2-il]benzil]-2H-piridazin-3-ona

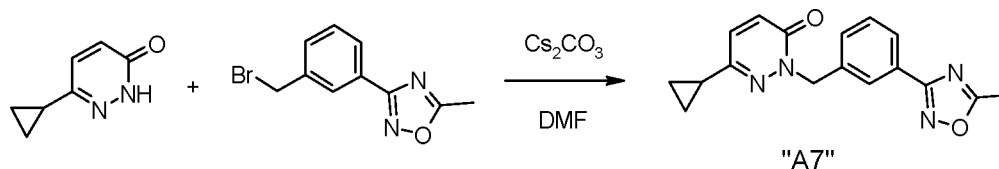


("A6"), ESI 428

é obtido de maneira análoga.

Exemplo 4

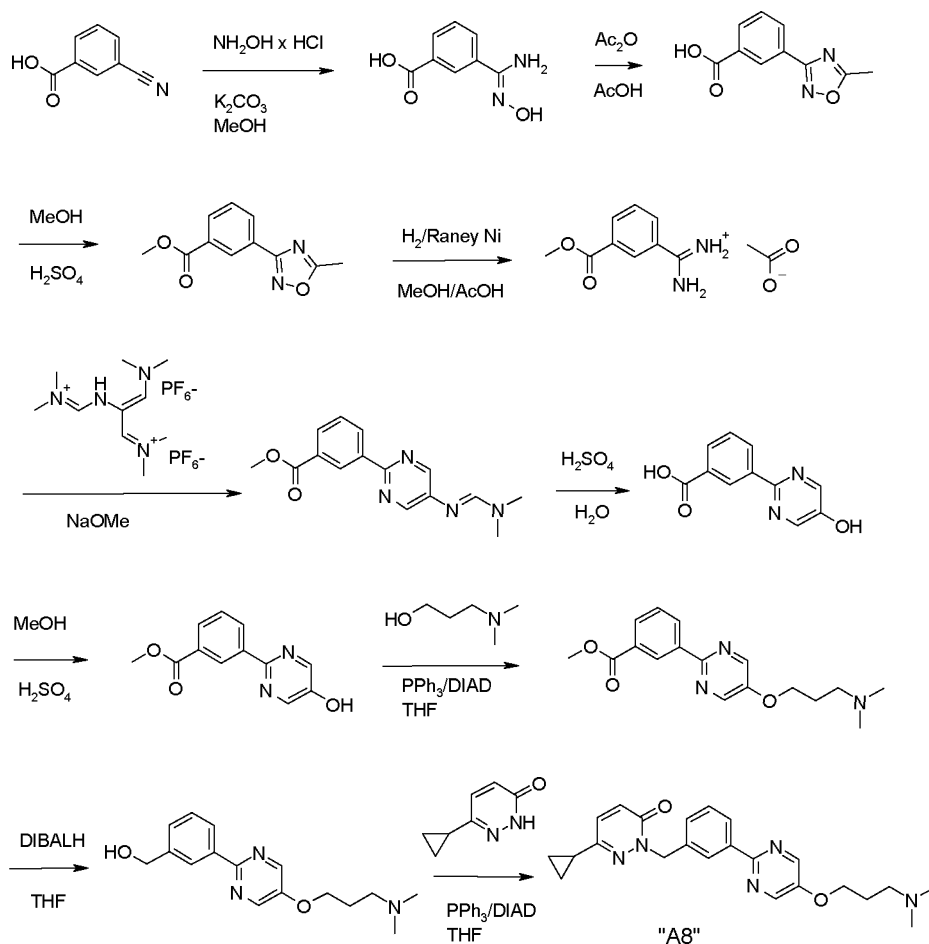
[000259] A preparação de 6-ciclopropil-2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil]-2H-piridazin-3-ona ("A7") é realizada de maneira análoga ao esquema a seguir:



[000260] 169 mg (1,0 mmol) de carbonato de célio são adicionados a uma solução de 68,1 mg (0,50 mol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona e 126,5 mg (0,50 mmol) de 3-(3-bromometilfenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (preparado da maneira descrita por W. W. K. R. Mederski e outros., Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) em 1 mL de dimetilformamida (DMF), e a suspensão formada é agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Água e terc-butil metil éter são adicionados à mistura reacional. A fase orgânica é separada, seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 6-ciclopropil-2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil]-2H-piridazin-3-ona ("A7") como cristais incolores; ESI 309.

Exemplo 5

[000261] A preparação de 6-ciclopropil-2-{3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A8") é realizada de maneira análoga ao esquema a seguir:

5.1

[000262] 1382 g (10,0 mols) de carbonato de potássio são adicionados aos poucos com agitação a uma suspensão, mantida a 30°C, de 500 g (3,40 mols) de ácido 3-coanobenzoico em 8 l de metanol. 695 g (10,0 mol) de cloreto de hidroxilamônio são subsequentemente adicionados em pequenas porções a uma temperatura interna de 40 a 45°C. A mistura reacional é então aquecida até a temperatura de ebulição por 15 horas. A mistura reacional é evaporada a vácuo, dissolvida em água e acidificada com ácido clorídrico aquoso a 37%. O precipitado formado é removido por filtração com sucção, lavado com água e se-

cado a vácuo: ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico como cristais incolores; ESI 181.

5.2

[000263] Uma mistura de 614 g (3,41 mols) de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)benzoico, 756 mL (8,0 mols) de anidrido acético e 2 l de ácido acético é aquecida a uma temperatura de 118°C por 14 horas. A mistura reacional é resfriada para 6°C e filtrada com sucção. O resíduo é recuperado em 2 l de água, removido por filtração com sucção e lavado abundantemente com água. O resíduo é recristalizado a partir de etanol/água: ácido 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico como cristais incolores; p.f. 225°C; ESI 205.

5.3

[000264] 7,83 mL (147 mmols) de ácido sulfúrico concentrado são adicionados a uma suspensão de 30,0 g (147 mmols) de ácido 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico em 150 mL de metanol, e a mistura é aquecida à temperatura de ebulição por 18 horas. A mistura reacional é resfriada em um banho de gelo, água é adicionada, e o produto é removido por filtração com sucção e lavado abundantemente com água: 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metila como cristais incolores; ESI 219.

5.4

[000265] 150 mL de ácido acético, 150 mL de água e 50 g de níquel de Raney umedecido com água são adicionados a uma solução de 327 g (1,47 mol) de 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metila em 3 l de metanol, e a mistura é hidrogenada à temperatura ambiente e à pressão atmosférica por 18 horas. O catalisador é removido por filtração, e o filtrado é evaporado. O resíduo é recuperado em terc-butil metil éter, aquecido até a temperatura de ebulição e removido por filtração com sucção. O resíduo é secado a vácuo: acetato de 3-metoxycarbonilbenzamidínio como cristais incolores; ESI 179.

5.5

[000266] 2,2 l de uma solução recém-preparada de metóxido de sódio 1,5 M são adicionados em gotas e com agitação a uma suspensão de 259 g (1,09 mol) de acetato de 3-metoxycarbonilbenzamidínio e 528 g (1,08 mol) de di-hexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimoniometil]vinil-amino}metileno)dimetilamônio (preparado da maneira descrita por C. B. Dousson e outros., Synthesis 2005, 1817) em 1 l de metanol. A mistura reacional é então aquecida até 60°C durante 40 minutos e mantida a esta temperatura por 30 minutos. A mistura reacional é então resfriada para a temperatura ambiente, diluída com 10 l de diclorometano e lavada três vezes com 5 l de água de cada vez. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é recristalizado a partir de acetato de etila: 3-[5-(dimetilaminometilenoamino)pirimidin-2-il]benzoato de metila como cristais bege; p.f. 140°C, ESI 285.

5.6

[000267] 160 mL (2,88 mols) de ácido sulfúrico concentrado são adicionados a uma suspensão de 103,5 g (364 mmols) de 3-[5-(dimetilaminometilenoamino)pirimidin-2-il]benzoato de metila em 1,3 l de água, e a mistura é aquecida à temperatura de ebulição por 4 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e filtrada com sucção. O resíduo é lavado com água e secado a vácuo: ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)benzoico como cristais acastanhados; ESI 217.

5.7

[000268] 32,7 mL (445 mmols) de cloreto de tionila são adicionados a uma suspensão de 88,0 g (366 mmols) de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)benzoico em 1,4 l de metanol, e a mistura é aquecida a 80°C por 2 horas. 20 mL (276 mmols) de cloreto de tionila e mais 10 mL (138 mmols) de cloreto de tionila são então adicionados.

Depois de cada adição, a mistura reacional é agitada a 80°C por 2 horas. A mistura reacional é concentrada até um volume de aproximadamente 300 mL a vácuo, e o precipitado formado é removido por filtração e secado a vácuo: 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)benzoato de metila como cristais acastanhados; ESI 231.

5.8

[000269] Uma solução, mantida em uma atmosfera de nitrogênio, de 6,1 g (26,5 mmols) de (5-hidroxipirimidin-2-il)benzoato de metila, 10,5 g (39,8 mmols) de trifenilfosfina e 4,76 mL (39,8 mmols) de 3-(dimetilamino)-1-propanol em 200 mL de THF é resfriada em um banho de gelo, e 8,21 mL (39,8 mmols) de azodicarboxilato de diisopropila são lentamente adicionados em gotas e com agitação. Depois de a mistura reacional ser agitada à temperatura ambiente por 2 horas, ela é evaporada a vácuo. O resíduo é distribuído entre diclorometano e solução aquosa saturada de hidrogenossulfato de potássio. A fase aquosa é separada, seu pH é ajustado em 12 com uma solução aquosa saturada de hidróxido de sódio e ela é extraída duas vezes com diclorometano. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzoato de metila como cristais incolores; ESI 316.

5.9

[000270] 200 mL de uma solução a 1 M de hidreto de diisobutilalumínio em THF são adicionados em gotas e com agitação a uma solução, mantida sob nitrogênio, de 12,6 g (40,0 mmols) de 3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzoato de metila em 200 mL de THF. Depois de a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 1 hora, 10 mL de uma solução aquosa saturada de sulfato de sódio são adicionados em gotas. O precipitado formado é removido por filtração

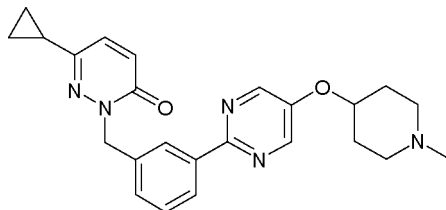
com sucção e lavado com diclorometano. O filtrado é secado em sulfato de sódio e evaporado. O resíduo é recuperado em uma mistura de éter dietílico e éter de petróleo. O precipitado formado é removido por filtração com sucção, lavado com éter de petróleo e secado a vácuo: {3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]fenil}metanol como cristais incolores; p.f. 95 - 97°C; ESI 288.

5.10

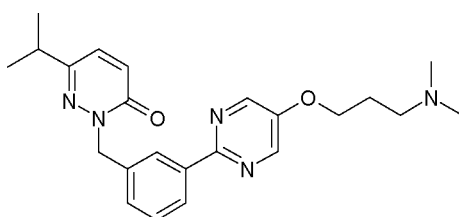
[000271] Uma suspensão de 144 mg (0,50 mmol) de {3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]fenil}metanol, 88,5 mg (0,65 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona e 199 mg (0,75 mmol) de trifenilfosfina em 1 mL de THF é resfriada em um banho de gelo, e 160 mg (0,75 mmol) de azodicarboxilato de di-isopropila são lentamente adicionados em gotas. Depois de a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 1 hora, acetato de etila e ácido clorídrico aquoso a 2 N são adicionados. A fase aquosa é separada e lavada três vezes com acetato de etila. O pH da fase aquosa é ajustado em 14 com uma solução de hidróxido de sódio a 2 N e a fase aquosa é extraída duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é purificado por HPLC preparatória. As frações contendo o produto são evaporadas, dissolvidas em 0,5 mL de ácido clorídrico aquoso a 1 N e um pouco de água e liofilizadas: cloridrato de 6-ciclopropil-2-{3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A8") como um vidro incolor; ESI 406;

[000272] ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 0,80 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,78 (d, J = 5 Hz, 6H), 3,22 (m, 2H), 4,31 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,91 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,65 (s, 2H), 10,57 (bs, 1H).

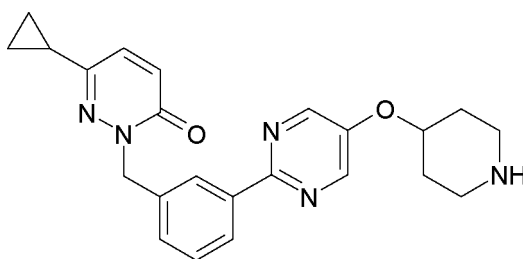
[000273] Os compostos a seguir são obtidos de maneira análoga:
6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)pirimidin-2-il]benzil}-2H-

piridazin-3-ona

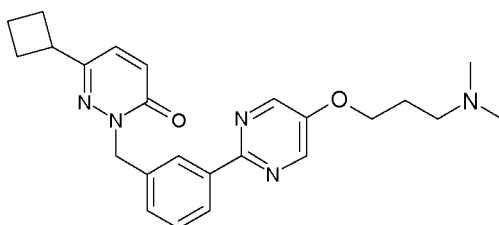
("A9"), ESI 418;

Formiato de 2-{3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzil}-6-isopropil-2H-piridazin-3-ona

("A10"), ESI 408;

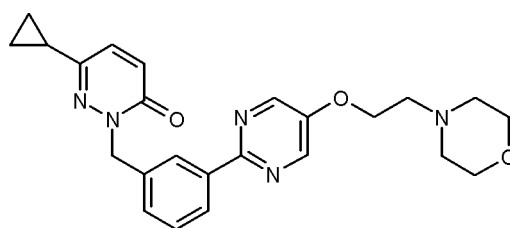
6-ciclopropil-2-{3-[5-(piperidin-4-ilóxi)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona (preparação através do composto Boc-protégido)

("A11"), ESI 404;

6-ciclobutil-2-{3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona

("A16");

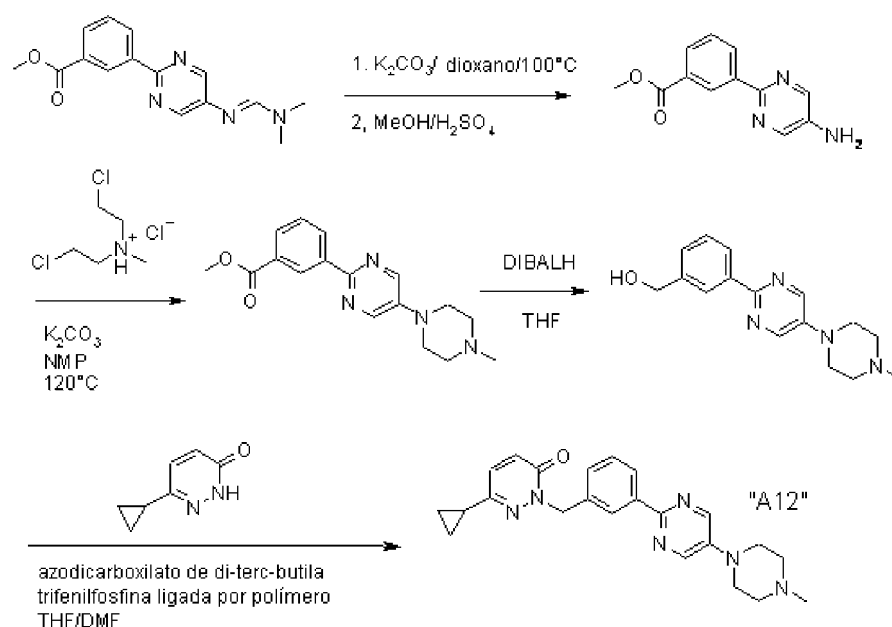
6-ciclopropil-2-{3-[5-(2-morfolin-4-iletóxi)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona



("A17").

Exemplo 6

[000274] A preparação de 6-ciclopropil-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A12") é realizada de maneira análoga ao esquema a seguir:



6.1

[000275] Uma solução de 30 g (215 mmol) de carbonato de potássio em 500 mL de água é adicionada a uma solução de 23,3 g (82,1 mmols) de 3-[5-(dimetilaminometilenoamino)pirimidin-2-il]benzoato de metila em 300 mL de dioxano, e a mistura é agitada a 100°C por 12 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, e o pH é ajustado em 6-7 com 35 mL de ácido clorídrico aquoso a 37%. A solução é substancialmente evaporada a vácuo e liofilizada (ácido 3-(5-aminopirimidin-2-il)benzoico bruto; ESI 216). 400 mL de metanol são adicionados ao resíduo, e 26 mL de ácido sulfúrico concentrado

são adicionados em gotas à suspensão resultante com resfriamento com gelo. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 6 horas, 500 mL de água são então adicionados, e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 32% é adicionada com resfriamento com gelo até ser atingido um pH básico. A mistura é extraída com acetato de etila. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada: 3-(5-aminopirimidin-2-il)benzoato de metila como um sólido castanho; ESI 230.

6.2

[000276] 2,59 g (1,7 mmol) de carbonato de potássio e 3,6 g (1,7 mmol) de cloreto de bis(2-cloroetil)metilamônio são adicionados a uma solução de 2,50 g (10,9 mmols) de 3-(5-aminopirimidin-2-il)benzoato de metila em 10 mL de 1-metil-2-pirrolidona, e a suspensão é agitada em uma atmosfera de argônio a 120°C por 18 horas e a 140°C por 6 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, 150 mL de água são adicionados, e a mistura é filtrada através de kieselguhr. O pH do filtrado é ajustado em 14 usando uma solução de hidróxido de sódio a 32% e o filtrado é extraído duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secas em sulfato de sódio e evaporadas: 3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]benzoato de metila como um óleo castanho; ESI 313.

6.3

[000277] 13,8 mL de uma solução a 1 M de hidreto de diisobutilalumínio em THF são adicionados em gotas à temperatura ambiente a uma solução, mantido sob argônio, de 860 mg (2,75 mmols) de 3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]benzoato de metila em 16 mL de THF. 3 mL de solução saturada de sulfato de sódio e diclorometano são adicionados à mistura reacional. O precipitado formado é removido por filtração com sucção e lavado com diclorometano. O filtrado é seco em sulfato de sódio e evaporado: {3-[5-(4-metilpiperazin-1-

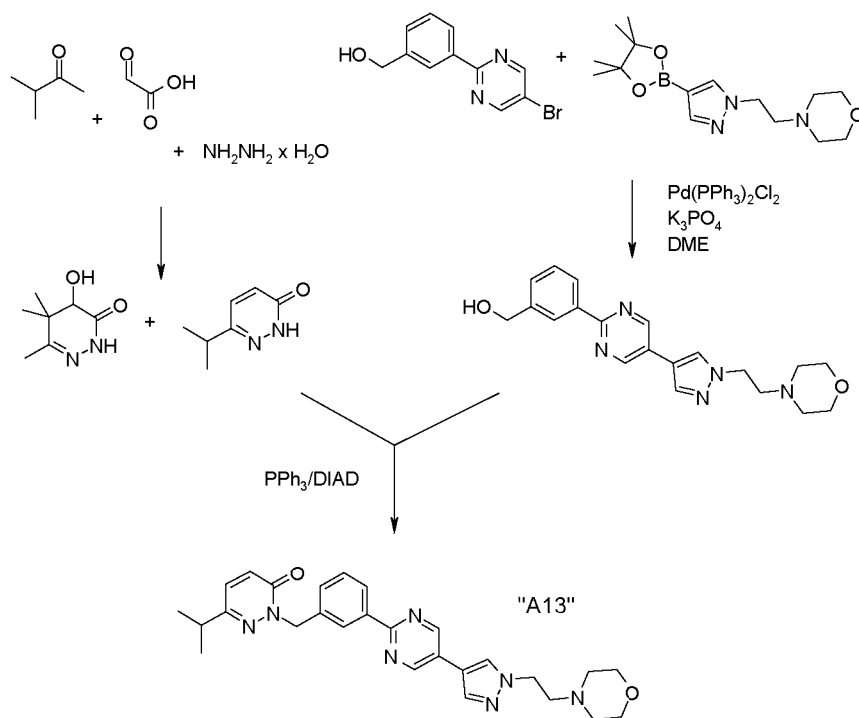
il)pirimidin-2-il}fenil}metanol como um sólido amarelo; ESI 285.

6.4

[000278] 402 mg (corresponde a 1,2 mmol) de trifenilfosfina ligada por polímero e 277 mg (1,20 mmol) de azodicarboxilato de di-terc-butila são adicionados a uma solução, mantido sob argônio, de 54,7 mg (0,402 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona e 114 mg (0,402 mmol) de {3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]fenil}metanol em 3 mL de THF e 1 mL de DMF, e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura reacional é filtrada através de kieselguhr com sucção. O filtrado é evaporado e purificado por HPLC preparatória: 6-ciclopropil-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A12") bistrifluoracetato como um óleo incolor; ESI 403.

Exemplo 7

[000279] A preparação de 6-isopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona ("A13") é realizada de maneira análoga ao esquema a seguir:



7.1

[000280] Uma mistura de 14,4 g (157 mmols) de ácido glioílico mono-hidratado e 50 mL (464 mmols) de isopropil metil cetona é aquecida a 120°C com agitação por duas horas. A mistura reacional é resfriada para 40°C, e 70 mL de água e 12 mL de solução aquosa de amônia a 32% são adicionados. Esta mistura é extraída três vezes com diclorometano. 7,55 mL (155 mmols) de hidróxido de hidrazínio são adicionados à fase aquosa, e a mistura é aquecida à temperatura de refluxo por 18 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e extraída com diclorometano. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com éter de petróleo/terc-butil metil éter como eluente, dando 4-hidróxi-5,5,6-trimetil-4,5-di-hidro-2H-piridazin-3-ona como cristais incolores (ESI 157) e 6-isopropil-2H-piridazin-3-ona como cristais incolores (ESI 139).

[000281] O seguinte composto também é preparado por este método: 6-ciclobutil-2H-piridazin-3-ona.

7.2

[000282] 4,25 g (20,0 mmols) de fosfato tripotássio tri-hidratado e 842 mg (1,2 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio são adicionados a uma solução, mantido sob de nitrogênio, de 2,65 g (10,0 mols) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]metanol e 3,38 g (11,0 mmols) de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]etil}morfolina em 50 mL de 1,2-dimetoxietano, e a mistura é agitada a 80°C por 18 horas. Diclorometano e água são adicionados à mistura reacional, que é então filtrada através de kieselguhr, e o resíduo é lavado com diclorometano. A fase orgânica é separada, seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é recristalizado a partir de 2-propanol, dando (3-{5-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}fenil)metanol como cristais amarelados; ESI 366.

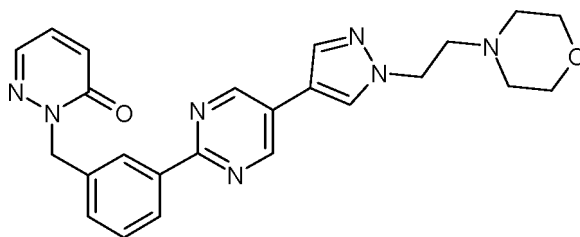
7.3

[000283] Uma solução, mantida sob nitrogênio, de 324 mg (0,70 mmol) de (3-{5-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}fenil)metanol, 131 mg (0,91 mmol) de 6-isopropil-2H-piridazin-3-ona e 278 mg (1,05 mmol) de trifenilfosfina em 1,4 mL de THF é resfriada em um banho de gelo, e 217 µl (1,056 mmol) de azodicarboxilato de di-isopropila são adicionados em gotas. Depois de a mistura reacional ser agitada à temperatura ambiente por 2 horas, ela é evaporada. O resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente, dando 6-isopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona ("A13") como cristais amarelados; ESI 486;

[000284] ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,20 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,44 (m, 4H), 2,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,90 (septeto, J = 7 Hz, 1H), 3,57 (m, 4H), 4,30 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,97 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,36 (bs, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,13 (s, 2H).

[000285] O seguinte composto é obtido de maneira análoga:

Trifluoracetato de 2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona ("A14")



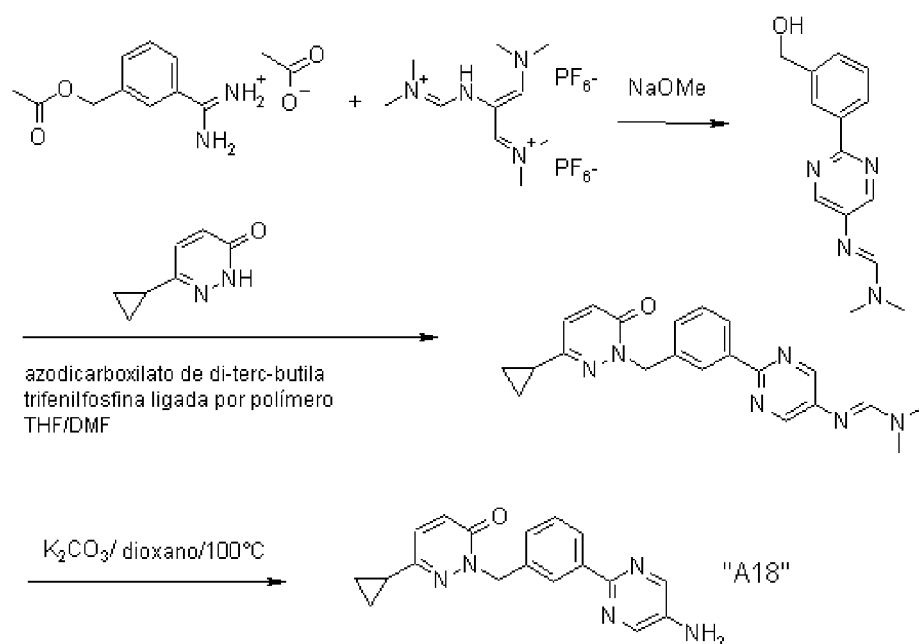
("A14"), ESI 444.

Exemplo 8

[000286] A preparação de 2-[3-(5-aminopirimidin-2-il)benzil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona ("A18") é realizada de maneira análoga ao esquema a seguir.

[000287] As etapas reacionais individuais são realizadas de maneira

análoga às reações correspondentes nos Exemplos 5 e 6:



Dados farmacológicos

Tabela 1 - Inibição da Met quinase (ensaio enzimático e/ou ensaio celular)

Composto Nº	IC ₅₀ (enzima)	IC ₅₀ (célula)
"A1"	A	B
"A2"	A	A
"A3"	A	A
"A4"	A	B
"A5"	A	A
"A6"	A	B
"A7"	B	C
"A8"	A	A
"A9"	A	A
"A10"	A	B
"A11"	A	B
"A12"	A	A
"A13"	A	B

"A14"	A	B
"A15"	A	A
"A18"	B	B

IC₅₀: 1 nM – 0,1 µM = A 0,1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C

[000288] Os exemplos a seguir se referem a medicamentos:

Exemplo A: Frascos de injeção

[000289] Uma solução de 100 g de um ingrediente ativo da Fórmula I e 5 g de hidrogenofosfato de dissódico em 3 l de água bidestilada tem o pH 6,5 ajustado com ácido clorídrico a 2 N, é filtrada estéril, transferida para frascos de injeção, liofilizada em condições estéreis e vedada em condições estéreis. Cada frasco de injeção contém 5 mg de ingrediente ativo.

Exemplo B: Supositórios

[000290] Uma mistura de 20 g de um ingrediente ativo da Fórmula I com 100 g de lecitina de soja e 1400 g de manteiga de cacau é derretida, despejada em formas e deixada esfriar. Cada supositório contém 20 mg de ingrediente ativo.

Exemplo C: Solução

[000291] Uma solução é preparada a partir de 1 g de um ingrediente ativo da Fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 mL de água bidestilada. O pH é ajustado em 6,8, e a solução é completada para 1 l e esterilizada por radiação. Esta solução pode ser usada na forma de gotas oftálmicas.

Exemplo D: Pomada

[000292] 500 mg de um ingrediente ativo da Fórmula I são misturados com 99,5 g de Vaselina em condições assépticas.

Exemplo E: Comprimidos

[000293] Uma mistura de 1 kg de ingrediente ativo da Fórmula I, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de es-

tearato de magnésio é prensada de maneira convencional para dar comprimidos de modo que cada comprimido contém 10 mg de ingrediente ativo.

Exemplo F: Drágeas

[000294] Comprimidos são prensados de maneira análoga ao Exemplo E e subsequentemente revestidos de maneira convencional com um revestimento de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e corante.

Exemplo G: Cápsulas

[000295] 2 kg de ingrediente ativo da Fórmula I são introduzidos em cápsulas de gelatina dura de maneira convencional de modo que cada cápsula contém 20 mg de ingrediente ativo.

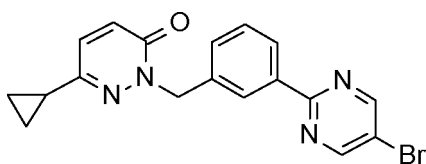
Exemplo H: Ampolas

[000296] Uma solução de 1 kg de ingrediente ativo da Fórmula I em 60 l de água bidestilada é filtrada estéril, transferida para ampolas, liofilizada em condições estéreis e vedada em condições estéreis. Cada ampola contém 10 mg de ingrediente ativo.

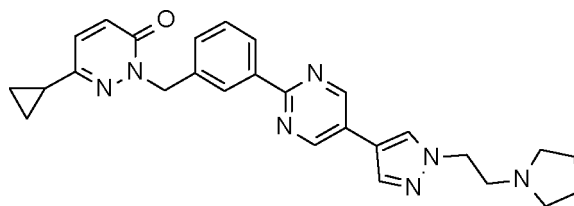
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo:

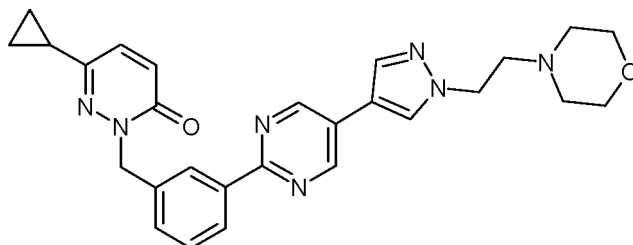
"A1" 2-[3-(5-Bromopirimidin-2-il)benzil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona



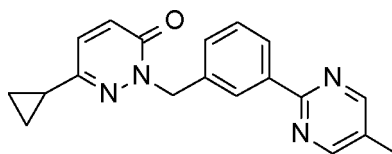
"A2" 6-Ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona



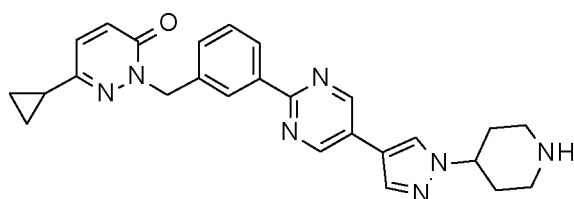
"A3" 6-Ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona



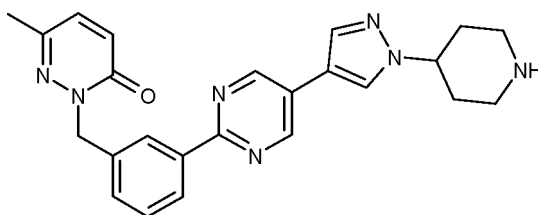
"A4" 6-Ciclopropil-2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)benzil]-2H-piridazin-3-ona



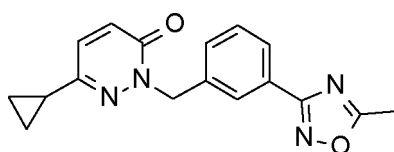
"A5" 6-Ciclopropil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona



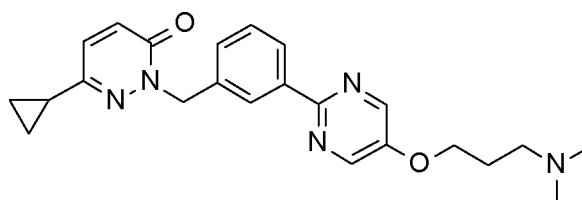
"A6" 6-Metil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona



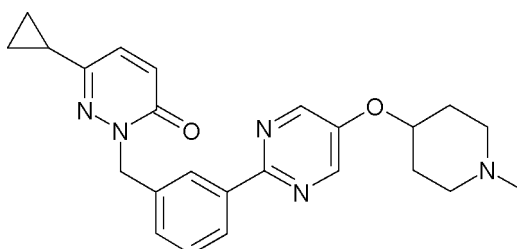
"A7" 6-Ciclopropil-2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil]-2H-piridazin-3-ona



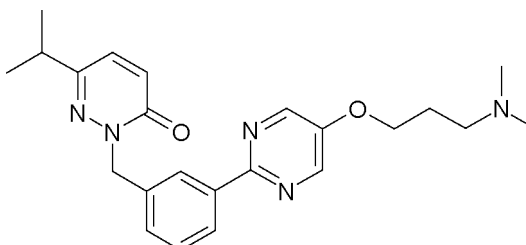
"A8" 6-Ciclopropil-2-{3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona



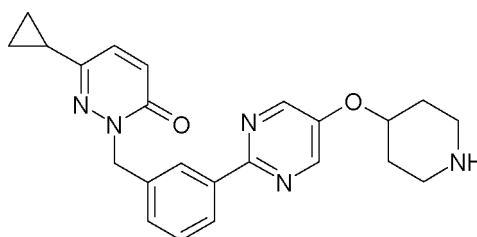
"A9" 6-Ciclopropil-2-{3-[5-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona



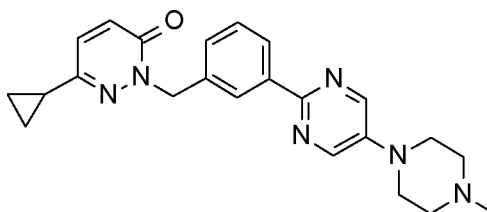
"A10" 2-{3-[5-(3-Dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzil}-6-isopropil-2H-piridazin-3-ona



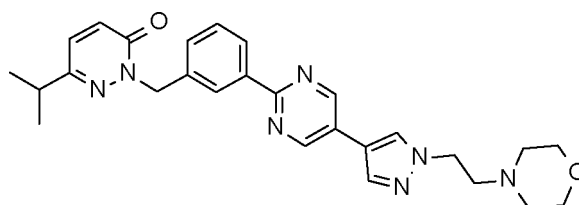
"A11" 6-Ciclopropil-2-{3-[5-(piperidin-4-ilóxi)pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona



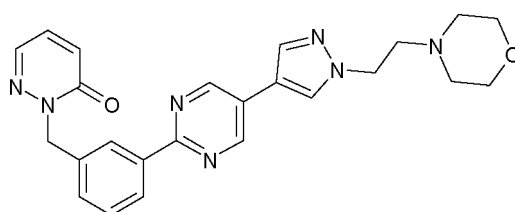
"A12" 6-Ciclopropil-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]benzil}-
2H-piridazin-3-ona



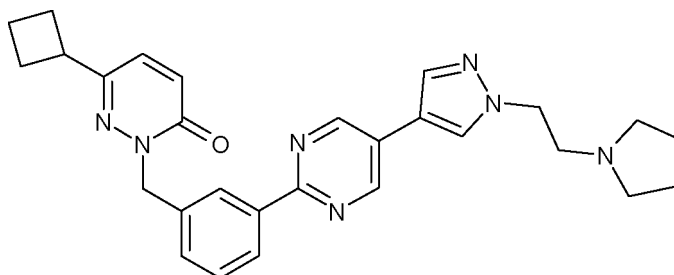
"A13" 6-Isopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-
pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona



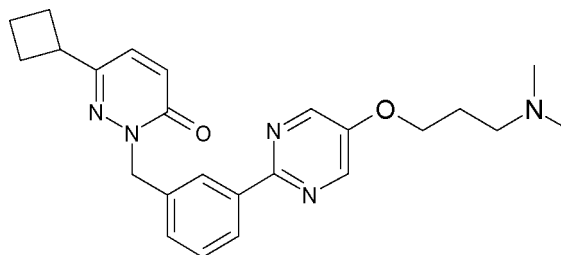
"A14" 2-(3-{5-[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-
benzil)-2H-piridazin-3-ona



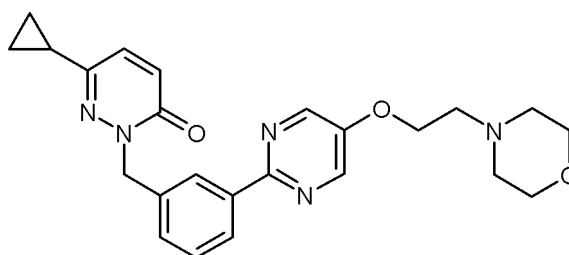
"A15" 6-Ciclobutil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-
pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona



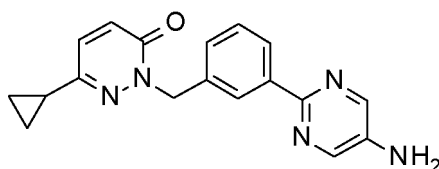
"A16" 6-Ciclobutil-2-{3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]-
benzil}-2H-piridazin-3-ona



"A17" 6-Ciclopropil-2-{3-[5-(2-morfolin-4-iletóxi)pirimidin-2-il]benzil}-
2H-piridazin-3-ona



"A18" 2-[3-(5-Aminopirimidin-2-il)benzil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-
ona



e sais farmaceutivamente utilizáveis dos mesmos.

2. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1,

e de sais farmacêuticamente úteis dos mesmos, inclusive misturas dos mesmos em todas as proporções, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratamento de um tumor do sistema sanguíneo e do sistema imunológico.