

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

(22) Data de pedido: 2009.11.24	(73) Titular(es): MERCK PATENT GMBH FRANKFURTER STRASSE 250 64293 DARMSTADT DE
(30) Prioridade(s): 2008.12.23 DE 102008062826	
(43) Data de publicação do pedido: 2011.09.28	(72) Inventor(es): FRANK STIEBER DE OLIVER SCHADT DE DIETER DORSCH DE ANDREE BLAUKAT DE
(45) Data e BPI da concessão: 2015.01.14 036/2015	(74) Mandatário: NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRIDAZINONA**

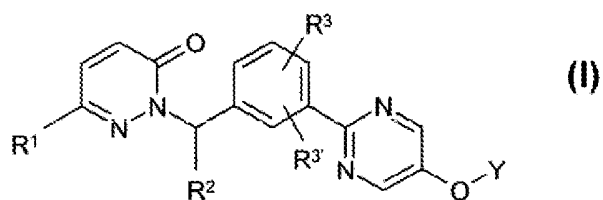
(57) Resumo:

OS COMPOSTOS DA FÓRMULA (I) EM QUE Y, R1, R2, R3, E R3₂ TÊM O SIGNIFICADO DEFINIDO NA REIVINDICAÇÃO (1), SÃO INIBIDORES DE TIROSINA CINASES, EM ESPECIAL DA CINASE MET, E PODEM SER UTILIZADOS, ENTRE OUTRAS COISAS, PARA O TRATAMENTO DE TUMORES.

RESUMO

"DERIVADOS DE PIRIDAZINONA"

Os compostos da fórmula (I) em que Y, R¹, R², R³, e R^{3'} têm o significado definido na reivindicação (1), são inibidores de tirosina cinases, em especial da cinase Met, e podem ser utilizados, entre outras coisas, para o tratamento de tumores.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE PIRIDAZINONA"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A invenção tinha como objetivo a descoberta de novos compostos com propriedades úteis, em especial aqueles compostos que podem ser utilizados para a produção de medicamentos.

A presente invenção diz respeito a compostos e à utilização de compostos, com os quais se obtém a redução, regulação e/ou modulação da transdução de sinal por cinases, em especial por tirosina cinases e/ou serina/treonina cinases; a invenção diz ainda respeito a composições farmacêuticas que contêm estes compostos, assim como à utilização dos mesmos para o tratamento de doenças relacionadas com cinases.

A presente invenção diz especialmente respeito a compostos e à utilização de compostos, com os quais se obtém a redução, regulação e/ou modulação da transdução de sinal por cinase Met.

Um dos principais mecanismos através dos quais a regulação celular atua, é por intermédio da transdução de sinais extracelulares através da membrana, os quais por sua vez modulam vias bioquímicas na célula. A fosforilação de proteínas representa uma sequência de eventos, através da qual os sinais intracelulares se propagam de molécula para molécula, o que resulta por fim numa resposta por parte da célula. Estas cascatas de transdução de sinal são altamente reguladas e sobrepõem-se frequentemente, como é evidente através da existência de muitas proteínas cinases e também

fosfatases. A fosforilação de proteínas ocorre principalmente em resíduos de serina, treonina ou tirosina, e as proteínas cinases são, por isso, classificadas de acordo com a sua especificidade relativamente ao local de fosforilação, ou seja, as cinases serina/treonina e as cinases tirosina. Uma vez que a fosforilação é um processo muito frequente nas células, e o fenótipo celular depende em grande parte da atividade destas vias de sinalização, é atualmente aceite que o número de estados de doença e/ou de doenças é resultado de uma ativação aberrante, ou de mutações funcionais nos componentes moleculares de cascatas de cinases. Consequentemente, tem sido dada muita atenção à caracterização destas proteínas e de compostos capazes de modular a sua atividade (artigo de revisão: Weinstein-Oppenheim et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

A função dos recetores de tirosina cinase Met na oncogénese humana, assim como a possibilidade da ativação de Met dependente da inibição de HGF (fator de crescimento de hepatócitos) foram descritas por S. Berthou et al. em *Oncogene*, Vol. 23, N° 31, páginas 5387-5393 (2004). O inibidor SU11274 descrito neste artigo, um composto pirrol-indolina, é potencialmente adequado para o tratamento de cancro.

Um outro inibidor de cinase Met para a terapia de cancro é descrito por J. G. Christensen et al., em *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55.

Um outro inibidor de tirosina cinase para o tratamento de cancro é descrito por H. Hov et al., em *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). O composto PHA-665752, um derivado de indol, é dirigido ao recetor de HGF, c-Met. Adicionalmente também é aqui reportado que HGF e Met participam no processo de malignidade de diferentes tipos de cancros, como por exemplo, do mieloma múltiplo.

A síntese de pequenos compostos que podem inibir, regular e/ou modular a transdução de sinal das tirosina cinases e/ou das serina/treonina cinases, é por isso desejável, e um objetivo da presente invenção.

Descobriu-se que os compostos de acordo com a invenção e os seus sais possuem propriedades farmacológicas muito úteis, e em simultâneo são bem tolerados.

Em particular, a presente invenção diz respeito a compostos individuais de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, os quais inibem, regulam e/ou modulam a transdução de sinal da cinase Met, composições que contêm estes compostos, assim como métodos para a sua utilização no tratamento de doenças e padecimentos relacionados com cinase Met, tais como angiogénese, cancro, formação, crescimento e metastização de tumores, arteriosclerose, doenças dos olhos, tais como degeneração da mácula relacionada com a idade, neovascularização coroideia e retinopatia diabética, doenças inflamatórias, artrite, trombose, fibrose, glomerulonefrite, neurodegeneração, psoríase, restenose, cicatrização, rejeição de transplantes, doenças metabólicas e do sistema imune, também doenças autoimunes, cirrose, diabetes e doenças vasculares, aqui também instabilidade e permeabilidade e afins, em mamíferos.

Tumores sólidos, em particular os tumores de crescimento rápido, podem ser tratados com inibidores de cinase Met. Estes tumores sólidos podem ser leucemias monocíticas, carcinoma cerebral, urogenital, cancro do sistema linfático, do estômago, da laringe e do pulmão, incluindo adenocarcinoma do pulmão e carcinoma do pulmão de células pequenas.

A presente invenção baseia-se em métodos para a regulação, modulação ou inibição da cinase Met, para a prevenção e/ou tratamento de doenças relacionadas com atividade desregulada ou alterada de cinase Met. Em especial, os compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 também podem ser utilizados no tratamento de determinadas formas de cancro. Adicionalmente, os compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 podem ser utilizados como adjuvantes de quimioterapias existentes para fornecer efeitos sinergistas, e/ou podem ser utilizados para restaurar a eficácia de determinadas quimioterapias e radioterapias utilizadas no tratamento de cancro.

Os compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 reivindicados também podem ser utilizados para o isolamento e para o estudo da atividade ou expressão de cinase Met. Além disso, estes compostos são especialmente apropriados para utilização em métodos de diagnóstico de doenças relacionadas com atividade desregulada ou alterada de cinase Met.

É possível demonstrar que os compostos de acordo com a invenção apresentaram um efeito antiproliferativo num modelo tumoral de xenotransplante. Os compostos de acordo com a invenção são administrados a um doente com uma doença hiperproliferativa, por exemplo, para inibição de crescimento tumoral, para redução da inflamação resultante de uma doença linfoproliferativa, para inibição de rejeição de transplantes ou danos neurológicos de reparação de tecidos, etc. Os compostos presentes são úteis para fins profiláticos ou terapêuticos. Tal como aqui utilizado, a expressão "tratamento" como referência, é entendida como a prevenção de doenças, ou como o tratamento de doenças existentes. A prevenção de proliferação é obtida através da administração dos compostos de acordo com a invenção antes

do desenvolvimento de doença evidente, por exemplo, para a prevenção de crescimento de tumores, prevenção de crescimento metastático, para a redução de restenoses resultantes de cirurgia cardiovascular. Como alternativa, os compostos são utilizados para o tratamento de doenças crónicas, através da estabilização ou melhoria dos sintomas clínico dos doentes.

O hospedeiro ou paciente pode pertencer a qualquer espécie de mamíferos, por exemplo, uma espécie de primatas, especialmente homem; roedores incluindo ratos, ratazanas e hamsters; coelhos; cavalos, bovinos, cães, gatos, etc. Modelos animais são interessantes para estudos experimentais, na medida em que representam um modelo para o tratamento de uma doença no homem.

A suscetibilidade de uma determinada célula ao tratamento com os compostos de acordo com a invenção, pode ser determinada por intermédio de testes in vitro. Tipicamente, uma cultura das células é tratada com um composto de acordo com a invenção, a diferentes concentrações, durante um determinado intervalo de tempo, o qual deve ser suficiente para permitir que o agente ativo induza morte celular ou iniba migração, normalmente entre aproximadamente uma hora e uma semana. Para os testes in vitro, podem ser utilizadas células cultivadas a partir de uma amostra de uma biopsia. As células vivas que estão presentes depois do tratamento são então contadas. A dose varia de acordo com o composto específico utilizado, a doença em questão, o estado do doente, etc. Tipicamente, uma dose terapêutica é suficiente para reduzir substancialmente a população celular indesejada no tecido alvo, ao mesmo tempo que o doente não é afetado. O tratamento é geralmente realizado até se observar uma redução substancial, por exemplo, pelo menos cerca de 50% de redução do número de células, e pode

decorrer até praticamente todas as células indesejadas serem eliminadas e não ser possível encontrá-las no corpo.

Para a identificação de uma via de transdução de sinal e para a demonstração de interações entre diferentes vias de transdução de sinal, foram desenvolvidos, por vários investigadores, modelos ou sistemas de modelos adequados, por exemplo, a cultura celular (por exemplo, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) e modelos de animais transgénicos (por exemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para a determinação de etapas específicas na cascata de transdução de sinal, podem ser utilizados compostos de interação para modular o sinal (por exemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Os compostos de acordo com a invenção também podem ser utilizados como reagentes, para o teste de vias de transdução de sinal dependentes de cinases em animais e/ou modelos de cultura celular, ou nas doenças mencionadas neste pedido de patente.

A medição da atividade de cinase é uma técnica bem conhecida do perito na especialidade. Estão descritos na literatura sistemas de teste genéricos para a atividade de cinase com substratos, por exemplo, com histonas (por exemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) ou proteína mielina básica (por exemplo, Campos-González, R. e Glenney, Jr, J. R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para a identificação de inibidores de cinase estão disponíveis vários sistemas de ensaio. No ensaio de Scintillation-Proximity (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) e no ensaio FlashPlate, a fosforilação radioativa de uma proteína ou péptido é medida

como substrato com γ ATP. Na presença de um composto inibitório, não é detetado qualquer sinal radioativo, ou é detetado um sinal reduzido. Além disso, as tecnologias de Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET) e polarização de fluorescência (FP), podem também ser usadas como métodos de ensaio (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 202, 191-214).

Outros métodos de ensaio ELISA não radioativos utilizam anticorpos específicos para proteínas fosforiladas (fosfo-AK). O fosfo-AK liga-se apenas a substratos fosforilados. Esta ligação pode ser detetada com um segundo anticorpo anti-cabra, conjugado com peroxidase, através de quimioluminescência (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Existem muitas doenças associadas a uma desregulação da proliferação celular e da morte celular (apoptose). As condições de interesse incluem as doenças seguintes, não estando, contudo, limitadas às mesmas. Os compostos de acordo com a invenção são úteis no tratamento de uma série de condições, nas quais se verifica a proliferação e/ou a migração de células de músculo liso e/ou de células inflamatórias na camada íntima de um vaso sanguíneo, resultando numa circulação sanguínea limitada neste vaso, por exemplo, lesões oclusivas da neo-íntima. As lesões oclusivas da neo-íntima incluem aterosclerose, doença vascular coronária pós-transplante, estenose venosa pós-transplante, restenose após prótese peri-anastomótica, restenose após angioplastia ou colocação de stent, e afins.

ESTADO DA TÉCNICA

Na WO 2007/065518 estão descritos outros derivados de piridazina que funcionam como inibidores de cinase Met.

Nas DE19604388, WO2003/037349, WO2007/057093, ou WO2007/057092 são descritas tiadiazinonas.

Na WO 03/037349 A1, são descritas di-hidropiridazinonas utilizadas no tratamento de cancro.

Outras piridazinas para o tratamento de doenças do sistema imune, doenças isquémicas e inflamatórias são conhecidas a partir das EP 1 043 317 A1 e EP 1 061 077 A1.

Nas EP 0 738 716 A2 e EP 0 711 759 B1 são descritas outras dihidropiridazinonas e piridazinonas, utilizadas como fungicidas e inseticidas.

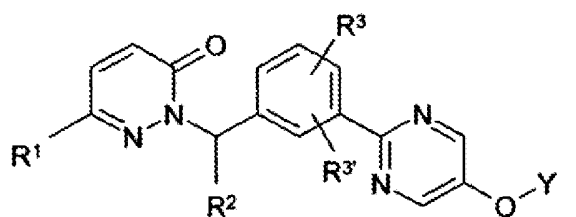
Outras piridazinonas são descritas como agentes cardiotónicos na US 4,397,854.

Na JP 57-95964 são divulgadas outras piridazinonas.

A utilização de outros inibidores de cinase Met para o tratamento de cancro é descrita na WO 2008/145243.

RESUMO DA INVENÇÃO

A invenção diz respeito a compostos individuais de acordo com a reivindicação 1, compreendidos na fórmula I



em que

R^1 significa Ar, Het, A, OR^2 , $O[C(R^2)_2]_nAr$, $O[C(R^2)_2]_nHet$, $N(R^2)_2$, $NR^2[C(R^2)_2]_nAr$ ou $NR^2[C(R^2)_2]_nHet$,

R^2 significa H ou A';

R^3 , $R^{3'}$ significa cada um, independentemente do outro, H, Hal, A, OR^2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A ,

- $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ou $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,
 Y significa
- $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{NR}^2\text{COZ}$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{NR}^2\text{COHet}^1$,
 $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Cyc}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$,
 $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Cyc}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{OR}^2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Cyc}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^1$,

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p \\ \diagup \quad \diagdown \\ [\text{C}(\text{R}^2)_2]_n - \text{C} - [\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2 \end{array}$$
,

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p \\ \diagup \quad \diagdown \\ [\text{C}(\text{R}^2)_2]_n - \text{C} - [\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{OR}^2 \end{array}$$
,

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p \\ \diagup \quad \diagdown \\ [\text{C}(\text{R}^2)_2]_n - \text{C} - [\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het} \end{array}$$
,
 $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CR}^2(\text{NR}^2)_2\text{COOR}^2$,
 $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{NR}^2\text{CO}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{NR}^2\text{COA}$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{NR}^2\text{COOA}$,
 $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CO-NR}^2\text{-A}$,
 $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CO-NR}^2\text{-}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}^1$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CONH}_2$,
 $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CONHA}$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CONA}_2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{CO-NR}^2\text{-}$
 $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ ou COOA ,
 Z significa $\text{CR}^2(\text{NR}^2)_2\text{CR}^2(\text{OR}^2)\text{A}$,
 Ar significa fenil, naftil ou bifenil não substituído ou substituído uma, duas ou três vezes com Hal, A, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{OR}^2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$, SR^2 , NO_2 , CN, COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, CO-Het, Het, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}$, NHCOOA , $\text{NHCON}(\text{R}^2)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}$, $\text{CONR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{CONR}^2[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{Het}$ e/ou COA,
 Het significa um heterociclo saturado, insaturado ou aromático com um, dois ou três anéis, com 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, o qual pode ser não substituído ou substituído uma, duas, ou três, vezes com Hal, A, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{OR}^2$, $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^2)_2$, SR^2 ,

NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA, NR²SO₂A, SO₂N(R³)₂,
 S(O)_mA CO-Het¹, [C(R²)₂]_nHet¹, O[C(R²)₂]_nN(R²)₂,
 O[C(R²)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R²)₂,
 NHCOO[C(R²)₂]_nN(R²)₂, NHCOO[C(R²)₂]_nHet¹,
 NHCONH[C(R²)₂]_nN(R²)₂, NHCONH[C(R²)₂]_nHet¹,
 OCONH[C(R²)₂]_nN(R²)₂, OCONH[C(R²)₂]_nHet¹, CO-Het¹,
 CHO, COA, =S, =NH, =NA e/ou =O (oxigénio carbonílico),

Het¹ significa um heterociclo insaturado, com um anel, com 1 a 2 átomos de N e/ou O, o qual pode ser substituído com A, OA, OH, COOH, COOA, [C(R²)₂]_nCyc, Hal e/ou =O (oxigénio carboxílico),

Het² significa 2-metoxycarbonil-pirrolidin-4-ilo, 2-carboxi-pirrolidin-4-ilo, 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-2- ou 4-ilo, 1-isopropil-piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 4-piperazinilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilo, 1-tert.-butoxycarbonil-piperidin-4-ilo, 1-etil-piperidin-2-ilo, 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilo, 1-[2-(N,N-dimetilamino)-etil]-piperidin-4-ilo, 1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 1-formil-piperidin-4-ilo ou 1-metil-1-oxi-piperidin-4-ilo,

A significa alquilo não ramificado ou ramificado com 1-10 átomos C, em que 1-7 átomos H podem ser substituídos com F e/ou em que um ou dois grupos CH₂ não adjacentes podem ser substituídos por O, NH, S, SO, SO₂ e/ou por grupos CH=CH,

ou

alquilo cíclico com 3-7 átomos C,

A' significa alquilo não ramificado ou ramificado com 1-6 átomos C, em que 1-5 átomos H podem ser substituídos com F

Cyc	significa cicloalquilos com 3-7 átomos C,
Hal	significa F, Cl, Br ou I,
m	significa 0, 1 ou 2,
n	significa 0, 1, 2, 3 ou 4,
p	significa 1, 2, 3, 4 ou 5

assim como os seus sais, tautómeros e estereoisómeros farmaceuticamente utilizáveis, incluindo as suas misturas em todas as proporções.

Como compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 reivindicados, devem ser entendidos também os hidratos e solvatos destes compostos, e ainda sais farmaceuticamente utilizáveis.

Objetivo da invenção são também as formas opticamente ativas (estereoisómeros), os enantiómeros, os racematos, os diastereómeros e os hidratos e solvatos destes compostos. Como solvatos dos compostos entende-se precipitados de moléculas de solventes inertes nos compostos, os quais se formam devido a forças de repulsão. Os solvatos são, por exemplo, mono- ou dihidratos ou alcoolatos.

A expressão "quantidade eficaz" significa a quantidade de um medicamento ou de um agente ativo farmacêutico que provoca uma resposta biológica ou clínica num tecido, sistema, animal ou homem, e a qual é pesquisada ou determinada por um investigador ou clínico.

Adicionalmente, a expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade que, em comparação com um indivíduo que não recebeu esta quantidade, tem o seguinte efeito:

uma melhoria do tratamento, cura, prevenção ou eliminação de uma doença, quadro de doença ou estado de doença, uma condição, uma perturbação ou de efeitos secundários, ou

também da prevenção do progresso de uma doença, de uma condição ou de uma perturbação.

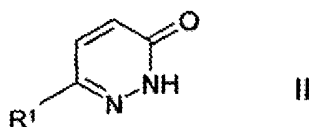
A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" compreende também as quantidades que são eficazes a aumentar a função fisiológica normal.

Objetivo da invenção é também a utilização de misturas de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, por exemplo, misturas de dois diastereómeros, por exemplo, nas razões 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000.

De forma especialmente preferida, trata-se de misturas de compostos estereoisómeros.

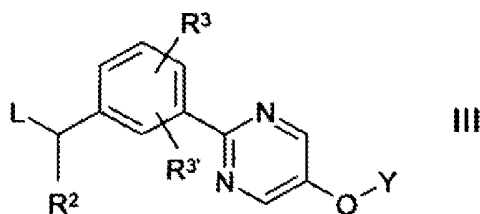
Objetivo da invenção são os compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, e os seus sais, assim como um método para a preparação de compostos de fórmula I de acordo com as reivindicações 1-10, assim como dos seus derivados, sais, solvatos, tautómeros e estereoisómeros farmaceuticamente utilizáveis, em que

a) se reage um composto de fórmula II



em que R¹ tem o significado atribuído na reivindicação 1,

com um composto de fórmula III



em que Y, R^2 , R^3 , e $R^{3'}$ têm os significados atribuídos na reivindicação 1, e

L significa Cl, Br, I ou um grupo OH modificado livre ou capaz de reagir,

ou

b) se converte um radical Y num outro radical Y, em que

i) se acila ou alquila um grupo amino,

ii) se eterifica um grupo hidroxil,

ou

c) se liberta os mesmos de um dos seus derivados funcionais, através de tratamento com um agente de solvólise ou de hidrogenólise,

e/ou

se converte uma base ou ácido da fórmula I num dos seus sais.

Os compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 podem conter 1 ou mais centros quirais, e assim existir em diferentes formas estereoisoméricas. A fórmula I inclui todas estas formas.

Os compostos de fórmula I e os materiais de partida para a sua preparação podem ser preparados por métodos conhecidos,

como por exemplo os que são descritos na literatura (por exemplo, em trabalhos de referência, como Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Georg-Thieme-Verlag, Estugarda), nomeadamente sob condições que são apropriadas e conhecidas para as reações mencionadas. Também podem ser usadas variantes conhecidas que não são aqui descritas em maior detalhe.

Os compostos de partida das fórmulas II e III são em geral conhecidos. Caso sejam novos, eles podem ser preparados por intermédio de métodos conhecidos.

Caso não sejam obtidas comercialmente, as piridazinonas de fórmula II utilizadas são preparadas, em regra, de acordo com W. J. Coates, A. McKillop, *Synthesis*, 1993, 334-342.

Os compostos de fórmula I podem preferencialmente ser obtidos fazendo reagir um composto de fórmula II com um composto de fórmula III.

Nos compostos de fórmula III, L significa preferencialmente Cl, Br, I ou um grupo OH modificado livre ou capaz de reagir, como por exemplo, um éster ativado, um imidazolido ou alquilsulfoniloxi com 1-6 átomos C (preferencialmente metilsulfoniloxi ou trifluormetilsulfoniloxi) ou arilsulfoniloxi com 6-10 átomos C (preferencialmente fenil- ou p-tolilsulfoniloxi).

A reação ocorre em regra na presença de um agente que se liga a ácido, preferencialmente uma base orgânica como DIPEA, trietilamina, dimetilanilina, piridina ou quinolina. Também pode ser vantajosa a adição de um hidróxido, carbonato ou bicarbonato de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, ou um outro sal de um ácido fraco dos metais alcalinos ou alcalino-terrosos, de preferência de potássio, sódio, cálcio ou cézio.

O tempo de reação varia, dependendo das condições utilizadas, entre alguns minutos e 14 dias; a temperatura

de reação é uma temperatura entre cerca de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $140\text{ }^{\circ}\text{C}$, normalmente entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, em especial entre cerca de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e cerca de $70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Como solvente inerte podem ser utilizados, por exemplo, hidrocarbonetos, tais como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos clorados, tais como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorofórmio ou diclorometano; álcoois tais como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ou tert.-butanol; éteres tais como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) ou dioxano; éteres glicólicos, tais como etilenoglicolmonometil- ou -monoetiléter (metilglicol ou etilglicol), etilenoglicoldimetiléter (diglyme); cetonas como acetona ou butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida ou dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfeto de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico ou ácido acético; compostos nitro, tais como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres tais como etilacetato ou misturas dos solventes referidos.

Especialmente preferido é acetonitrilo, diclorometano e/ou DMF.

A reação de um composto de fórmula II com um composto de fórmula III, em que L significa OH, ocorre preferencialmente numa reação de Mitsunobu, através da adição de, por exemplo, trifenilfosfina e um dialquilazodicarboxilato. Como solvente é preferido o THF.

Os compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 também podem ser obtidos através da conversão de um radical R^2 num outro radical R^2 , em que, por exemplo, se arila um heterociclo numa reação de Suzucki.

Os compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 podem ainda ser obtidos, procedendo à sua libertação dos seus derivados funcionais, através de solvólise, em especial hidrólise, ou através de hidrogenólise.

Compostos de partida para a solvólise ou hidrogenólise são compostos que contêm, em vez de um ou mais grupos amino e/ou hidroxilivres, os grupos amino e/ou hidroxiprotégidos correspondentes, preferencialmente os compostos que, em vez de um átomo H que está ligado a um átomo N, possuem um grupo de proteção amino, por exemplo, os compostos que correspondem à fórmula I, mas que, em vez de um grupo NH_2 , contêm um grupo NHR' (em que R' significa um grupo de proteção de amino, por exemplo, BOC ou CBZ).

Além disso, são preferidos compostos de partida que, em vez do átomo H de um grupo hidroxil, possuem um grupo de proteção de hidroxil, por exemplo, os compostos que correspondem à fórmula I, mas que em vez de um grupo de proteção de hidroxil, contêm um grupo $\text{R}''\text{O}$ -fenilo (em que R'' significa um grupo de proteção de hidroxil).

Também podem estar presentes vários - iguais ou diferentes - grupos amino e/ou hidroxiprotégidos na molécula do composto de partida. Caso os grupos de proteção presentes sejam diferentes entre si, eles podem ser separados de forma seletiva em muitos casos.

A expressão "grupo de proteção de amino" é em geral conhecida, e refere-se a grupos que são adequados para proteger um grupo amino de reações químicas (para bloquear), mas que são facilmente removíveis, depois da reação química desejada ser realizada noutro local da molécula. Exemplos típicos destes grupos são,

especialmente, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo ou aralquilo. Uma vez que os grupos de proteção de amino são removidos após a reação desejada (ou série de reações desejadas), o seu tipo e tamanho não são críticos; no entanto, são preferencialmente utilizados grupos de proteção com 1-20, em especial com 1-8 átomos C. No contexto do presente método, a expressão "grupos acilo" deve ser entendida no seu sentido mais lato; ela inclui grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos ou ácidos sulfônicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos, assim como, em especial, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo e, em particular, aralcoxycarbonilo. Exemplos deste tipo de grupos acilo são alcanóilos tais como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilos como fenilacetilo; aroilos como benzoilo ou toluilo; ariloxialcanóilo como POA; alcoxycarbonilos como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxycarbonilo, BOC, 2-iodo-etoxycarbonilo; aralquiloxy-carbonilos tais como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenziloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilos como Mtr, Pbf ou Pmc. Grupos de proteção amino preferidos são BOC e Mtr, ainda CBZ, Fmoc, benzilo e acetilo.

A expressão "grupos de proteção de hidroxí" é igualmente conhecida e refere-se a grupos que são apropriados para proteger um grupo hidroxí de reações químicas, mas que são facilmente removíveis depois da reação química desejada ocorrer noutro local da molécula. Exemplos típicos deste tipo de grupos são os grupos arilo, aralquilo ou acilo não substituídos ou substituídos, anteriormente referidos, e ainda grupos alquilo. Uma vez que os grupos de proteção são removidos após a reação desejada (ou série de reações desejadas), o tipo e tamanho dos grupos de proteção de hidroxí não são críticos; no entanto são preferencialmente utilizados grupo de proteção com 1-20, em especial com 1-10

átomos C. Exemplos de grupos de proteção de hidroxí são, entre outros, tert.-butoxicarbonilo, benzilo, p-nitrobenzoilo, p-tolueno-sulfonilo, tert.-butilo e acetilo, em que benzilo e tert.-butilo são especialmente preferidos. Os grupos COOH no ácido aspártico e no ácido glutâmico são protegidos preferencialmente na forma dos seus tert.-butilésteres (por exemplo, Asp(OBut)).

A libertação dos compostos de fórmula I dos seus derivados funcionais pode ser feita - dependendo do grupo de proteção utilizado - por exemplo com ácidos fortes, de forma vantajosa com TFA ou ácido perclórico, mas também com outros ácidos inorgânicos fortes, tais como ácidos de sais ou ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tais como ácido tricloroacético ou ácidos sulfônicos tais como ácido benzenosulfônico ou p-toluenosulfônico. A presença de um solvente inerte adicional é possível, mas nem sempre necessário. Como solvente inerte, são apropriados preferencialmente solventes orgânicos, por exemplo, ácidos carboxílicos tais como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano ou dioxano, amidas como DMF, hidrocarbonetos halogenados como diclorometano, ainda também álcoois como metanol, etanol ou isopropanol, assim como água. São ainda consideradas misturas dos solventes mencionados. O TFA é preferencialmente utilizado em excesso, sem adição de um outro solvente; o ácido perclórico na forma de uma mistura de ácido acético e ácido perclórico a 70%, numa proporção de 9:1. As temperaturas de reação para a separação correspondem, de forma vantajosa, a um valor de 0 a 50 °C, preferencialmente trabalha-se entre 15 e 30 °C (temperatura ambiente).

Os grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc e Mtr podem ser removidos, por exemplo, preferencialmente com TFA em diclorometano ou com cerca de 3 a 5 n de HCl em dioxano, a 15-30 °C; o grupo

FMOC pode ser removido com uma solução de dimetilamina, dietilamina ou piperidina em DMF a cerca de 5 a 50%, a 15-30 °C.

O grupo tritilo é utilizado para a proteção dos aminoácidos histidina, asparagina, glutamina e cisteína. A remoção decorre, dependendo do produto final desejado, com TFA / 10% tiofenol, em que o grupo tritilo é removido de todos os aminoácidos mencionados; com a utilização de TFA / anisol ou TFA / tioanisol, são removidos os grupos tritilo apenas dos aminoácidos His, Asn e Gln, permanecendo os das cadeias laterais de Cys. O grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) é usado para a proteção de Arg. A remoção realiza-se, por exemplo, com TFA em diclorometano.

Os grupos de proteção que podem ser removidos por via hidrogenolítica (por exemplo, CBZ ou benzilo) podem ser removidos, por exemplo, através do tratamento com hidrogénio na presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de um metal precioso como paládio, de forma vantajosa, num suporte como carvão). Como solvente, podem ser utilizados os solventes anteriormente mencionados, em especial por exemplo, álcoois como metanol ou etanol, ou amidas como DMF. A hidrogenólise ocorre em regra a temperaturas entre cerca de 0 e 100 °C, e pressões entre cerca de 1 e 200 bar, preferencialmente a 20-30 °C e 1-10 bar. Uma hidrogenólise do grupo CBZ funciona bem, por exemplo, em Pd/C a 5 a 10% em metanol, ou com formiato de amónio (no lugar de hidrogénio) em Pd/C em metanol/DMF a 20-30 °C.

Sais farmacêuticos e outras formas

Os compostos de acordo com a invenção referidos podem ser utilizados na sua forma final não salina. Por outro lado, a presente invenção compreende a utilização destes compostos

na forma dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, os quais podem ser obtidos a partir de diferentes ácidos e bases orgânicos e inorgânicos, de acordo com procedimentos conhecidos no campo da técnica. As formas de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I são preparadas, em grande parte, de forma convencional. Desde que o composto de fórmula I contenha um grupo ácido carboxílico, pode ser formado um dos seus sais adequados, através da reação do composto com uma base adequada para formar o sal de adição básica correspondente. Estas bases são, por exemplo, hidróxidos de metais alcalinos, entre os quais hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos, tais como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcoolatos de metais alcalinos, por exemplo, metanolato de potássio e propanolato de sódio; assim como diferentes bases orgânicas como piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Os sais de alumínio dos compostos de fórmula I também estão incluídos neste grupo. Em determinados compostos de fórmula I, os sais de adição ácida podem ser formados, tratando estes compostos com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, halogenetos de hidrogénio, tais como cloreto de hidrogénio, brometo de hidrogénio ou iodeto de hidrogénio, outros ácidos minerais e os seus sais correspondentes, como sulfato, nitrato ou fosfato e afins, assim como sulfonatos de alquilo e de monoarilo, tais como etanosulfonato, toluenosulfonato e benzenosulfonato, assim como outros ácidos orgânicos e os seus sais correspondentes, como acetato, trifluoracetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato e afins. Neste sentido, os sais de adição ácida farmaceuticamente utilizáveis dos compostos de fórmula I são os seguintes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfito, brometo, butirato,

campferato, campferosulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidroiodeto, 2-hidroxi-etanosulfonato, iodeto, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalinosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, o que no entanto não constitui qualquer limitação.

Adicionalmente, os sais de bases dos compostos de acordo com a invenção incluem ainda sais de alumínio, de amônio, de cálcio, de cobre, de ferro (III), de ferro (II), de lítio, de magnésio, de manganês (III), de manganês (II), de potássio, de sódio e de zinco, o que não deve constituir qualquer limitação. Entre os sais acima mencionados, são preferidos os sais de amônio; os sais dos metais alcalinos sódio e potássio, assim como os sais dos metais alcalino-terrosos cálcio e magnésio. Os sais dos compostos de fórmula I que são derivados de bases não tóxicas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis, incluem sais de amins primárias, secundárias e terciárias, amins substituídas, entre as quais amins, amins cíclicas e resinas de permuta iônica substituídas de ocorrência natural, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina,

histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, assim como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), o que não deve constituir qualquer limitação.

Os compostos da presente invenção que contêm grupos básicos contendo azoto podem ser quaternizados com agentes tais como halogenetos de (C₁-C₄) alquilos, por exemplo, cloreto, brometo e iodeto de metilo, etilo, isopropilo e tert.-butilo; sulfatos de di(C₁-C₄)alquilo, por exemplo, sulfato de dimetilo, dietilo e diamilo; halogenetos de (C₁₀-C₁₈) alquilo, por exemplo, cloreto, brometo e iodeto de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo e estearilo; assim como halogenetos de aril-(C₁-C₄)-alquilo, por exemplo, cloreto de benzilo e brometo de fenetilo. Com estes compostos salinos, é possível preparar compostos de acordo com a invenção solúveis em água e também em óleo.

Entre os sais farmacêuticos anteriormente referidos, os que são preferidos incluem acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobrometo, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sódio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartarato, tiomalato, tosilato e trometamina, o que não deve constituir qualquer limitação.

Especialmente preferidos são hidrocloreto, di-hidrocloreto, hidrobrometo, maleato, mesilato, fosfato, sulfato e succinato.

Os sais de adição ácida de compostos básicos da fórmula I são preparados, colocando a forma básica livre em contacto com uma quantidade suficiente do ácido desejado, formando assim o sal de forma convencional. A forma básica livre difere de certo modo da sua forma salina correspondente, relativamente a determinadas propriedades físicas tais como solubilidade em solventes polares; no entanto, no contexto da invenção, os sais correspondem às suas formas básicas livres correspondentes.

Tal como explicado, os sais de adição básica farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I, são formados com metais ou aminas, tais como metais alcalinos e metais alcalino-terrosos, ou aminas orgânicas. Metais preferidos são sódio, potássio, magnésio e cálcio. Aminas orgânicas preferidas são N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina e procaína.

Os sais de adição básica dos compostos ácidos de acordo com a invenção são preparados, colocando em contacto a forma ácida livre com uma quantidade suficiente da base desejada, formando assim o sal de forma convencional. O ácido livre pode ser regenerado de forma convencional através do contacto da forma salina com um ácido, e isolamento do ácido livre. As formas de ácido livres diferem de certo modo das suas formas salinas correspondentes, relativamente a determinadas propriedades físicas tais como solubilidade em solventes polares; no entanto, no contexto da invenção, os sais correspondem às suas formas ácidas livres correspondentes.

Caso um composto de acordo com a invenção contenha mais do que um grupo capaz de formar este tipo de sais

farmaceuticamente aceitáveis, a invenção compreende também sais múltiplos. Formas de sais múltiplos típicos incluem, por exemplo, bitartarato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, dissódio e trihidrocloreto, o que não deve constituir qualquer limitação.

Em relação ao que foi anteriormente mencionado, no contexto da presente invenção, a expressão "sal farmaceuticamente aceitável" deve significar um agente ativo que contém um composto de fórmula I na forma de um dos seus sais, em especial, quando esta forma salina do agente ativo apresenta propriedades farmacocinéticas melhoradas, em comparação com a forma livre do agente ativo, ou com qualquer outra forma do agente ativo que tenha sido utilizada anteriormente. A forma salina do agente ativo farmaceuticamente aceitável também pode conferir uma característica farmacocinética desejada ao agente ativo, característica essa que ele não possuía, e pode inclusivamente influenciar de forma positiva a farmacocinética deste agente ativo em relação à sua eficácia terapêutica no organismo.

Objetivo da invenção são ainda medicamentos contendo pelo menos um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e/ou os seus derivados, solvatos e estereoisômeros farmaceuticamente utilizáveis, incluindo as suas misturas em todas as proporções, assim como eventualmente suportes e/ou adjuvantes.

As formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem contendo uma quantidade predeterminada de agente ativo por unidade de dosagem. Uma unidade destas pode conter, por exemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferencialmente de 1 mg a 700 mg, mais preferencialmente de 5 mg a 100 mg de um composto de acordo com a invenção,

dependendo do estado da doença a ser tratada, da via de administração e da idade, peso e estado do doente; ou as formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que contêm uma quantidade predeterminada de agente ativo por unidade de dosagem. Formulações de unidades de dosagem preferidas são aquelas que contêm uma dose diária ou uma dose parcial, tal como anteriormente referido, ou uma fração correspondente desta. Adicionalmente, estas formulações farmacêuticas podem ser preparadas por intermédio de um método em geral conhecido no campo da tecnologia farmacêutica.

As formulações farmacêuticas podem ser preparadas de forma a serem administradas através de uma qualquer via preferida, por exemplo, pelas vias oral (incluindo bucal e sublingual), retal, nasal, tópica (incluindo bucal, sublingual ou transdérmica), vaginal ou parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa ou intradérmica). Estas formulações podem ser preparadas por intermédio de todos os métodos conhecidos no campo da tecnologia farmacêutica, em que o agente ativo é posto em contacto com o ou os suportes e o ou os adjuvantes.

As formulações farmacêuticas apropriadas para administração oral podem ser administradas como unidades separadas, por exemplo, cápsulas ou comprimidos; pós ou granulados; soluções ou suspensões em meio aquoso ou não aquoso; espumas ou mousses comestíveis; ou emulsões líquidas óleo em água ou emulsões líquidas água em óleo.

Assim, por exemplo no caso da administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de agente ativo pode ser combinado com um suporte inerte oral, não tóxico e farmacêuticamente aceitável, como por exemplo, etanol, glicerina, água, entre outros. No caso dos pós, estes podem

ser preparados, combinando o composto triturado com um tamanho adequado, com um suporte farmacêutico como por exemplo, um hidrato de carbono comestível, como por exemplo, amido ou manitol, triturado da mesma forma. Podem estar também presentes aromatizantes, conservantes, agentes de dispersão e corantes.

No caso das cápsulas, estas são preparadas com uma mistura de um pó preparada como anteriormente descrito, com a qual se enchem moldes de gelatina. Podem ser adicionados à mistura de pó agentes lubrificantes, como por exemplo sílica, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietilenoglicol altamente dispersos, na forma sólida, antes do enchimento dos moldes de gelatina. Pode igualmente ser adicionado um agente desintegrante ou um agente solubilizante, por exemplo, agar agar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio, para melhorar a disponibilidade do medicamento após a toma das cápsulas.

Além disso, e caso desejado ou necessário, podem também ser adicionados à mistura agentes aglomerantes, lubrificantes e desintegrantes, assim como corantes. Aglomerantes apropriados incluem amido, gelatina, açúcar natural, como por exemplo, glicose, beta-lactose, adoçante de milho, gomas naturais e sintéticas, como por exemplo, acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietilenoglicol, ceras, entre outros. Os lubrificantes utilizados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, entre outros. Os agentes desintegrantes incluem, sem constituir uma limitação, amido, metilcelulose, agar, bentonite, goma xantana, entre outros. Os comprimidos são formulados, preparando uma mistura de pó que é depois granulada ou prensada a seco, adicionando um lubrificante e um agente

desintegrante, e procedendo à prensagem da mistura para formar comprimidos. Uma mistura de pó é preparada, misturando o composto triturado num tamanho adequado com um diluente ou com uma base, tal como anteriormente descrito, e eventualmente com um aglomerante, como por exemplo, carboximetilcelulose, um alginato, gelatina ou polivinilpirrolidona, um desacelerador de reação, como por exemplo, parafina, um acelerador de reação como por exemplo, um sal quaternário e/ou um agente de absorção, como por exemplo bentonite, caulino ou fosfato de dicálcio. A mistura de pó pode ser granulada, reticulando a mesma com um aglomerante, como por exemplo, xarope, pasta de amido, acácia ou soluções de materiais celulósicos ou poliméricos, o que é depois prensado através da passagem por um crivo. Como alternativa à granulação, a mistura de pó pode ser colocada numa máquina de fazer comprimidos, de onde resultam grumos heterogéneos relativamente à forma, que são depois divididos em granulados. Os grânulos podem ser lubrificados através da adição de ácido estearínico, um sal estearínico, talco ou óleo mineral, para evitar que se colem aos moldes dos comprimidos. A mistura lubrificada é depois prensada em comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção também podem ser combinados com um suporte inerte de fluxo livre e depois podem ser prensados em comprimidos diretamente, sem realização dos passos de granulação ou prensagem a seco. Pode também estar presente uma camada de revestimento opaco ou transparente, composta por uma selagem de goma laca, uma camada de açúcar ou material polimérico, e um revestimento brilhante à base de cera. Podem ser adicionados a estes revestimentos corantes, para ser possível distinguir entre diferentes unidades de dosagem.

Líquidos orais, como por exemplo, soluções, xaropes e elixires, podem ser preparados na forma de unidades de

dosagem, de forma que uma dada porção contém uma quantidade predeterminada de composto. Os xaropes podem ser preparados, dissolvendo o composto numa solução aquosa com sabor adequado, ao passo que os elixires são preparados com a utilização de um veículo alcoólico não tóxico. As suspensões podem ser formuladas através da dispersão do composto com um veículo não tóxico. Podem também ser eventualmente adicionados agentes de solubilização e emulsionantes, como por exemplo, isoestearilálcoois etoxilados e éter de polioxietilenosorbitol, conservantes, aditivos de sabor, como por exemplo, óleo de menta ou adoçantes naturais ou sacarina ou outros adoçantes artificiais, entre outros.

As formulações de unidades de dosagem para a administração oral podem também ser incorporadas em microcápsulas. A formulação também pode ser preparada de tal modo que a libertação seja retardada ou prolongada, como por exemplo, através de revestimento ou impregnação de material de partículas em polímeros, cera, entre outros.

Os compostos da fórmula I, assim como sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos, também podem ser administrados na forma de sistemas de lipossomas, como por exemplo, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados por diferentes fosfolípidos, como por exemplo, colestерina, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Os compostos da fórmula I, assim como sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais dos mesmos, também podem ser administrados utilizando anticorpos monoclonais como transportadores individuais, que são acoplados à molécula de composto. Os compostos também podem ser

acoplados a polímeros solúveis que funcionam como transportador de medicamento e que são dirigidos a um alvo específico. Estes polímeros podem compreender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxipropilmetacrilamidafenol, poli-hidroxietilaspirtamida-fenol ou polietilenóxido-polilisina, substituídos com radicais de palmitoilo. Adicionalmente, os compostos podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis, os quais são adequados para uma libertação controlada de um medicamento, por exemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido poli-hidroxibutírico, poliortoéster, poliacetatos, polidi-hidroxipirano, policianoacrilato e copolímeros em bloco de hidrogéis quaternizáveis ou anfipáticos.

As formulações terapêuticas adequadas para administração transdérmica podem ser aplicadas como emplastos independentes, para o contacto direto e prolongado com a epiderme do recipiente. Assim, o agente ativo pode ser libertado por iontoforese, tal como é descrito em *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Os compostos farmacêuticos adequados para administração tópica podem ser formulados na forma de pomadas, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, sprays, aerossóis ou óleos.

Para o tratamento dos olhos ou de outros tecidos externos, por exemplo, a boca e a pele, as formulações são administradas preferencialmente na forma de pomadas ou cremes tópicos. Nas formulações que se destinam a pomadas, o agente ativo pode ser utilizado com uma base de creme parafínica ou miscível com água. Como alternativa, o agente ativo pode ser formulado num creme com uma base de creme óleo em água ou uma base água em óleo.

As formulações farmacêuticas que são adequadas para aplicação tópica nos olhos incluem gotas para os olhos, em que o agente ativo é dissolvido ou ressuspenso num veículo apropriado, em especial uma solução aquosa.

As formulações farmacêuticas adequadas para aplicação tópica na boca incluem comprimidos para chupar, pastilhas e elixires bocais.

As formulações farmacêuticas adequadas para aplicação retal podem ser administradas na forma de supositórios ou enemas.

As formulações farmacêuticas adequadas para aplicação nasal, nas quais o veículo é um sólido, contêm um pó grosseiro com um tamanho de partículas, por exemplo, na gama de 20-500 micrómetros, e são aplicadas de forma equivalente ao tabaco de inalar, ou seja, através de inalação rápida pelas vias nasais a partir de um recipiente selado mantido perto no nariz, e contendo o pó. As formulações apropriadas para administração como spray nasal ou como gotas para o nariz com um líquido como veículo compreendem soluções de agente ativo em água ou óleo.

As formulações farmacêuticas apropriadas para aplicação por inalação compreendem poeiras e névoas de partículas finas, as quais podem ser geradas de diversas formas, a partir de doseadores pressurizados com aerossóis, nebulizadores ou insufladores.

As formulações farmacêuticas adequadas para aplicação vaginal podem ser administradas na forma de pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou sprays.

As formulações farmacêuticas adequadas para administração parentérica incluem soluções aquosas e não aquosas de injeção, as quais contêm antioxidantes, tampões, agentes bacteriostáticos e solutos, através dos quais a formulação se torna isotônica com o sangue do indivíduo que recebe o tratamento; assim como suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem conter agentes de suspensão e espessantes. As formulações podem ser aplicadas em doses individuais ou em doses múltiplas, por exemplo, em ampolas e frascos selados, e armazenadas congeladas a seco (liofilizadas), de forma que a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeção, só é necessária imediatamente antes da utilização. As soluções e suspensões para injeção de acordo com a receita, podem ser preparadas a partir de pós, granulados e comprimidos estéreis.

Entende-se que as formulações, para além dos componentes anteriormente especialmente mencionados, também podem conter outros agentes convencionais conhecidos do campo técnico, no que diz respeito ao tipo particular de formulação; assim, por exemplo, as formulações adequadas para administração oral podem conter aromatizantes.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I depende de uma série de fatores incluindo, por exemplo, a idade e peso do animal, o estado exato da doença que necessita de tratamento, assim como a gravidade da mesma, da natureza da formulação e da via de administração, e é estabelecida, em última análise, pelo médico ou veterinário. No entanto, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção para o tratamento de crescimento neoplásico, por exemplo, carcinoma do cólon ou da mama, é em geral de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal do recipiente (mamífero) por dia; de forma especialmente típica na ordem de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por dia.

Assim, para um mamífero adulto com um peso de 70 kg, a quantidade real por dia corresponde a um valor entre 70 e 700 mg, sendo que esta dose pode ser uma dose individual por dia ou, o que é mais normal, uma série de doses parciais (como por exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) por dia, de forma 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 per se, como parte da quantidade eficaz do composto de acordo com a invenção. Pode ser assumido que são apropriadas dosagens semelhantes para o tratamento das outras doenças anteriormente referidas.

Objetivo da invenção são também medicamentos contendo pelo menos um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e/ou os seus sais, tautómeros e estereoisómeros farmacologicamente utilizáveis, incluindo as suas misturas em todas as proporções, e pelo menos um outro medicamento.

É também objetivo da invenção um conjunto (kit), constituído por embalagens separadas de

- (a) uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e/ou dos seus sais, tautómeros e estereoisómeros farmacologicamente utilizáveis, incluindo as suas misturas em todas as proporções, e
- (b) uma quantidade eficaz de um outro medicamento.

O kit contém recipientes apropriados, tais como caixas, frascos, sacos ou ampolas individuais. O kit pode conter, por exemplo, ampolas separadas, estando presente em cada uma, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I e/ou os seus sais, tautómeros e estereoisómeros farmacologicamente utilizáveis, incluindo as suas misturas em todas as proporções, e uma quantidade eficaz de um

medicamento adicional se encontra dissolvido ou na forma liofilizada.

UTILIZAÇÃO

Os presentes compostos são adequados como agentes farmacologicamente ativos para mamíferos, em especial para o homem, para o tratamento de doenças relacionadas com tirosina cinases. Estas doenças incluem a proliferação de células tumorais, a formação vascular patológica (ou angiogénese) a qual sustém o crescimento de tumores sólidos, a neovascularização ocular (retinopatia diabética, degeneração da mácula relacionada com a idade e afins), assim como inflamação (psoríase, artrite reumatóide e afins).

A presente invenção compreende a utilização dos compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e/ou os seus sais e solvatos farmacologicamente utilizáveis para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de cancro. O tratamento é preferencialmente adequado para os carcinomas do grupo dos cancros cerebrais, carcinoma urogenital, carcinoma do sistema linfático, carcinoma do estômago, carcinoma da laringe e carcinoma do pulmão. Um outro grupo de tipos de cancro preferidos é constituído pelas leucemias monocíticas, adenocarcinoma do pulmão, carcinoma do pulmão de células pequenas, cancro do pâncreas, glioblastoma e carcinoma da mama. Igualmente incluída está a utilização dos compostos de acordo com a invenção, de acordo com a reivindicação 1, e/ou os seus sais e solvatos fisiologicamente utilizáveis para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença, na qual a angiogénese desempenha um papel. Uma doença deste tipo, na qual a angiogénese desempenha um papel, é uma doença dos olhos, como a vascularização da

retina, retinopatia diabética, degeneração da mácula relacionada com a idade e afins.

A utilização de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, e/ou os seus sais e solvatos fisiologicamente utilizáveis, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias, também está incluída no âmbito da presente invenção. Doenças inflamatórias deste tipo incluem, por exemplo, artrite reumatóide, psoríase, dermatite de contacto, reação de hipersensibilidade de tipo tardio, e afins.

Igualmente incluída está a utilização de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, e/ou dos seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença relacionada com tirosina cinases ou uma condição relacionada com tirosina cinases num mamífero, em que é administrado, a um mamífero doente em necessidade de um tratamento deste tipo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção. A quantidade terapêutica depende da doença em particular, e pode ser facilmente determinada pelo perito na especialidade.

A presente invenção compreende também a utilização de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, e/ou os seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de vascularização da retina.

Métodos para o tratamento ou prevenção de doenças dos olhos, tais como retinopatia diabética e degeneração da mácula relacionada com a idade, são também uma componente da invenção. A utilização para o tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias, dermatite de contacto e reação de hipersensibilidade de tipo tardio, assim como o tratamento ou prevenção de patologias ósseas do grupo dos

osteossarcomas, osteoartrite e raquitismo também se encontra dentro do âmbito da invenção.

A expressão "doenças ou condições relacionadas com tirosina cinases" refere-se a estados patológicos que dependem da atividade de uma ou mais tirosina cinases. As tirosina cinases estão diretamente ou indiretamente envolvidas nas vias de transdução de sinal de diferentes atividades celulares, entre as quais se pode mencionar proliferação, adesão e migração, assim como diferenciação. As doenças que estão associadas a atividade de tirosina cinases incluem proliferação de células tumorais, formação patológica de vasos sanguíneos que permite o crescimento de tumores sólidos, neovascularização nos olhos (retinopatia diabética, degeneração da mácula relacionada com a idade e afins), assim como inflamação (psoríase, artrite reumatóide e afins).

Os compostos de fórmula I podem ser administrados a doentes para o tratamento de cancro, em especial de tumores de crescimento rápido.

Objetivo da invenção é assim a utilização de compostos de fórmula I de acordo com a invenção, assim como dos seus sais, tautómeros e estereoisómeros farmacologicamente utilizáveis, incluindo as 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 de cinases desempenha um papel.

Aqui é preferida a cinase Met.

É preferida a utilização de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, assim como dos seus sais, tautómeros e estereoisómeros farmacologicamente utilizáveis,

incluindo as suas misturas em todas as proporções, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, as quais são influenciadas pela inibição das tirosina cinases pelos compostos de acordo com a reivindicação 1.

Especialmente preferida é a utilização para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, as quais são influenciadas pela inibição da cinase Met através dos compostos de acordo com a reivindicação 1. Especialmente preferida é a utilização para o tratamento de uma doença, em que a doença é um tumor sólido.

O tumor sólido é preferencialmente selecionado a partir do grupo dos tumores do pulmão, carcinoma de células escamosas, da bexiga, do estômago, dos rins, da cabeça e pescoço, do esófago, do colo do útero, da tiróide, do intestino, do fígado, do cérebro, da próstata, do trato urogenital, do sistema linfático, do estômago e/ou da laringe.

O tumor sólido é, ainda, preferencialmente selecionado a partir do grupo dos adenocarcinomas do pulmão, carcinoma do pulmão de células pequenas, cancro do pâncreas, glioblastoma, carcinoma do cólon e carcinoma da mama.

Ainda preferida é a utilização para o tratamento de um tumor do sangue ou do sistema imune, preferencialmente para o tratamento de um tumor selecionado do grupo das leucemias mielóides agudas, leucemias mielóides crônicas, leucemias linfáticas agudas e/ou leucemias linfáticas crônicas.

Os compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 divulgados podem ser administrados em conjunto com outros agentes terapêuticos, incluindo agentes anticâncer. Tal como aqui utilizado, a expressão "agentes anticâncer" diz

respeito a todas as substâncias que são administradas a um doente com cancro, com o intuito de tratar o cancro.

O tratamento anticancro aqui definido pode ser utilizado como terapia individual, ou pode compreender cirurgia convencional, ou radioterapia, ou quimioterapia, em adição a um composto de acordo com a invenção. Uma quimioterapia deste tipo pode compreender uma ou várias das categorias seguintes de agentes antitumorais:

(i) agentes antiproliferativos / antineoplásicos / agentes que danificam o ADN e combinações dos mesmos, tal como utilizado em oncologia, tais como agentes de alquilação (por exemplo, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, azoto mostarda, melfalane, clorambucil, busulfane e nitrosourea); antimetabolitos (por exemplo, antifolatos, tais como fluorpirimidinas como 5-fluoruracilo e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosídeo, hidroxiureia e gencitabina); antibióticos antitumorais (por exemplo, antraciclinas, tais como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (como por exemplo, vinca-alkaloides, tais como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina, e taxoides, tais como taxol e taxoter); inibidores de topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas, tais como etoposídeo e teniposídeo, amsacrina, topotecano, irinotecano e camptotecina) e agentes de diferenciação celular (por exemplo, ácido all-trans-retinóico, ácido 13-cis-retinóico e fenretinide);

(ii) agentes citostáticos, tais como antiestrogénico (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), agentes que regulam negativamente o recetor de estrogénico (por exemplo, fulvestrant), agentes anti-andrógenos (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH

ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorrelina e buserelina), progesterona (por exemplo acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo, anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores de 5-alfa-redutase, tais como finasterida;

(iii) agentes que inibem a invasão de células tumorais (por exemplo, inibidores de metaloproteinases, tais como marimastato, e inibidores da função do recetor do ativador de plasminogénio tipo urocinase);

(iv) inibidores da função de fator de crescimento compreendem, por exemplo, anticorpos contra estes inibidores do fator de crescimento, anticorpos contra o recetor do fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbb2 trastuzumabe [Herceptin®] e o anticorpo anti-erbb1 cetuximabe [C225]), inibidores de farnesil-transferase, inibidores de tirosina cinases e de serina/treonina cinases, por exemplo inibidores da família de fatores de crescimento epidérmico (por exemplo, inibidores de tirosina cinases da família do EGFR, tais como N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina-4-amina (Gefitinibe, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina-4-amina (Erlotinibe, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI1033)), por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento derivado de plaquetas e por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento de hepatócitos;

(v) agentes antiangiogénicos, tais como os que inibem a ação do fator de crescimento endotelial vascular (por exemplo, os anticorpos contra o fator de crescimento de células endoteliais bevacizumabe [Avastin™], compostos tais como os que são divulgados nos pedidos internacionais de patente publicados WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354) e compostos que funcionam através de outros

mecanismos (por exemplo, linomida, inibidores da função da integrina $\alpha v\beta 3$ e angiostatina);

(vi) agentes que provocam danos vasculares, tais como combretastatina A4, e os compostos divulgados nos pedidos internacionais de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) terapias antisense, por exemplo as que são dirigidas contra os alvos anteriormente enumerados, tais como ISIS 2503 e antisense anti-Ras;

(viii) terapia genética, incluindo por exemplo, estratégias de substituição de genes alterados, como por exemplo p53 alterado ou BRCA1 ou BRCA2 alterados, estratégias de GDEPT (terapia gene-directed enzyme pro-drug), que utilizam citosina desaminase, timidina cinase ou uma enzima nitroreductase bacteriana, assim como estratégias para o aumento da tolerância do doente à quimioterapia ou à radioterapia, como por exemplo terapia genética multi-drug-resistance; e

(ix) estratégias de imunoterapia, incluindo por exemplo estratégias in vivo e ex vivo para o aumento da imunogenicidade das células tumorais do doente, como transfeção com citocinas, tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator de estimulação de colónias de granulócitos-macrófagos, utilização de estratégias que reduzem a anergia de células T, utilização de células imunes tranfetadas, como por exemplo, transfeção de células dendríticas com citocinas, utilização de linhas celulares tumorais tranfetadas com citocinas e estratégias com a utilização de anticorpos anti-idiotípicos.

Os medicamentos da Tabela 1 seguinte são preferencialmente, mas não exclusivamente, combinados com os compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1.

Tabela 1		
Agentes de alquilação	ciclofosfamida	lomustina
	bussulfane	procarbazina
	ifosfamida	altretamina
	melfalano	estramustina fosfato
	hexametilmelamina	mecloretamina
	tiotepa	estreptozocina
	clorambucil	temozolomida
	dacarbazina	semustina
	carmustina	
Agentes de platina	cisplatina	carboplatina
	oxaliplatina	ZD-0473 (AnorMED)
	spiroplatina	laboplatina (Aetema)
	carboxiftalatoplatina	satraplatina (Johnson
	tetraplatina	Matthey)
	ormiplatina	BBR-3464 (Hoffmann-La-
	iproplatina	Roche)
		SM-11355 (Sumitomo)
Antimetabolitos	azacitidina	tomudex
	gemcitabina	trimetrexato
	capecitabina	desoxicoformicina
	5-fluoruracilo	fludarabina
	floxuridina	pentostatina
	2-clorodesoxiadenosina	raltitrexed
	6-mercaptopurina	hidroxiureia
	6-tioguanina	decitabina (SuperGen)
	citarabina	clofarabina
	2-fluordesoxicitidina	(Bioenvision)
	metotrexato	irofulveno (MGI Pharma)
	idatrexato	DMDC (Hoffmann-La
		Roche)
Inibidores de topoisomerase	amsacrina	rubitecan (SuperGen)
	epirrubicina	mesilato de exatecan
	etoposido	(Daiichi)
	teniposido ou	quinamed (ChemGenex)
	mitoxantrona	gimatecan (Sigma-Tau)
	irinotecan (CPT-11)	diflomotecan (Beaufour-

	7-etil-10-hidroxicamptotecina topotecan dexrazoxanet (Topo Target) pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	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) doxorubicina (adriamicina) deoxirrubicina valrubicina daunorrubicina (daunomicina) epirrubicina terarrubicina idarrubicina rubidazona plicamicina porfiomicina cianomorfolino-doxorrubicina mitoxantrona (Novantron)	amonafida azonafida antrapirazol oxantrazol lozoxantrona sulfato de bleomicina (Blenoxan) ácido de bleomicina bleomicina A bleomicina B mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	paclitaxel docetaxel colquicina vinblastina vincristina vinorelbina vindesina dolastatina 10 (NCI) rizoxina (Fujisawa) mivobulina (Warner-Lambert)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai)

		cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) epotilona B (Novartis) T900607 (Tularik) T138067 (Tularik) criptoficina 52 (Eli Lilly) vinflunina (Fabre) auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexin (Protarga)	combretastatina A4 (BMS) iso-homo-halicondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVBL (Prescient NeuroPharma) Azaepotilon B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Pró-droga (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 ADN		trabectedina (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions) timectacina (NewBiotics) edotreotida (Novartis)	mafosfamida (Baxter International) apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzilguanina (Paligent)
Inibidores de farnesil transferase		arglabina (NuOncology Labs) ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	tipifarnib (Johnson & Johnson) Perilil álcool (DOR BioPharma)
Inibidores de bombas		CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova)	trihidrocloreto de Zosuquidar (Eli Lilly)

	MS-209 (Schering AG)	dicitrato de biricodar (Vertex)
Inibidores de histona acetil transferase	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	pivaloiloiloximetilbutirato (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Inibidores de metaloproteinase	neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Inibidores de ribonucleosídeo redutase	marimastat (British Biotech) maltolato de gálio (Titan) triapina (Vion)	tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Antagonistas / agonistas de TNF-alfa	virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimid (Celgene)
Antagonistas do recetor de endotelina A	atrasentan (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas do recetor de ácido retinóico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitretinoína (Ligand)
Imunomoduladores	interferão oncofago (Antigenics) GMK (Progenics) vacina contra adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacina sincrovax (CTL Immuno) vacina contra melanoma (CTL Immuno)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) vacina contra cancro (Intercell) norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

	vacina contra P21-RAS (GemVax)	
Agentes hormonais e anti-hormonais	estrogénio estrogénio conjugado etinilestradiol clorotrianiseno idenestrol caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona fluoximesterona metiltestosterona dietilestilbestrol megestrol tamoxifeno toremofina dexametasona	prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolid goserelina leuporelina bicalutamida flutamida octreotida nilutamida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinâmicos	talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) gadolínio de motexafina (Pharmacyclics)	Pd-bacteriofeoforbide (Yeda) texafirina de lutécio (Pharmacyclics) hipericina
Inibidores de tirosina cinase	imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertinib (Pfizer) esqualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) fenoxodiol O trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) Rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex)

	vatalanibe (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes vários	SR-27897 (inibidor CCK-A, Sanofi-Synthelabo) tocladesina (agonista AMP cíclico, Ribapharm) alvocidib (inibidor CDK, Aventis) CV-247 (inibidor COX-2, Ivy Medical) P54 (inibidor COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista gal3, GlycoGenesis) G17DT - imunogénio (inibidor gastrina, Aphton) efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inibidor heparanase, Progen) tesmilifeno (antagonista histamina, YM BioSciences) histamina (agonista receptor histamina H2, Maxim) tiazofurina (inibidor IMPDH, Ribapharm) cilengitida	BCX-1777 (inibidor PNP, BioCryst) ranpirnase (estimulante ribonuclease, AlfaCell) galarubicina (inibidor síntese de ARN, Dong-A) tirapazamina (agente de redução, SRI International) N-acetilcisteína (agente de redução, Zambon) R-flurbiprofeno (inibidor NF-kappaB, Encore) 3CPA (inibidor NF-kappaB, Active Biotech) seocalcitol (agonista receptor vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista ADN, TransMolecular) eflornitina (inibidor ODC, ILEX Oncology) ácido minodróico (inibidor osteoclastos, Yamanouchi) indisulam (estimulante p53, Eisai) aplidin (inibidor PPT, PharmaMar) rituximab (anticorpo CD20, Genentech) gemtuzumab (anticorpo CD33, Wyeth Ayerst)

	(antagonista integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista IL-1, Sanofi Synthelabo) CCI-779 (inibidor cinase mTOR, Wyeth) exisulinde (inibidor PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inibidor PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inibidor GART, Pfizer) WX-UK1 (inibidor do ativador de plasminogénio, Wilex) PBI-1402 (estimulante PMN, ProMetic LifeSciences) bortezomib (inibidor proteossoma, Millenium) SRL-172 (estimulante células T, SR Pharma) TLK-286 (inibidor glutational-S-transferase, Telik) PT-100 (agonista fator de crescimento, Point Therapeutics) midostaurina (inibidor PKC, Novartis) briostatina-1 (estimulante PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor apoptose, Everlife) SDX-101 (promotor apoptose, Salmedix) ceftalonina (promotor apoptose, ChemGenex)	PG2 (fortalecedor hematopoiese, Pharmagenesis) Immunol™ (elixir oral de triclosano, Endo) triacetiluridina (pró-droga uridina, Wellstat) SN-4071 (agente sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (imunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor apoptose, Procyon) doranidazol (promotor apoptose, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) ácido trans-retinóico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor apoptose, MAXIA) apomina (promotor apoptose, ILEX Oncology) urocidina (promotor apoptose, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor apoptose, La Roche) brostalicina (promotor apoptose, Pharmacia)

Um tratamento combinado deste tipo pode ser obtido com dosagem simultânea, consecutiva ou separada dos componentes individuais do tratamento. Estes produtos de combinação utilizam os compostos de acordo com a invenção.

ENSAIOS

Os compostos de fórmula I descritos nos Exemplos foram avaliados nos ensaios a seguir descritos, observando-se que eles apresentam uma ação inibidora de cinases. Outros ensaios são conhecidos a partir da literatura, e podem ser facilmente realizados pelo perito na especialidade (ver, por exemplo, Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al. *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro*, 18:538-549).

Medição da atividade de cinase Met

De acordo com instruções do fabricante, a cinase Met (Met, ativa, Upstate, N° catálogo 14-526) é expressa num vetor de expressão de baculovírus, para o fim de produção de proteínas em células de insetos (Sf21; *S. frugiperda*) como proteína humana recombinada "N-terminal 6-His-tagged", e é subsequentemente purificada através de cromatografia de afinidade.

Para a medição da atividade de cinase, pode recorrer-se a diferentes sistemas de medição disponíveis. No método de Scintillation-proximity (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19), no método FlashPlate ou no teste de ligação a um filtro, é medida a fosforilação

radioativa de uma proteína ou péptido como substrato, com ATP marcado radioativamente (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP). Na presença de um composto inibitório, não é de todo detetado, ou é detetado um sinal radioativo reduzido. Adicionalmente, também podem ser utilizadas as tecnologias de Homogenous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET) e polarização de fluorescência (FP) como métodos de ensaio (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Outros métodos de ensaio ELISA não radioativos utilizam anticorpos específicos para proteínas fosforiladas (Phospho-AK). O anticorpo fosfo liga-se apenas a substratos fosforilados. Esta ligação é detetada através de quimioluminescência, usando um segundo anticorpo conjugado com peroxidase (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Método Flashplate (cinase Met):

Como placas de teste, podem usar-se placas de microtitulação de 96 poços Flashplate®, da marca Perkin Elmer (Nº. cat. SMP200). Os componentes da reação de cinase a seguir descritos são pipetados para esta placa de ensaio.

A cinase Met e o substrato poli Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) são incubados com ATP marcado com ^{33}P , na presença e na ausência da substância de teste, num volume total de 100 μL , à temperatura ambiente, durante 3 h. A reação é parada com 150 μL de uma solução 60 mM de EDTA. Após incubação por mais 30 minutos à temperatura ambiente, os sobrenadantes são removidos e os poços são lavados 3 vezes com 200 μL de uma solução 0,9% de NaCl. A medição da radioatividade ligada realiza-se por intermédio de um aparelho de cintilação (Topcount NXT, empresa Perkin-Elmer).

Como valor total, é utilizada a reação cinase na ausência de inibidor. Este deve corresponder a cerca de 6000-9000 cpm. Como valor zero, é utilizada estaurosporina numa concentração final de 0,1 mM. A determinação do valor de inibição (IC₅₀) realiza-se com a utilização do programa RS1_MTS().

Condições de reação de cinase por poço:

- 30 µL de tampão de ensaio
- 10 µL de substância a testar, em tampão de ensaio com 10% DMSO
- 10 µL de ATP (concentração final 1 µM frio, 0,35 µCi ³³P-ATP)
- 50 µL de mistura cinase Met/substrato em tampão de ensaio;
- (10 ng de enzima/poço, 50 ng de pAGLT/poço)

Soluções utilizadas:

- tampão de ensaio:
 - 50 mM HEPES
 - 3 mM cloreto de magnésio
 - 3 µM ortovanadato de sódio
 - 3 mM cloreto de manganésio (II)
 - 1 mM ditiotreitól (DTT)
 - pH=7,5 (ajustado com hidróxido de sódio)
- solução de paragem:
 - 60 mM titriplex III (EDTA)
- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;
- cinase Met: Upstate, N°. cat. 14-526, stock 1 µg/10µL; atividade específica 954 U/mg;
- Poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1, Sigma, N°. cat. P1152.

Testes in vivo (Fig. 1/1)

Procedimento Experimental: ratos Balb/C fêmea (empresa: Charles River Wiga) foram fornecidos com 5 semanas de idade. Foram depois aclimatizados às nossas condições de manutenção durante 7 dias. A seguir, cada rato foi injetado subcutaneamente na zona da anca com 4 milhões de células TPR-Met / NIH3T3 em 100 μ L de PBS (sem Ca^{++} e Mg^{++}). 5 dias depois, os animais foram divididos ao acaso em 3 grupos, de forma que cada grupo de 9 ratos tinha um volume médio de tumor de 110 μ L (intervalo: 55 - 165). Ao grupo controle foram administrados 100 μ L de veículo (0,25% metilcelulose / 100 mM de tampão acetato, pH 5,5), ao grupo de tratamento, foram administrados 200 mg/kg de "A56" ou "A91", dissolvido em veículo (volume igualmente de 100 μ L por animal), por sonda esofágica, uma vez por dia. Após 9 dias, os controles tinham um volume médio de 1530 μ L e a experiência foi terminada.

Medição do volume dos tumores: o comprimento (L) e a largura (B) foram medidos com um paquímetro, e o volume dos tumores foi calculado pela fórmula $L \times B \times B / 2$.

Condições de manutenção dos animais: grupos de 4 ou 5 animais por gaiola. Alimentação com ração comercial para ratos (empresa Sniff).

Os compostos "A18" e "A22" apresentam uma ação antitumoral convincente.

Em todo o documento, todas as temperaturas são dadas em °C. Nos Exemplos seguintes, "processamento habitual" significa: adiciona-se, se necessário, água; ajusta-se, se necessário e dependendo da constituição do produto final, o pH para

valores entre 2 e 10; extrai-se com acetato de etilo ou diclorometano; separa-se, seca-se a fase orgânica em sulfato de sódio, evapora-se e purifica-se por cromatografia em sílica gel e/ou através de cristalização. Valores de R_f na sílica gel; fase móvel: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espetrometria de massa (MS):

EI (ionização por impacto de eletrões) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

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

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(M+H)^+$.

Espetrometria de massa (MS):

EI (ionização por impacto de eletrões) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

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

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(M+H)^+$.

F. = ponto de fusão

Métodos de HPLC:

Análises por HPLC/MS

Decorrem numa coluna de 3 μ Silica-Rod, com um gradiente de 20 a 100% de água / acetonitrilo / 0,01% ácido trifluoracético em 210 segundos, a um caudal de 2,2 mL/min e deteção a 220 nm.

Análises de HPLC (Método A)

Coluna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Caudal: 2 mL/min

Solvente A: H_2O + 0,1% ácido trifluoracético

Solvente B: acetonitrilo + 0,1% ácido trifluoracético

Gradiente: 5 min

0-4 min: 99:1 -> 1:99

4-5 min: 1:99 - 1:99

Análises de HPLC (Método B)

Coluna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Caudal: 2 mL/min

99:01 - 0:100 água + 0,1% (vol.) TFA : acetonitrilo + 0,1% (vol.) TFA

0,0 a 0,2 min: 99:01

0,2 a 3,8 min: 99:01 -> 0:100

3,8 a 4,2 min: 0:100

Comprimento de onda: 220 nm

Análises de HPLC (Método C)

Coluna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Taxa de fluxo: 2 mL/min

99:01 - 0:100 água + 0,01% (vol.) ácido fórmico:
acetonitrilo + 0,01% (vol.) ácido fórmico

0,0 a 0,2 min: 99:01

0,2 a 3,8 min: 99:01 -> 0:100

3,8 a 4,2 min: 0:100

Comprimento de onda: 220 nm

Análises de HPLC (Método D)

Coluna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Taxa de fluxo: 2 mL/min

99:01 - 0:100 água + 0,05% (vol.) ácido fórmico:
acetonitrilo + 0,04% (vol.) ácido fórmico

0,0 a 0,2 min: 99:01

0,2 a 3,8 min: 99:01 -> 0:100

3,8 a 4,2 min: 0:100

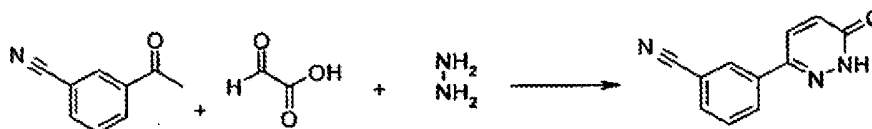
Comprimento de onda: 220 nm

Tempo de retenção Rt. em minutos [min].

Exemplos para a preparação dos compostos de partida de piridazinona

As piridazinonas são preparadas, em geral, de acordo com o método descrito por W. H. Coates, A. McKillop, *Synthesis*, 1993, pág. 334.

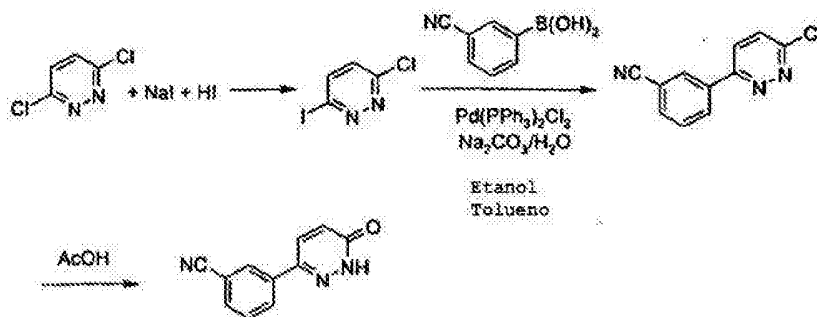
Um exemplo é a síntese de 3-(6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo:



Numa solução de 1278 g (8,80 mol) de 3-acetilbenzonitrilo em 1,5 L de ácido acético são colocados, em porções, 927 g (10,6 mol) de mono-hidrato de ácido glioxílico. A solução resultante é aquecida a 95 °C durante 18 horas. Deixa-se arrefecer para 30 °C e adiciona-se, consecutivamente, 7 L de água e 899 mL (18,5 mol) de hidróxido de hidrazínio. A mistura de reação é agitada a 95 °C durante 4 horas. Deixa-se depois arrefecer para 60 °C, aspira-se o precipitado formado e lava-se o mesmo com 5 L de água e 2 L de acetona. O resíduo é misturado com 5 L de acetona, aquecido até atingir o ponto de ebulição e aspirado quente. O resíduo é misturado com 5 L de ácido acético e aquecido para 90 °C, durante 2 horas e em agitação. Deixa-se arrefecer para a temperatura ambiente, aspira-se e lava-se com acetona. O resíduo é novamente aquecido a 90 °C com 5 L de ácido

acético, arrefecido à temperatura ambiente, aspirado e lavado com acetona. O resíduo é seco em vácuo: 3-(6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, na forma de cristais de cor beije; ESI 198.

Algumas piridazinonas podem ser preparadas com base no método de A. J. Goodman et al., Tetrahedron 55 (1999), 15067-15070. Em exemplo é a síntese alternativa de 3-(6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo:



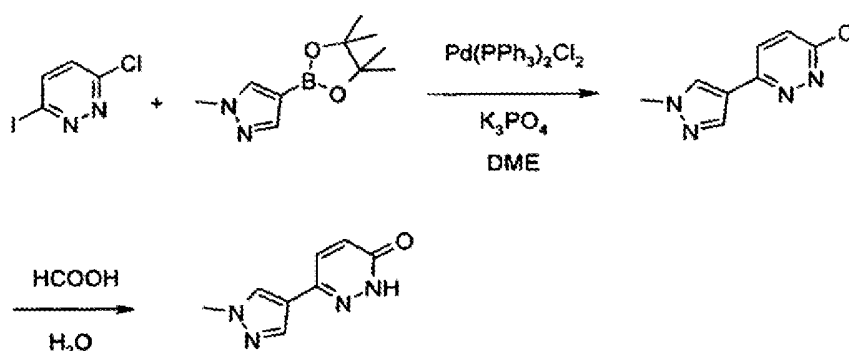
A uma mistura de 5 L de água e 11,3 L de ácido iodídrico aquoso a 57% (75,2 mol) são adicionados, à temperatura ambiente e em porções, 2,70 kg (18,0 mol) de iodeto de sódio. A seguir, são adicionados à solução a 20 °C, e em porções, 2,00 kg (13,4 mol) de 3,6-dicloropiridazina. A mistura de reação é agitada a 20 °C durante 18 horas. A mistura de reação é completada com 10 L de tert.-butilmetiléter e 4 L de água. A fase orgânica é separada, lavada com água e solução de sulfito de sódio aquoso. A fase orgânica é concentrada, misturada com heptano e os sólidos resultantes são aspirados e lavados com heptano. O resíduo é seco em vácuo: 3-cloro-6-iodo-piridazina na forma de cristais incolores em forma de folhas; ESI 241.

Uma solução de 240 mg (1,00 mmol) de 3-cloro-6-iodo-piridazina em 1 mL de tolueno, mantida em azoto, é misturada com uma solução de 212 mg (2,0 mmol) de carbonato

de sódio em 1 mL de água, e a mistura é aquecida a 80 °C. Aqui são adicionados, gota a gota, 7,0 mg (0,010 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio (II), e a seguir uma solução de 147 mg (1,00 mmol) de ácido 3-ciano-benzenoborônico. A mistura de reação é agitada durante 18 horas a 80 °C. A mistura de reação é arrefecida para a temperatura ambiente, completada com água, aspirada e lavada com água. O resíduo é seco em vácuo: 3-(6-cloropiridazin-3-il)-benzonitrilo, na forma de cristais incolores; ESI 216.

Uma suspensão de 85 mg (0,396 mol) de 3-(6-cloropiridazin-3-il)-benzonitrilo em 0,5 mL de ácido acético, é aquecida para 80 °C e agitada a esta temperatura durante 24 horas. A mistura de reação é arrefecida para a temperatura ambiente, completada com água e aspirada. O resíduo é lavado com água e seco em vácuo: 3-(6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo na forma de cristais incolores.

Algumas piridazinonas foram preparadas de acordo com o seguinte método. Um exemplo é a síntese de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona:

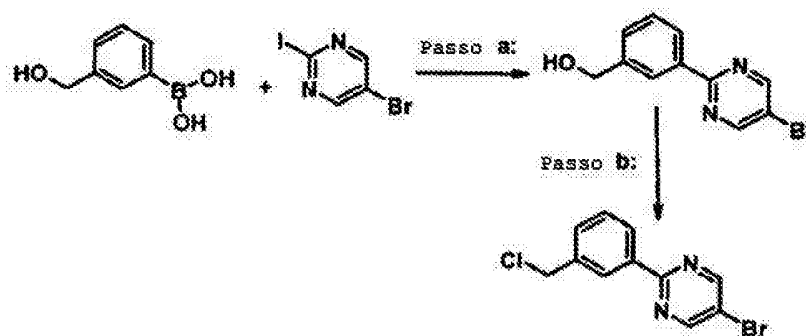


Uma solução de 815 g (3,39 mol) de 3-cloro-6-iodo-piridazina em 3,8 L de 1,2-dimetoxietano, é misturada com 705 g (3,39 mol) de pinacoléster de ácido 1-metil-1H-

pirazol-4-borónico e 1,44 kg de tri-hidrato de fosfato de tripotássio. A suspensão resultante é aquecida para 85 °C em nitrogénio e sob agitação, e são adicionados 59,5 g (85 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II). A mistura de reação é agitada a 80 °C. Deixa-se arrefecer para a temperatura ambiente e adiciona-se 9 L de água. O precipitado resultante é aspirado, lavado com água, e seco em vácuo: 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazina na forma de cristais castanhos; ESI 195.

Uma suspensão de 615 g (2,90 mol) de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazina, numa mistura de 1,86 L de ácido fórmico e 2,61 L de água, é aquecida em agitação para 80 °C, e agitada durante 28 horas a esta temperatura. A mistura de reação é arrefecida para a temperatura ambiente, misturada com um pouco de carvão activado e aspirada. O filtrado é misturado com hidróxido de sódio aquoso a 40% em arrefecimento com gelo, e o pH é acertado para 7; deixa-se a 6 °C durante 16 horas. O precipitado resultante é aspirado, lavado com água e seco em vácuo: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona na forma de cristais incolores; ESI 177.

Preparação de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina:



Passo a:

Uma solução de 6,11 g (21,5 mmol) de 5-bromo-2-iodopirimidina, 3,19 g (25,7 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-benzenoborónico e 9,11 g (42,9 mmol) de tri-hidrato de fosfato de tripotássio em 120 mL de dioxano e 14 mL de água, mantida em atmosfera de azoto, é misturada com 750 mg (0,65 mmol) de tetrakis (trifenolfosfina)-paládio, e a mistura é agitada a 90 °C durante 18 horas. A mistura de reação é arrefecida para a temperatura ambiente, misturada com tert.-butilmetiléter e água, e filtrada em terra de diatomáceas. A fase orgânica do filtrado é separada, seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel com diclorometano / metanol como fase móvel:

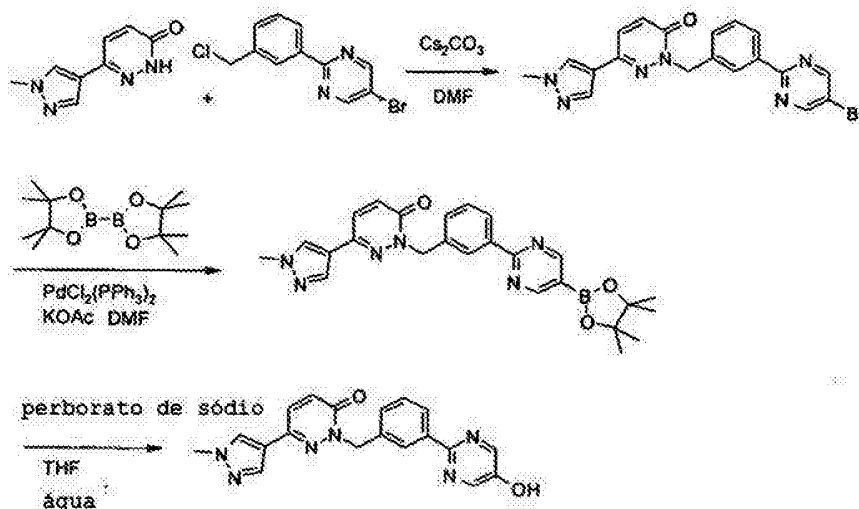
Produto: 2,49 g; F. 114-117 °C, ESI: 265, 267 (M+H), HPLC: Rt. = 2,51 min (método B).

Passo b:

80 g (302 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol são suspensos em 300 mL de diclorometano, e misturados lentamente e com arrefecimento, com 33 mL (453 mmol) de cloreto de tionilo. A mistura de reação é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. O solvente é destilado, evaporado 3 vezes juntamente com tolueno e agitado com dietiléter:

cristais amarelo claro, F. 146-148°, HPLC: Rt. = 3,15 min (método B).

Preparação de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona



Uma suspensão de 7,68 g (43,6 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona em 90 mL de DMF, é misturada com 12,4 g (43,6 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina e 14,2 g (43,6 mmol) de carbonato de cézio, e agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reação é colocada em 400 mL de água. O precipitado formado é aspirado, lavado com água e seco em vácuo; 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona na forma de cristais castanho amarelado; F. 184 °C, ESI 423, 425.

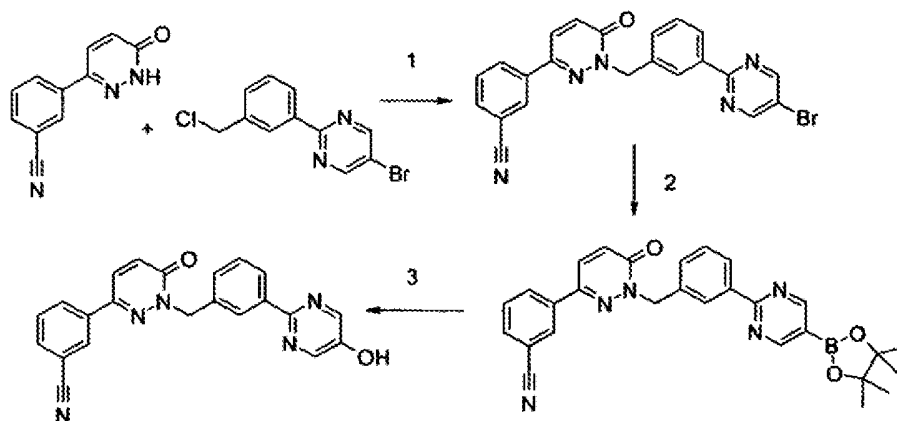
Uma suspensão de 14,0 g (33,0 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona em 65 mL de DMF, é misturada com 10,9 g (42,9 g) de bis(pinacolato)diboro e 9,72 g (99,0 mmol) de acetato de potássio, e aquecida para 70 °C em azoto. Após 15 minutos em agitação a esta temperatura, são adicionados 695 mg (0,99 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio (II), e a mistura de reação é agitada a 70 °C durante 18 horas em atmosfera de azoto. Deixa-se a mistura de reação arrefecer para a temperatura ambiente, adiciona-se água e diclorometano, filtra-se em terra de diatomáceas, e separa-se a fase orgânica. A fase orgânica é seca em

sulfato de sódio, evaporada e o resíduo é recristalizado a partir de 2-propanol: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona na forma de cristais cinzentos; F. 204 °C;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 1,34 (s, 12H), 3,87 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,45 (bs, 1H), 9,01 (s, 2H).

A uma suspensão de 13,4 g (28,4 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-benzil}-2H-piridazin-3-ona em 55 mL de THF e 55 mL de água, são adicionados, em porções e sob arrefecimento com gelo, 8,50 g (85,1 mmol) de perborato de sódio, e agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação é filtrada em terra de diatomáceas. O filtrado é concentrado em vácuo para cerca de metade do seu volume inicial e o pH é acertado para 1 com adição de ácido clorídrico 2 N. O precipitado formado é aspirado, lavado com água e seco em vácuo: 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona na forma de cristais beije claro; F. 239 °C; ESI 361.

Preparação de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo:



Passo 1:

Num balão de 1000 mL, em atmosfera inerte, 61,13 g de 3-cianofenilpiridazinona (0,31 mol) e 87,9 g de 5-bromo-2-(3-clorometilfenil)-pirimidina (0,31 mol) são dissolvidos em 610 mL de DMF, e em seguida misturados com 111,11 g de carbonato de céσιο (0,34 mol). A mistura de reação é agitada durante 72 horas a 40 °C. Para o processamento, a mistura é diluída com 600 mL de água, sob agitação; o precipitado formado é lavado com muita água e pouco metanol, e submetida a cromatografia em 1 kg de terra de diatomáceas. As frações de produto são purificadas, concentradas num evaporador rotativo até secarem, e o produto é tornado numa pasta com um pouco de metanol, aspirado e seco em vácuo a 70 °C; F. 178-9 °C.

Passo 2:

Num balão de 3 tubuladuras de 500 mL, em atmosfera de N₂, 35,57 g de 3-{1-[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-benzil]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo (0,08 mol), 26,43 g de bis(pinacolato)diborato (0,104 mol) e 23,75 g de acetato de potássio (0,240 mol), foram suspensos em 165 mL de DMF absoluto; a mistura foi aquecida, em agitação, para 70 °C, e em seguida foram adicionados 1,686 g (PPh₃)₂PdCl₂ (2,4 mmol), e o produto da reação foi agitado durante 6

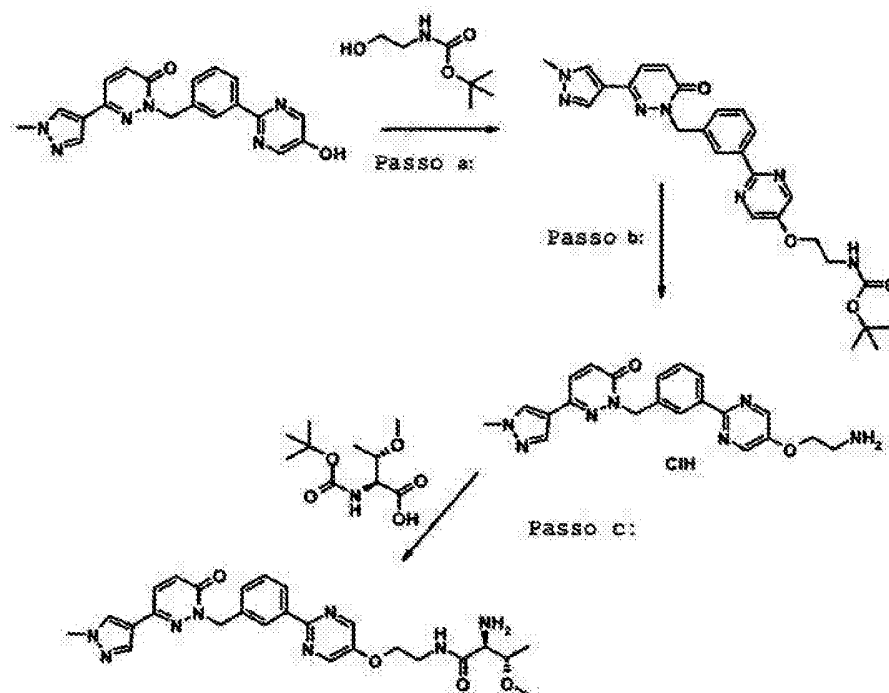
horas a 70 °C, formando-se uma solução castanho escuro. Para o processamento, a mistura de reação foi diluída com 600 mL de água, sob agitação e à temperatura ambiente; o precipitado formado é aspirado. O precipitado formado é colocado em 500 mL de diclorometano, agitado 2x com 200 mL de água, seco em sulfato de sódio, e concentrado até se formar um resíduo. O resíduo é tornado numa pasta com 200 mL de acetona, aspirado e lavado com um pouco de acetona, F. 203-5 °C.

Passo 3:

Num balão de 1000 mL, 50,46 g de 3-(6-oxo-1{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-benzil}-1,6-di-hidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (102,7 mmol), e 33,81 g de tetrahidrato de perborato de sódio (339 mmol) são misturados numa mistura de 220 mL de THF e 220 mL de água; a mistura é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, formando-se um precipitado claro. A mistura de reação é diluída com 800 mL de diclorometano, agitada com 500 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amoníaco, seca em sulfato de sódio e concentrada até secar num evaporador rotativo. O resíduo é tornado em pasta com metanol, aspirado e lavado com dietiléter, F. 245-8 °C.

Exemplos

Preparação de (2S,3S)-2-amino-3-metoxi-N-[2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-butiramida ("A1")



Passo a:

721 mg (2 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona são dissolvidos em 10 mL de DMF, e misturados com 1 g (3 mmol) de trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g) e 347 μ L (2,2 mmol) de tert.-butil-N-(2-hidroxietil)carbamato. A mistura de reação é agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente, e em seguida, é misturada com 705 mg (3 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. A mistura de reação é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, novamente misturada com 500 mg (1,5 mmol) de trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g) e 352 mg (1,5 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato, e agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é aspirada em terra de diatomáceas e lavada com um pouco de metanol. O filtrado é evaporado até formar um resíduo, e submetido a cromatografia por intermédio de cromatografia de coluna em sílica gel;

HPLC: Rt. = 2,83 minutos (método C), ESI: 504 (M+H).

Passo b:

977 mg (1,94 mmol) de tert.-butiléster de ácido [2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-carbamínico ("B1") são dissolvidos em 10 mL de dioxano, e misturados com 9,7 mL de HCl 4 N em dioxano. A mistura é agitada durante 8 horas à temperatura ambiente, o precipitado formado é aspirado, novamente lavado com dioxano e seco em vácuo; HPLC: Rt. = 2,89 minutos (método C), ESI: 404 (M+H).

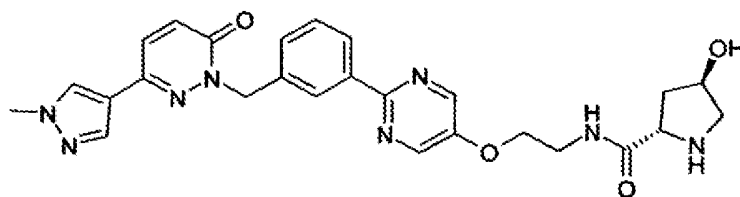
Passo c:

100 mg (0,23 mmol) de hidrocloreto de 2-{3-[5-(2-amino-etoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, 58 mg (0,25 mmol) de ácido (2S,3S)-2-tert.-butoxicarbonilamino-3-metoxi-butírico, 66 mg (0,34 mmol) de EDCI, 41 mg (0,30 mmol) de HOBT, são dissolvidos em 2 mL de DMF e misturados com 76 µL (0,68 mmol) de 4-metilmorfolina. A mistura de reação é agitada durante 18 horas à temperatura ambiente, misturada com etilacetato e lavada com água. A fase orgânica é seca e removida até se formar um resíduo. O produto bruto é dissolvido em 2 mL de dioxano, e misturado com 2 mL de HCl 4 N em dioxano. A mistura de reação é agitada durante 12 horas à temperatura ambiente, evaporada e purificada por intermédio de HPLC preparativa; HPLC: Rt. = 2,03 minutos (método C), ESI: 519 (M+H). O produto "A1" encontra-se na forma de trifluoracetato.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,63 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,24 - 8,15 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,6, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,23 (t, J = 5,6, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,04 (d, J = 3,7, 1H), 1,06 (d, J = 6,3, 3H).

Os compostos seguintes são sintetizados de forma semelhante à preparação de "A1":

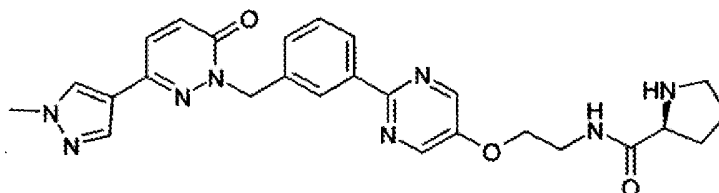
[2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico ("A2")



HPLC: Rt. = 1,94 minutos (método C), ESI: 517 (M+H); o produto encontra-se na forma de trifluoracetato;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,63 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,6, 1H), 7,45 (dt, J = 7,6, 15,0, 2H), 7,05 (d, J = 9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,80 - 4,45 (b, 1H), 4,22 (t, J = 5,7, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (t, J = 8,2, 1H), 3,49 (dd, J = 5,7, 11,5, 3H), 2,76 (dd, J = 7,6, 15,1, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 1H).

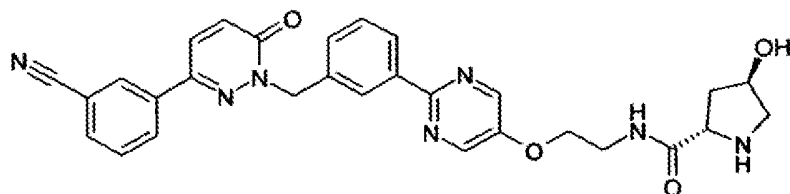
2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico ("A3")



HPLC: Rt. = 2,00 minutos (método C), ESI: 501 (M+H); o produto está presente na forma trifluoracetato;

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,64 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 9,6$, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 9,6$, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,23 (t, $J = 5,6$, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (dd, $J = 5,5$, 8,8, 1H), 3,50 (d, $J = 5,9$, 2H), 2,81 (ddd, $J = 3,7$, 10,2, 16,6, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,66 – 1,51 (m, 3H).

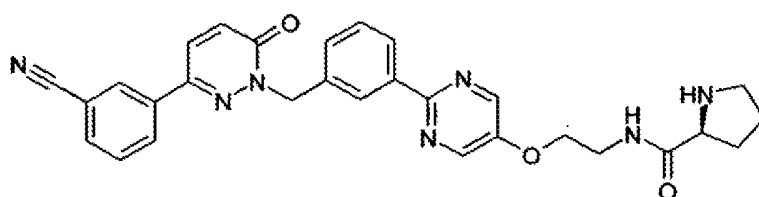
[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico ("A4")



HPLC: Rt. = 2,41 minutos (método B), ESI: 538 (M+H); o produto encontra-se presente na forma trifluoracetato;

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9,65 (s, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,63 – 8,74 (m, 3H), 8,38 (d, $J = 8,6$, 2H), 8,25 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 9,8$, 1H), 7,93 (d, $J = 7,7$, 1H), 7,72 (t, $J = 7,9$, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,29 – 6,99 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,27 (m, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,04 – 3,13 (m, 1H), 2,33 – 2,17 (m, 1H), 2,00 – 1,80 (m, 1H).

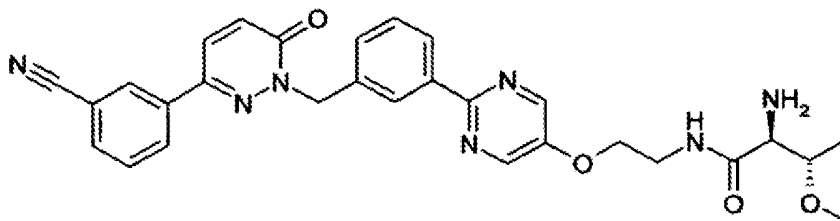
[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida de ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico ("A5")



HPLC: Rt. = 2,47 minutos (método B), ESI: 522 (M+H); o produto está presente na forma de trifluoracetato;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,28 (s, 1H), 8,79 (t, J = 5,5, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,55 (b, 1H), 8,38 (d, J = 9,3, 2H), 8,28 – 8,21 (m, 2H), 8,17 (d, J = 9,8, 1H), 7,93 (d, J = 7,7, 1H), 7,72 (t, J = 7,9, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 2H), 7,16 (d, J = 9,7, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,33 – 4,24 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,65 – 3,51 (m, 2H), 3,32–3,11 (m, 1H), 2,26 (dt, J = 10,4, 22,4, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 3H).

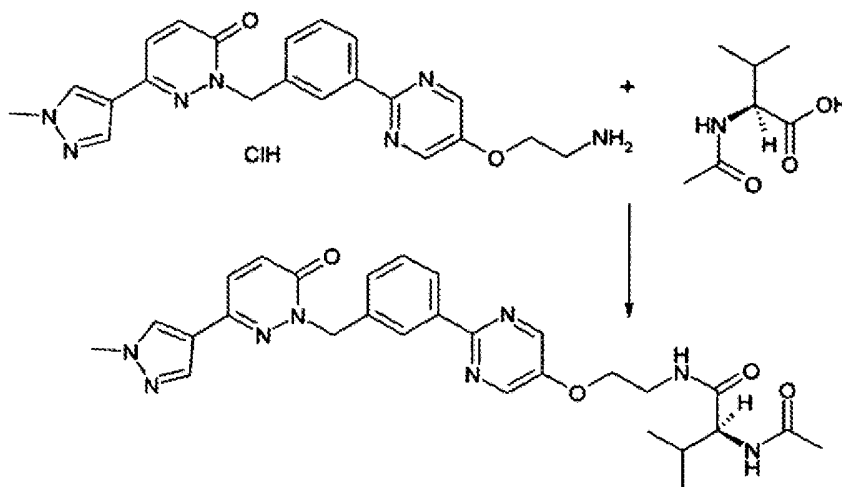
(2S,3S)-2-amino-N-[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-3-metoxi-butiramida ("A6")



HPLC: Rt. = 2,47 minutos (método B), ESI: 540 (M+H); o produto está presente na forma de trifluoracetato;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,81 (t, J = 5,5, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,38 (d, J = 10,3, 2H), 8,28 – 8,22 (m, 2H), 8,12 – 8,22 (m, 4H), 7,92 (d, J = 7,8, 1H), 7,72 (t, J = 7,9, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,8, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,62 – 3,47 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,2, 3H).

Preparação de (S)-2-acetilamino-3-metil-N-[2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-butiramida ("A7")

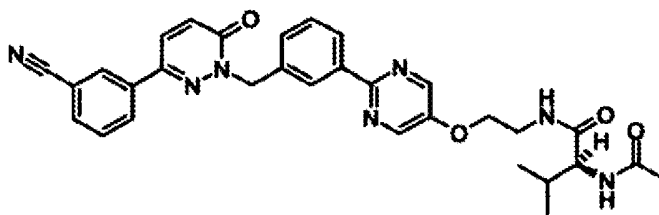


100 mg (0,23 mmol) de hidrocloreto de 2-{3-[5-(2-amino-etoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona, 43 mg (0,25 mmol) de ácido (S)-2-acetilamino-3-metil-butírico, 66 mg (0,34 mmol) de EDCI, 41 mg (0,30 mmol) de HOBT, são dissolvidos em 2 mL de DMF e misturados com 76 μ L (0,68 mmol) de 4-metilmorfolina. A mistura de reação é agitada durante 18 horas à temperatura ambiente, misturada com água e o precipitado é misturado com metanol e diclorometano. O produto é seco em vácuo.

HPLC: Rt. = 2,37 minutos (método B), ESI: 545 (M+H);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,62 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,19 - 8,25 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,9, 1H), 7,80 (d, J = 9,6, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,21 (t, J = 5,5, 2H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,58 - 3,37 (m, 2H), 1,91 (dt, J = 6,6, 13,6, 1H), 1,85 (s, 3H), 0,82 (d, J = 6,8, 6H).

(S)-2-acetilamino-N-[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-3-metil-butiramida ("A8") é obtido de forma análoga

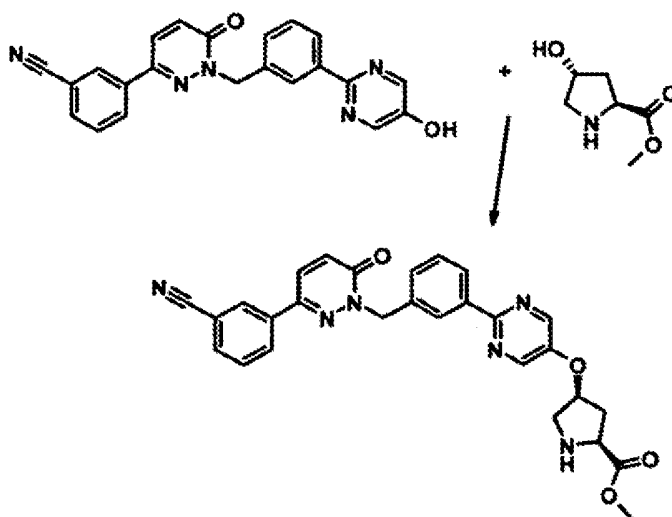


HPLC: Rt. = 2,76 minutos (método B), ESI: 566 (M+H);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,65 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,2, 2H), 8,17 (d, J = 9,8, 1H), 7,91 (d, J = 7,6, 1H), 7,72 (t, J = 7,7, 1H), 7,45 – 7,55 (m, 2H), 7,16 (d, J = 9,7, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,15 (d, J = 7,0, 1H), 3,43 – 3,61 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 0,85 (d, J = 6,6, 6H).

Exemplo de referência:

Preparação de metiléster de ácido (2S,4S)-4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico ("A9")

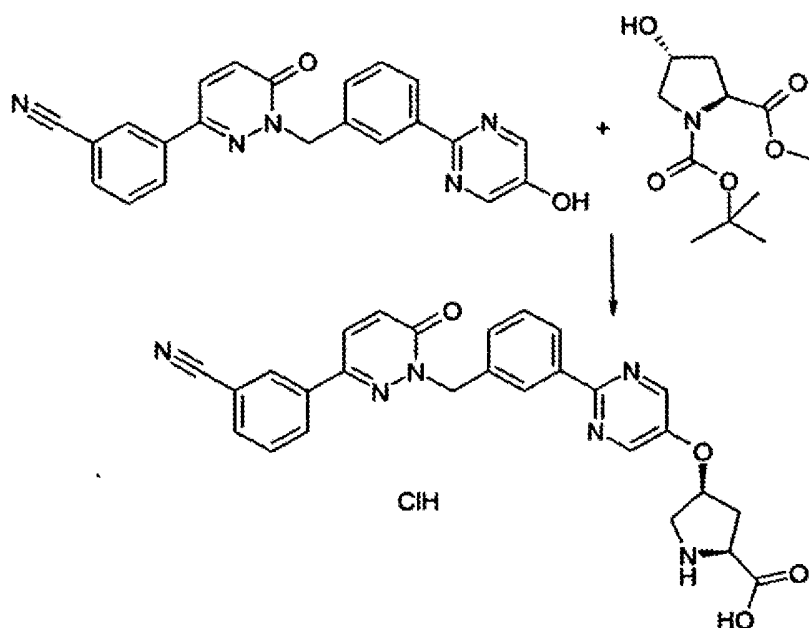


191 mg (0,5 mmol) de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo são dissolvidos em 6 mL de DMF, e misturados com 250 mg (0,75

mmol) de trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g) e 80 mg (0,55 mmol) de metiléster de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico. A mistura de reação é agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente. A seguir, é misturada com 176 mg (0,75 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. A mistura de reação é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, novamente misturada com 250 mg (0,75 mmol) de trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g) e 176 mg (0,75 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato, e agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é aspirada em terra de diatomáceas e lavada com acetonitrilo. O filtrado é evaporado até formar um resíduo, e é purificado por intermédio de HPLC preparativa. HPLC: Rt. = 2,53 minutos (método B), ESI: 509 (M+H); o produto encontra-se na forma de trifluoracetato.

Exemplo de referência:

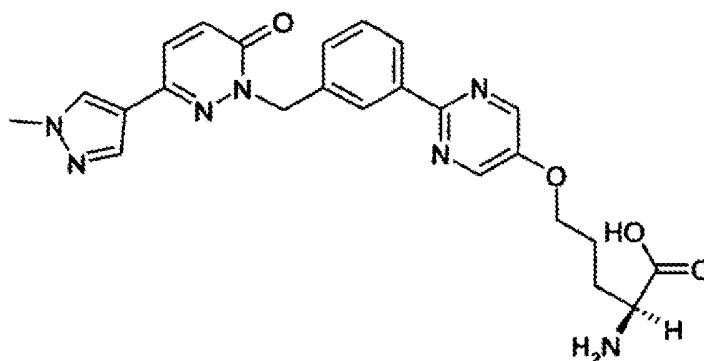
Preparação de (2S,4S)-4-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-pirrolidin-2-carboxílico ("A10")



200 mg (0,52 mmol) de 3-{1-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo são dissolvidos em 6 mL de DMF, e misturados com 262 mg (0,79 mmol) de trimetilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g) e 146 mg (0,58 mmol) de tert.-butiléster de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico. A mistura de reação é agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente; a seguir, é misturada com 185 mg (0,79 mol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. A mistura de reação é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, novamente misturada com 262 mg (0,79 mmol) de trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g) e 185 mg (0,79 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato, e agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é aspirada em terra de diatomáceas e lavada com etilacetato. O filtrado é misturado com etilacetato, lavado com HCl 1N e solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e purificada por intermédio de HPLC preparativa. O produto intermédio é misturado com 1 mL de HCl 4N em dioxano, agitado durante 15 horas à temperatura ambiente, evaporado e purificado por intermédio de HPLC preparativa.

HPLC: Rt. = 2,31 minutos (método D), ESI: 494 (M+H); o produto encontra-se na forma de trifluoracetato.

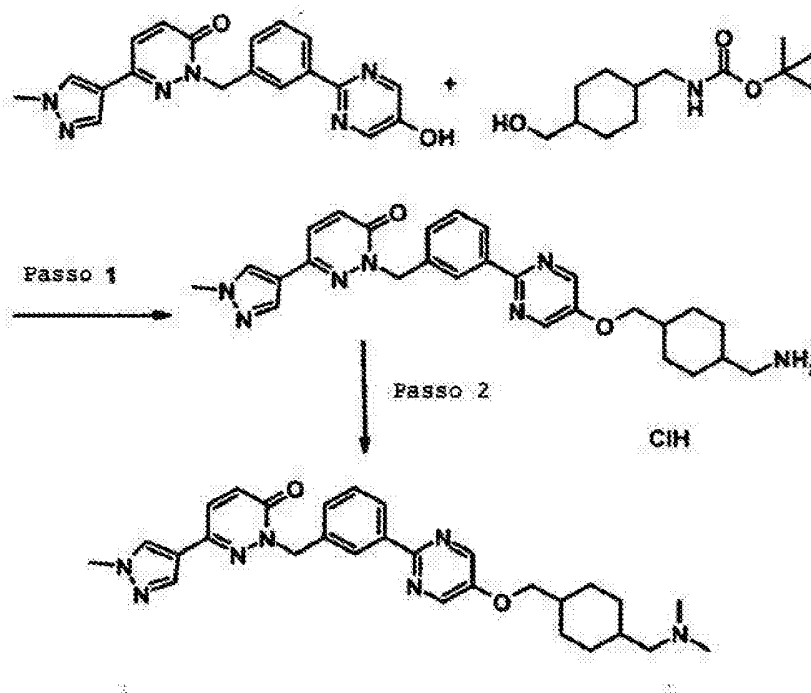
O ácido (S)-2-amino-5-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-valérico ("A11") é preparado de forma análoga



HPLC: Rt. = 2,04 minutos (método D), ESI: 475 (M+H); o produto encontra-se na forma de trifluoracetato;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,62 (d, J = 3,0, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,6, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,1, 2H), 3,87 (b, 3H), 3,17 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 1H).

Preparação de 2-{3-[5-(4-dimetilaminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A13")



Passo 1:

100 mg (0,28 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona são dissolvidos em 6 mL de DMF, e misturados com 277 mg (0,83 mmol) de trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g), e 78 mg (0,32 mmol) de tert.-butiléster de ácido (4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-carbâmico (preparação de acordo com a WO2008/040934). A mistura de reação é agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente e em seguida, misturada com 196 mg (0,83 mmol) de di-tert.-butilazocarboxilato. A mistura de reação é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, novamente misturada com 277 mg (0,83 mmol) de trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g) e 196 mg (0,83 mmol) de di-tert.-butilazocarboxilato, e agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é aspirada em terra de diatomáceas e lavada com etilacetato. O filtrado é concentrado e purificado por intermédio de HPLC preparativa. O produto intermediário é misturado com 1 mL

de HCl 4 N em dioxano, agitado durante 15 horas à temperatura ambiente e evaporado.

HPLC: Rt. = 2,19 minutos (método C), ESI: 486 (M+H); o produto encontra-se na forma de hidrocloreto.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,64 (d, J = 9,9, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,96 (b, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,6, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,12 (d, J = 7,0, 1H), 4,02 (d, J = 6,4, 1H), 2,70 - 2,80 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 1,80 - 1,91 (m, 3H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,42 - 1,62 (m, 4H), 1,13 - 0,93 (m, 2H).

Passo 2:

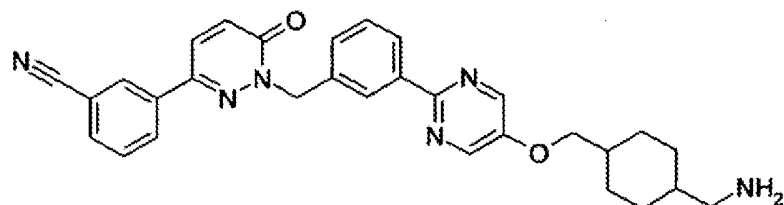
40 mg (0,077 mmol) de 2-{3-[5-(4-aminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A13a") são dissolvidos em 2 mL de ácido fórmico, e misturados com 24 μL (0,31 mmol) de solução de formaldeído (35%). A mistura de reação é agitada durante 48 horas a 100 °C. A mistura de reação é concentrada e purificada por intermédio de HPLC preparativa.

HPLC: Rt. = 2,25 minutos (método D), ESI: 514 (M+H);

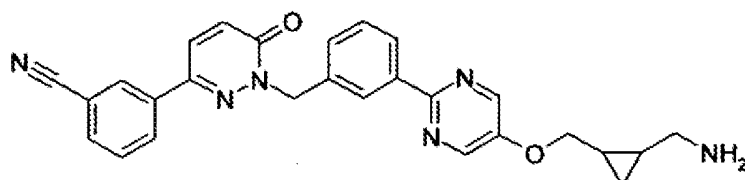
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,62 (d, J = 5,8, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,7, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,7, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,09 (d, J = 7,0, 1H), 4,00 (d, J = 6,3, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 6H), 0,82 - 2,10 (m, 12H).

De forma semelhante, são obtidos:

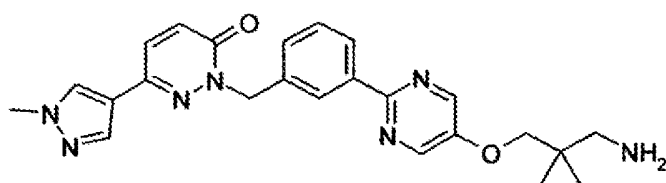
3-(1-{3-[5-(4-aminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A13b")



3-(1-{3-[5-(2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A13c")



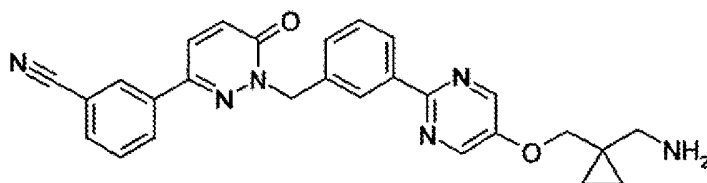
2-{3-[5-(1-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A14")



HPLC: Rt. = 2,01 minutos (método D), ESI: 444 (M+H);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,64 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,5, 2H), 8,05 (s, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,6, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,94 (d, J = 5,6, 2H), 0,82 (d, J = 6,4, 2H), 0,72 (d, J = 5,2, 2H).

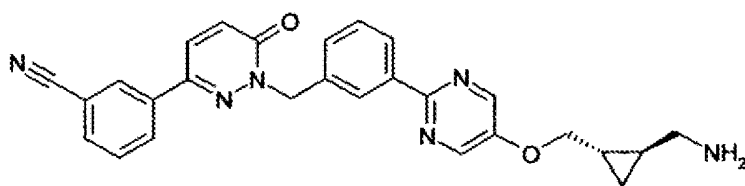
3-(1-{3-[5-(1-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A15")



HPLC: Rt. = 2,29 minutos (método D), ESI: 465 (M+H);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,63 (s, 2H), 8,33 - 8,41 (m, 3H), 8,22 - 8,26 (m, 2H), 8,17 (d, J = 9,8, 1H), 7,93 (d, J = 7,8, 1H), 7,72 (t, J = 7,9, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 2H), 7,16 (d, J = 9,7, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 0,65 (q, J = 6,5, 2H), 0,61 (q, J = 6,5, 2H).

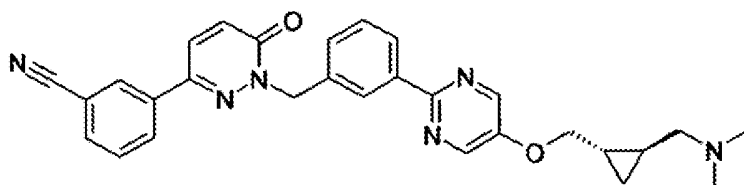
3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A16")



HPLC: Rt. = 2,29 minutos (método D), ESI: 465 (M+H);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,62 (d, J = 7,4, 2H), 8,42 - 8,30 (m, 3H), 8,21 - 8,27 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,8, 1H), 7,92 (d, J = 7,8, 1H), 7,71 (t, J = 7,9, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,8, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,16 (dd, J = 6,5, 10,4, 1H), 4,00 (dd, J = 7,4, 10,5, 1H), 2,67 (d, J = 7,1, 2H), 1,26 (s, 1H), 1,05 (s, 1H), 0,69 - 0,57 (m, 2H).

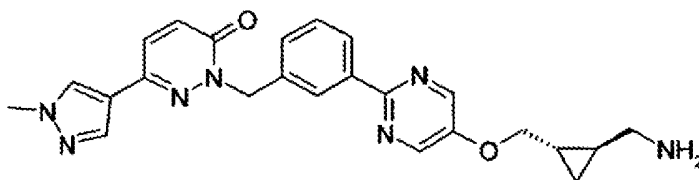
3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-dimetilaminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A17")



HPLC: Rt. = 2,34 minutos (método D), ESI: 493 (M+H); o produto encontra-se na forma de sal formiato;

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,62 (s, 2H), 8,37 (d, J = 10,0, 2H), 8,20 - 8,31 (m, 3H), 8,16 (d, J = 9,8, 1H), 7,92 (d, J = 7,8, 1H), 7,72 (t, J = 7,9, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,7, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,04 - 4,12 (m, 2H), 2,37 (dd, J = 6,1, 12,5, 1H), 2,25 (d, J = 4,0, 6H), 2,18 (dd, J = 7,2, 12,5, 1H), 1,12 (s, 1H), 0,95 (s, 1H), 0,69 - 0,58 (m, 1H), 0,49 (dt, J = 4,9, 9,7, 1H).

2-{3-[5-((1S,2S)-2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A18")

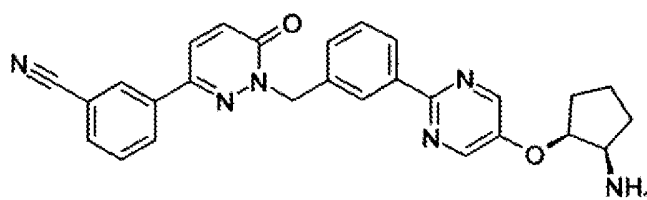


HPLC: Rt. = 2,04 minutos (método C), ESI: 444 (M+H);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,63 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 2H), 7,95 (b, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,6, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,21 (dd, J = 6,3, 10,5, 1H), 4,01 (dd,

$J = 7,5, 10,5, 1\text{H}), 2,83 - 2,71 \text{ (m, 2H)}, 1,36 \text{ (d, } J = 4,2, 1\text{H)}, 1,11 \text{ (s, 1H)}, 0,77 - 0,65 \text{ (m, 2H)}.$

3-(1-{3-[5-((1S,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
("A19")

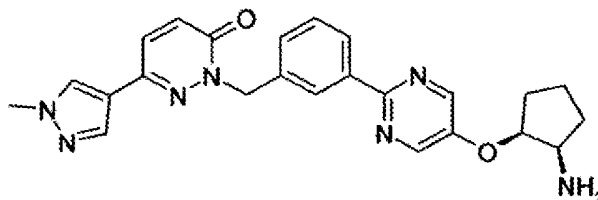


HPLC: Rt. = 1,93 minutos (método C), ESI: 465 (M+H);

o produto encontra-se na forma de formiato;

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,66 (s, 2H), 8,38 (d, $J = 8,1, 2\text{H}$), 8,28 (s, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 9,8, 1\text{H}$), 7,92 (d, $J = 7,7, 1\text{H}$), 7,72 (t, $J = 7,9, 1\text{H}$), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 9,7, 1\text{H}$), 5,44 (s, 2H), 4,84 - 4,72 (m, 1H), 3,43 (dd, $J = 7,8, 12,2, 1\text{H}$), 2,05 (dd, $J = 6,2, 11,6, 1\text{H}$), 1,98 - 1,72 (m, 3H), 1,68 - 1,51 (m, 2H).

2-{3-[5-((1S,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
("A20")

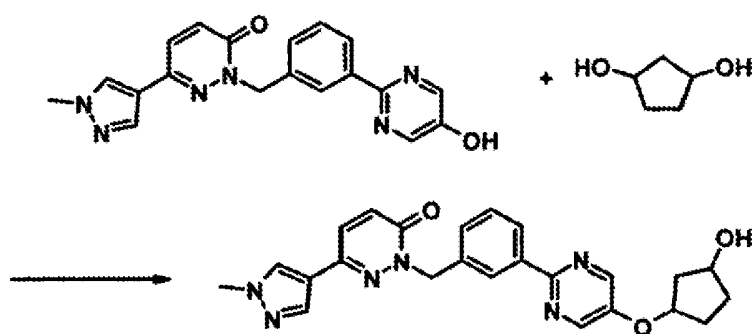


HPLC: Rt. = 1,99 minutos (método C), ESI: 444 (M+H);

o produto encontra-se na forma de hidrocloreto;

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8,69 (s, 2H), 8,30 (s, 3H), 8,21 – 8,25 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 9,6$, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 9,6$, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,99 (d, $J = 2,5$, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,17 – 2,02 (m, 2H), 1,86 (t, $J = 9,9$, 3H), 1,67 (d, $J = 9,1$, 1H).

Preparação de 2-{3-[5-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A22")



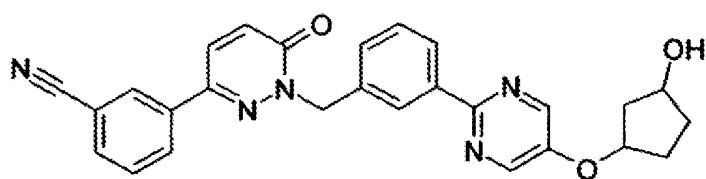
100 mg (0,28 mmol) de 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona são dissolvidos em 6 mL de DMF, e misturados com 277 mg (0,83 mmol) de trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g) e 33 mg (0,32 mmol) de 1,3-ciclopentadiol. A mistura de reação é agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente e em seguida misturada com 196 mg (0,83 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato. A mistura de reação foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente, novamente misturada com 277 mg (0,83 mmol) de trifenilfosfina ligada a polímero (3 mmol/g) e 196 mg (0,83 mmol) de di-tert.-butilazodicarboxilato, e agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é aspirada em terra de diatomáceas e lavada com acetonitrilo. O filtrado é concentrado e purificado por intermédio de HPLC preparativa.

HPLC: Rt. = 2,46 minutos (método C), ESI: 445 (M+H);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,57 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (t, J = 3,7, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,6, 1H), 7,53 – 7,37 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,6, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,00 – 4,87 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 3,9, 9,7, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,39 (dt, J = 6,9, 14,0, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,89 (dt, J = 7,0, 13,1, 1H), 1,80 – 1,54 (m, 3H).

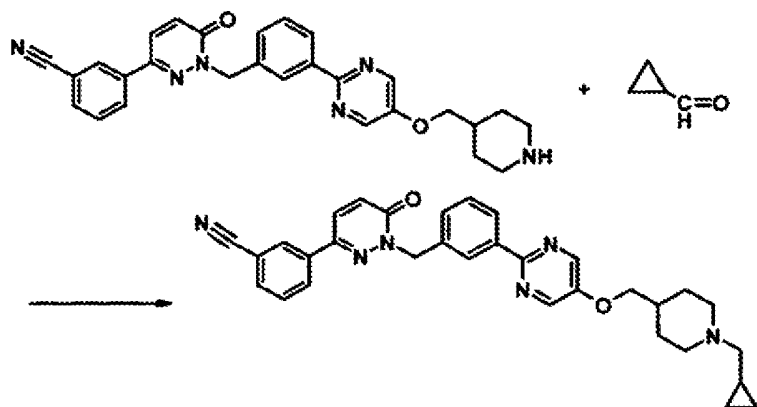
De forma semelhante, são obtidos:

3-(1-{3-[5-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A23")



HPLC: Rt. = 2,84 minutos (método C), ESI: 466 (M+H);

Preparação de 3-(1-{3-[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo ("A24")



130 mg (0,185 mmol) de 3-(6-Oxo-1-{3-[5-(piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo (libertado do hidrocloreto através de suspensão em THF e extração com NaOH 1N), 28 μ L (0,37 mmol) de ciclopropanocarboxaldeído, e 78 mg (0,37 mmol) de hidreto de trisacetoxiboro de sódio são dissolvidos em 10 mL de THF, e misturados com 200 μ L de ácido acético. A mistura de reação é agitada durante 15 horas a 40 °C. A mistura de reação é filtrada e lavada com THF. O filtrado é concentrado e purificado por intermédio de HPLC preparativa.

HPLC: Rt. = 2,66 minutos (método B), ESI: 533 (M+H);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9,09 (b, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,39 (d, J = 7,1, 2H), 8,22 – 8,26 (m, 2H), 8,18 (d, J = 9,8, 1H), 7,94 (d, J = 7,8, 1H), 7,73 (t, J = 7,9, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 2H), 7,17 (d, J = 9,7, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,13 (d, J = 6,0, 2H), 3,61 (d, J = 11,2, 2H), 3,05 – 2,91 (m, 4H), 2,16 – 1,75 (m, 3H), 1,59 (dd, J = 11,4, 24,4, 2H), 1,08 (s, 1H), 0,72 – 0,60 (m, 2H), 0,38 (q, J = 4,5, 2H).

Dados farmacológicos

Tabela 1 Inibição de cinase Met (ensaio enzimático e/ou ensaio celular)

Composto N°	IC ₅₀ (enzima)	IC ₅₀ (células)
"A1"	A	
"A2"	A	
"A3"	A	
"A4"	A	
"A5"	A	
"A6"	A	
"A7"	A	
"A8"	A	

"A11"	A	
"A13"	A	
"A13a"	A	
"A13b"	A	
"A13c"	A	
"A14"	A	
"A15"	A	
"A16"		
"A17"	A	
"A18"	A	
"A19"	A	
"A20"	A	
"A22"		
"A23"	A	
"A24"	A	

IC50: 10 nM - 1 μ M = A

 1 μ M - 10 μ M = B

 > 10 μ M = C

Os Exemplos seguintes referem-se a medicamentos:

Exemplo A: frascos para injeção

O pH de uma solução de 100 g de um agente ativo de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e 5 g de hidrogenofosfato dissódico em 3 L de água bi-destilada é ajustado para 6,5 com ácido clorídrico 2 N; a solução é esterilizada por filtração, colocada em frascos para injeção, liofilizada em condições estéreis e selada estéril. Cada frasco de injeção contém 5 mg de agente ativo.

Exemplo B: supositórios

Derrete-se uma mistura de 20 g de um agente ativo de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 com 100 g de lecitina de soja e 1400 g de manteiga de cacau; distribui-

se por moldes e deixa-se arrefecer. Cada supositório contém 20 mg de agente ativo.

Exemplo C: solução

Prepara-se uma solução a partir de 1 g de um agente ativo de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ e 0,1 g de cloreto de benzalcónio em 940 mL de água bi-destilada. Ajusta-se o pH para 6,8, preenche-se até 1 L e esteriliza-se por irradiação. Esta solução pode ser utilizada na forma de gotas para os olhos.

Exemplo D: pomada

Mistura-se 500 mg de um agente ativo de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 com 99,5 g de vaselina, em condições assépticas.

Exemplo E: comprimidos

Uma mistura de 1 kg de agente ativo de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio é prensada de forma convencional, em comprimidos, de forma que cada comprimido contém 10 mg de agente ativo.

Exemplo F: drageias

De forma semelhante ao Exemplo E, comprimidos são prensados, os quais são seguidamente revestidos, de forma convencional, com um revestimento de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e corante.

Exemplo G: cápsulas

2 kg de agente ativo de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 são distribuídos, de forma convencional, em

cápsulas de gelatina dura, de forma que cada cápsula contém 20 mg de agente ativo.

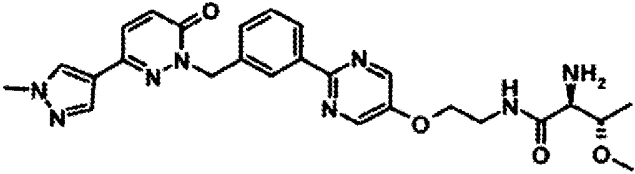
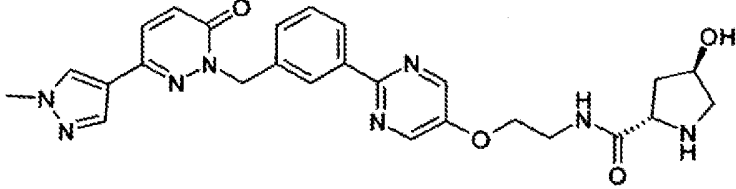
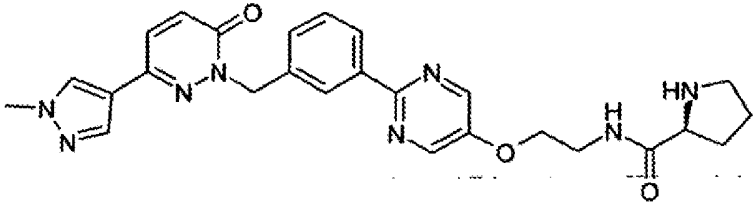
Exemplo H: ampolas

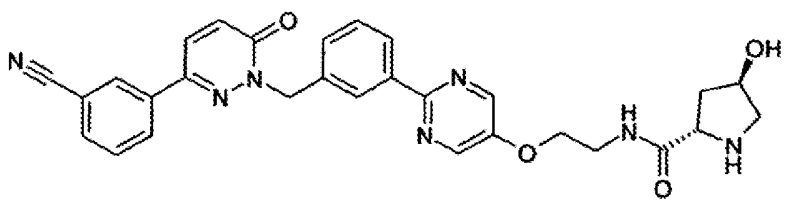
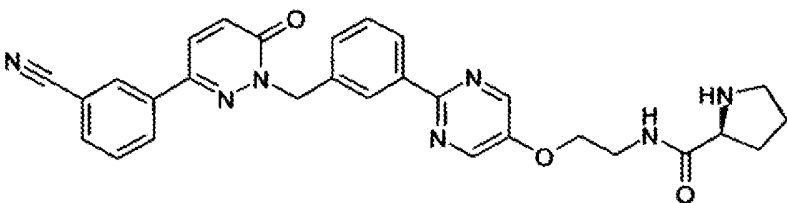
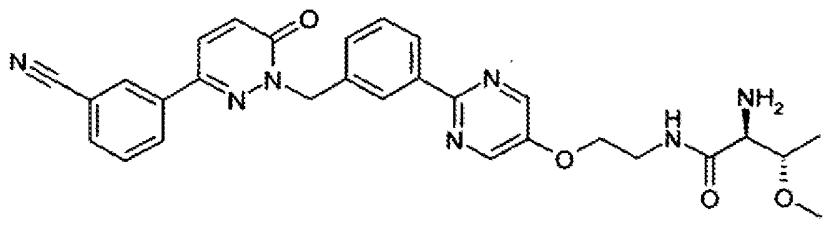
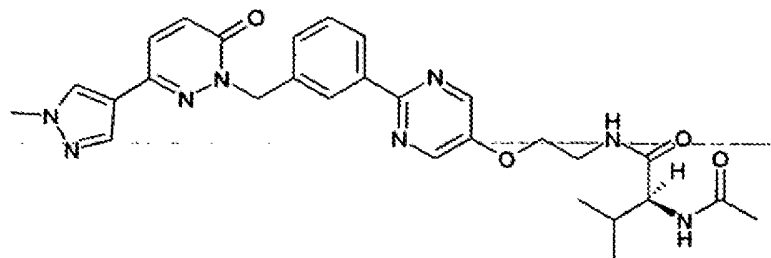
Uma solução de 1 kg de agente ativo de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 em 60 L de água bi-destilada é esterilizada por filtração, colocada em ampolas, liofilizada em condições estéreis e selada estéril. Cada ampola contém 10 mg de agente ativo.

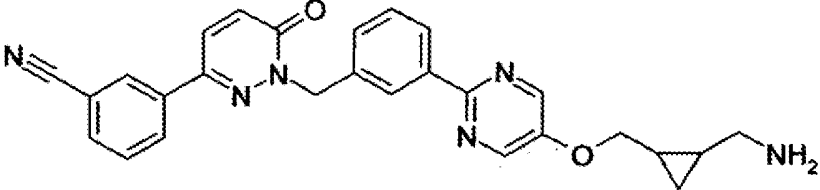
Lisboa, 12 de Fevereiro de 2015

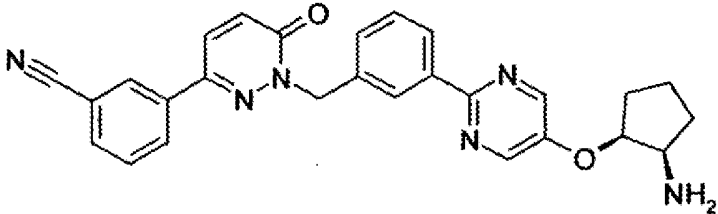
REIVINDICAÇÕES

1. Compostos selecionados a partir do grupo

N°.	Nome e/ou estrutura
"A1"	(2S,3S)-2-amino-3-metoxi-N-[2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-butiramida 
"A2"	[2-(2-(3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico 
"A3"	2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico 
"A4"	[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-

	carboxílico ("A4") 
"A5"	[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-amida de ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico ("A5") 
"A6"	(2S,3S)-2-amino-N-[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-3-metoxi-butiramida ("A6") 
"A7"	(S)-2-acetilamino-3-metil-N-[2-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-butiramida 
"A8"	(S)-2-acetilamino-N-[2-(2-{3-[3-(3-ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etil]-3-metil-butiramida

"A11"	ácido (S)-2-amino-5-(2-{3-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-valérico
"A13"	2-{3-[5-(4-dimetilaminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A13a"	2-{3-[5-(4-aminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A13b"	3-(1-{3-[5-(4-aminometil-ciclohexilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo
"A13c"	3-(1-{3-[5-(2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo ("A13c")
	
"A14"	2-{3-[5-(1-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A15"	3-(1-{3-[5-(1-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo
"A16"	3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo
"A17"	3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-dimetilaminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo
"A18"	2-{3-[5-((1S,2S)-2-aminometil-ciclopropilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona

"A19"	3-(1-{3-[5-((1S,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo 
"A20"	2-{3-[5-((1S,2R)-2-amino-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A22"	2-{3-[5-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona
"A23"	3-(1-{3-[5-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo
"A24"	3-(1-{3-[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-benzil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo

assim como os seus sais, tautômeros e estereoisômeros farmacologicamente utilizáveis, incluindo as suas misturas em todas as proporções.

2. Medicamento contendo pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, e/ou os seus sais, tautômeros e estereoisômeros farmacologicamente utilizáveis, incluindo as suas misturas em todas as proporções, assim como eventualmente materiais de suporte e adjuvantes.

3. Utilização de compostos de acordo com a reivindicação 1, assim como os seus sais, tautômeros e

estereoisómeros, incluindo as suas misturas em todas as proporções, para o fabrico de um medicamento utilizado para o tratamento de doenças; as doenças a tratar são um tumor sólido ou um tumor do sistema sanguíneo ou do sistema imune.

4. Medicamento que contém pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, e/ou os seus sais, tautómeros e estereoisómeros, incluindo as suas misturas em todas as proporções, e pelo menos um outro medicamento.
5. Conjunto (kit), consistindo em embalagens separadas de
 - (a) uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1, e/ou os seus sais e estereoisómeros farmacologicamente utilizáveis, incluindo as suas misturas em todas as proporções,
 - e
 - (b) uma quantidade eficaz de um medicamento adicional.

Lisboa, 12 de Fevereiro de 2015