



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

(21) **PI 0621098-8 A2**

(22) Data de Depósito: 22/12/2006
(43) Data da Publicação: 02/04/2013
(RPI 2204)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4745
A61K 31/519
C07D 471/02

(54) **Título:** COMPOSTOS HETEROARILA BICÍCLICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 23/12/2005 US 60/753.962,
23/12/2005 US 60/754.000, 03/01/2006 US 60/756.089, 08/05/2006
US 60/798.472, 25/07/2006 US 60/833.191, 23/12/2005 US
60/753.962, 23/12/2005 US 60/754.000, 03/01/2006 US 60/756.089,
25/07/2006 US 60/833.191, 03/01/2006 US 60/756.089, 08/05/2006
US 60/798.472

(73) **Titular(es):** ARIAD PHARMACEUTICALS, INC

(72) **Inventor(es):** CHESTER A. METCALF III, DAVID C.
DALGARNO, DONG ZOU, JAN ANTIONETTE C. ROMERO, JIWEI
QI, MATHEW R THOMAS, RAJESWARI SUNDARAMOORTHY, TOMI
K. SAWYER, WEI-SHENG HUANG, WILLIAM C. SHAKESPEARE,
XIAOTIAN ZHU, YIHAN WANG

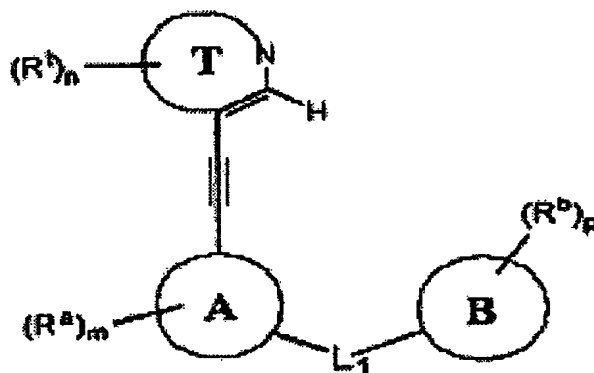
(74) **Procurador(es):** Nascimento Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006048758 de
22/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/075869de
05/07/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS HETEROARILA BICÍCLICOS.

A presente invenção refere-se à compostos da fórmula geral (I) na qual grupos variáveis são definidos neles, bem como para sua preparação e uso.

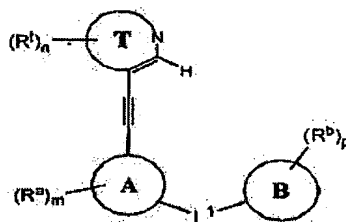


“COMPOSTOS HETEROARILA BICÍCLICOS”

As proteínas cinases são uma grande família de proteínas que fazem parte exemplar na regulação de uma grande variedade de processos celulares. Uma parcial, não limitativa lista das referidas cinases incluem abl, akt, bcr-abl. Blk, 5 NrK, c-kit, c-met, s-src, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSK, EGFR, erbB2, erbB2, erbB3, erbB4, erk, Pak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, fit-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, IN-S-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, 10 TKR e Zap70. Anormal atividade da proteína cinase foi relatada para várias doenças, atingindo tratamento de doenças não mortais, como desde psoríases para extremamente sérias doenças como cânceres. Em vista do largo número de proteínas cinases a doenças associadas, existe uma grande necessidade de novos inibidores seletivos para várias proteínas cinases que poderão ser úteis no tratamento das referidas doenças. Esta invenção se refere a uma nova 15 família de compostos heteroarila acetilênicos e seu uso em tratamentos e cânceres, doenças de ossos, doenças metabólicas e outras doenças.

1. Geral Descrição dos Compostos da Invenção

Os compostos desta invenção tem um amplo alcance de apropriadas atividades biológicas e farmacológicas, permitido seus usos em composições farmacêuticas 20 e métodos para o tratamento de uma variedade de doenças. Incluindo, por exemplo, doenças metabólicas, doenças dos ossos (como osteoporose, Mal de Paget, etc), inflamações (incluindo artrites reumatóides, entre outras doenças inflamatórias) e câncer (incluindo sólidos tumores e leucemias, especialmente aquelas mediadas por uma ou mais cinases, como Src ou kdr, ou pela não 25 regulação de uma cinase como Abl ou variante mutante da mesma) incluindo, entre outras, avançados casos e casos que sejam resistentes ou refratários a um ou mais tratamentos. Incluídos são os compostos da fórmula I:



Formula I

ou um tautômero ou um isômero individual ou uma mistura dos isômeros do mesmo, no qual:

- 5 Anel T é um anel heteroaril de 5 membros contendo 1 –2 nitrogênios com o remanescente anel de átomo sendo carbono, substituído em ao menos dois anéis de átomo (cada um podendo ser C ou N) com grupos R^1 , ao menos dois dos quais sendo posicionados adjacentes ao anel de átomo, e, juntamente com os átomos aos quais eles são anexados, formando um anel de 5-6 membros saturado, parcialmente saturado ou não saturado (Anel E), contendo 0-3
- 10 heteroátomos selecionados à partir de O, N, e S sendo opcionalmente substituídos com grupos 1-4 R^e .

Anel A representa um anel arila ou anel heteroarila de 5-6 membros sendo opcionalmente substituído com grupos 1-4 R^a ;

- 15 Anel B representa um anel arila ou hereroarila de 5-6 membros opcionalmente substituído com grupos 1-5 R^b ;

L^1 é selecionado à partir de $NR^1C(O)$, $C(O)NR^1$, $NR^1C(O)O$, $NR^1C(O)NR^1$ e $OC(O)NR^1$;

- 20 Cada ocorrência de R^a , R^b e R^t sendo independentemente selecionada à partir de grupos consistindo de halo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^4$, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-NR^2$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^2C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^2C(=S)YR^2$, $-OC(=S)R^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^3)YR^2$, $-YR^2$, $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)$, $-Si(R^2)_3$, $-NR^2SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^2$, $-SO_2R^3$ e $-NR^2SO_2NR^2SO_2NR^2R^3$ onde cada Y pe independentemente um elo, $-O-$, $-S-$ ou NR^3- ;

- 25 R^a , em cada ocorrência é independentemente selecionado à partir de um grupo selecionado de halo, $=O$, $-CN$, $-NO_2$, $-R^4$, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^2C(O)YR^2$, $-NR^2C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-(=S)YR^2$, $-YC(=NR^3)YR^2$, $-YP(=O)(YR^4)(Y R^4)$, $-Si(R^2)_3$, $-NR^2SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^2R^3$ e $-NR^2-SO_2NR^2R^3$, onde cada Y é independentemente um elo, $-O-$, $-S-$ ou $-NR^3-$;

R^1 , R^2 e R^3 sendo independentemente selecionados à partir de H, alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcenila, cicloalconila, arila, heterocíclico e heteroarila;

Alternativamente, R^2 e R^3 , levando junto com o átomo ao qual eles são anexados, formando um anel de 5-6 membros saturado, parcialmente saturado ou não saturado, que poderá ser opcionalmente substituído e que contém 0-2 heteroátomos selecionados à partir de N, O e S(O)_r;

cada ocorrência de R^4 sendo independentemente selecionada à partir de alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcenila, cicloalcinila, arila, heterocíclico e heteroarila;

cada metade dos alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcenila, cicloalcinila, arila, heterocíclico e heteroarila na sua Seção 1 sendo opcionalmente substituídas;

m sendo 0, 1, 2, 3 ou 4;

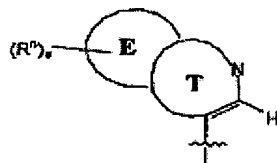
n sendo 2 ou 3;

p sendo 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

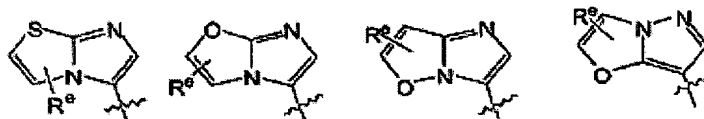
r sendo 0, 1 ou 2;

ou um sal farmaceuticamente aceito, solvato ou hidrato do mesmo. As definições acima são ainda elaboradas e exemplificadas abaixo e aplicam todas as subseqüentes ocorrências exceto à extensão contrariamente especificada.

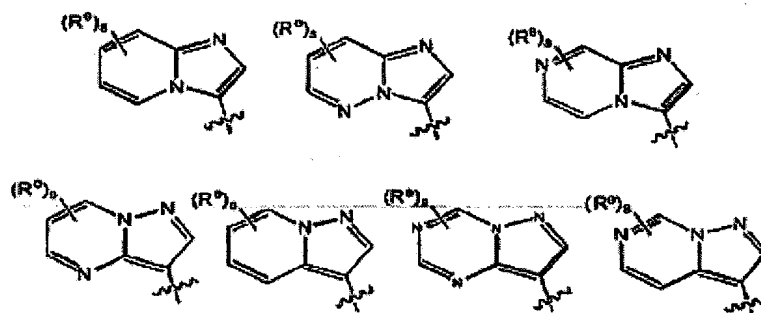
2. Classes Destacadas dos Compostos e Seus Usos, geralmente os compostos desta invenção, incluem aqueles no qual o anel T tem a seguinte estrutura:



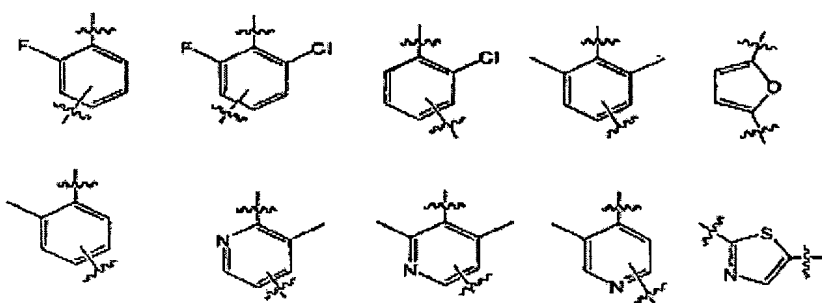
onde o Anel E é um anel de 5-6 membros saturado (formado por dois grupos R^1 juntamente com os átomos do Anel T ao quais são anexados, como descrito acima), e s sendo 0, 1, 2, 3 ou 4. Esses são ilustrados pelos compostos da Fórmula I na qual o sistema do Anel T fundido é um dos seguintes (no qual um dos opcionais substituintes R^e é representado.



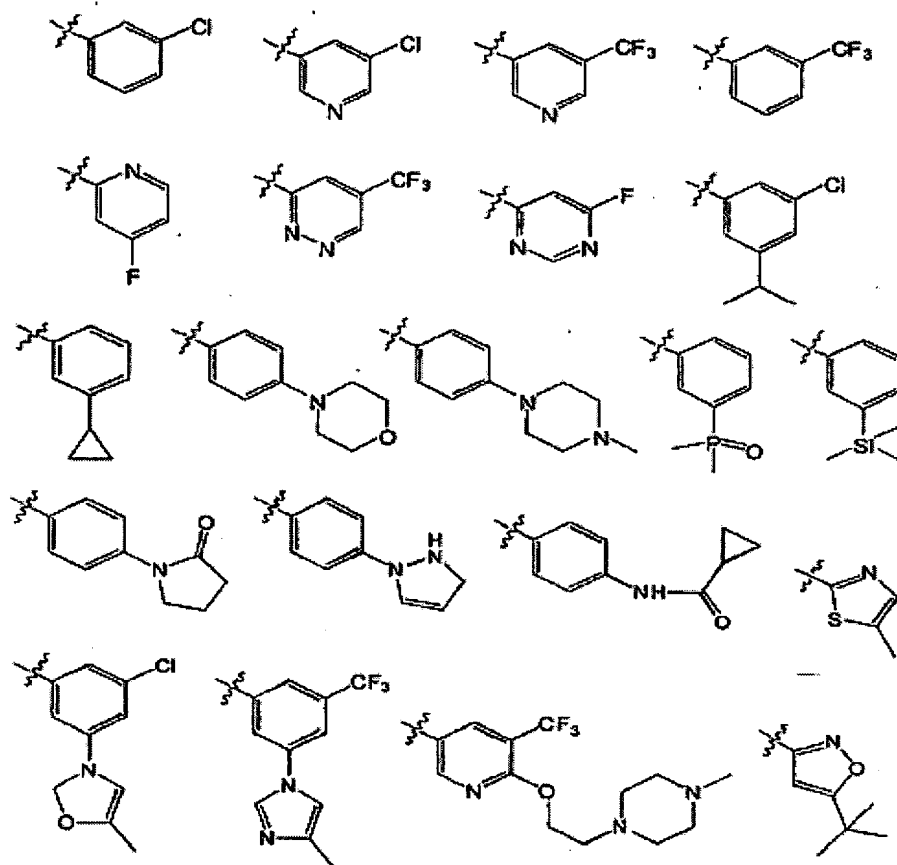
Outras classes de particular interesse são os compostos da Fórmula I, como descrito na Parte 1, no qual o Anel E é um anel de 5-6 membros, diferente do descrito acima. Exemplos ilustrativos dos referidos incluem compostos da Fórmula I na qual o Anel E (com sem Anel A anexado) é um heteroarila bicíclico fundido dos seguintes tipos:



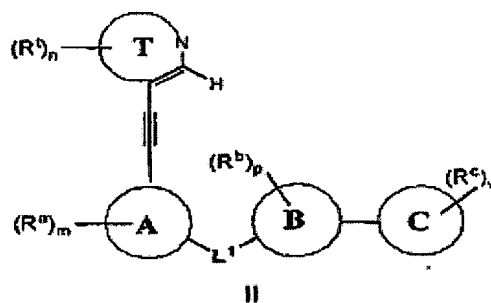
Para a anterior classe descrita e sub-classes dos compostos, bem como em todos os compostos desta invenção, o Anel A e Anel B são como previamente definidos na Parte 1. Exemplos ilustrativos dos grupos do Anel A substituídos são:



O Anel B representando um anel de 5-6 membros ou anel heteroarila como definido acima na Parte 1. Exemplos ilustrativos dos grupos do Anel B incluem :



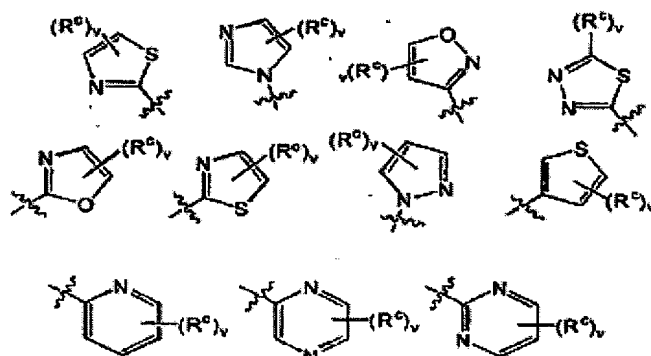
de especial interesse sendo a classe dos compostos da Fórmula I como acima descrito na Parte 1, na qual um dos substituintes R^b é um anel de 5-6 membros (Anel C), que poderá ser heteroarila ou heterocíclico, compreendendo átomos de carbono, e 1-3 heteroátomos independentemente selecionados à partir de O, N e S(O)_r, sendo o Anel C opcionalmente substituído por carbono ou heteroátomo (s) com 1 à 5 substituintes R^c . Esta classe é representada pela Fórmula II:



na qual as variáveis previamente definidas, como por exemplo, n, m, p, A, B, T, L¹, R¹, R^t, R^a, são como acima definidas na Parte 1, e R^c, em cada ocorrência,

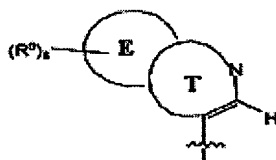
sendo independentemente selecionada à partir de halo, =O, -CN, -NO₂, -R⁴, -OR², -NR²R³, -C(O)YR², -OC(O)YR², -NR²C(O)YR², -Si(R²)₃, -SC(O)YR², -NR²C(=S)YR², -OC(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR³)YR², -YP(=O)(YR⁴)(YR⁴), -NR²SO₂R², -S(O)_rR², -SO₂NR²R³ e -NR²SO₂NR²R³, onde cada Y é independentemente um elo, -O-, -S- ou -NR³- e r, R², R³ e R⁴ sendo como previamente definido na Parte 1, e v sendo 0, 1, 2, 3, 4 ou 5,

Exemplos ilustrativos dos sistemas do Anel C incluem mas não se limitam aos seguintes tipos:

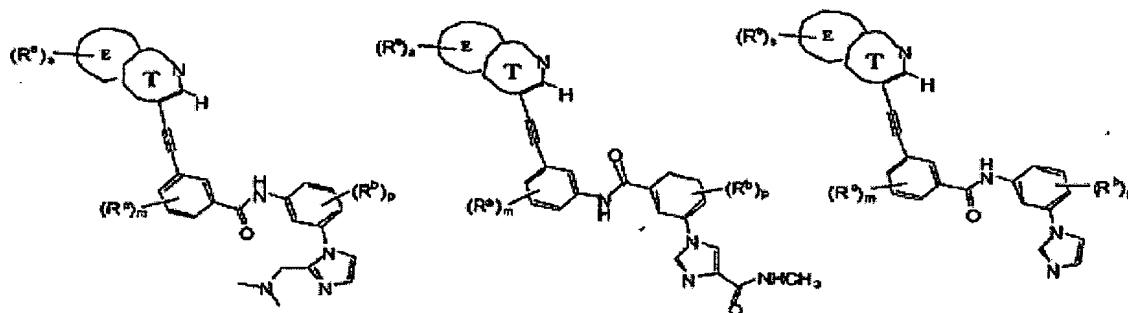


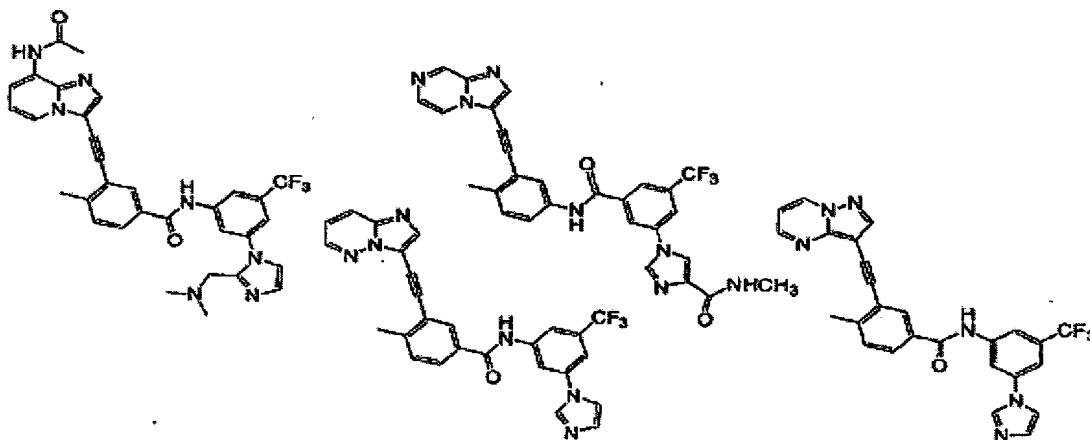
10 Nos quais R^c e v são como definidos acima.

De especial interesse é a classe dos compostos da Fórmula II na qual o Anel T tem a seguinte estrutura:



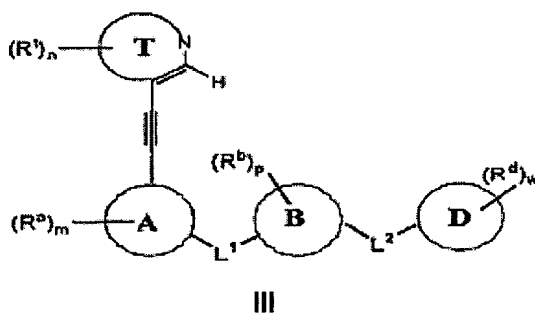
Na qual as variáveis indicadas, por exemplo, R^e s e o Anel E são como previamente definidas. Ilustrativos sub-conjuntos dos referidos compostos incluem aqueles tendo as seguintes estruturas:





Nos quais várias partes ilustrativas do $-\text{[Anel A]}-\text{[Anel B]}-\text{[Anel]}$ são representadas.

Compostos de interesse incluem entre outros, os compostos da Fórmula II na qual o Anel C é um anel imidazol, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^c . De particular interesse são os compostos dessa sub-classe na qual o Anel C leva um único alcila inferior (por exemplo metila) do grupo R^c . Uma outra característica da invenção relata compostos da Fórmula I como descrito na Parte 1, na qual um substituinte R^b é $[\text{L}^2]-\text{[Anel D]}$. Esta classe é representada pela Fórmula III:



Na qual as variáveis previamente definidas, como por exemplo, n , m , p , Anel A, Anel B, L^1 , R^1 , R^t , R^a e R^b , são acima definidos na parte 1, e L^2 sendo selecionado à partir de $(\text{CH}_2)_z$, $\text{O}(\text{CH}_2)_x$, $\text{NR}^3(\text{CH}_2)_x$, $\text{S}(\text{CH}_2)_x\text{NR}^3\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)$ e a metade ligadora L_2 incluindo em qualquer direção;

O Anel D representa um anel de 5-6 membros heterocíclico ou heteroarila compreendendo átomos de carbono e 1-3 heteroátomos independentemente selecionados à partir de O, N e $\text{S}(\text{O})_r$ e o Anel D sendo opcionalmente substituído por carbono ou heteroátomo (s) com 1-5 grupos R^d ;

R^d , em cada ocorrência, sendo independentemente selecionado à partir da halo, $=O$, $-CN$, $-NO_2$, $-R^4$, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-Si(R^2)_3$, $-C(O)YR^2$, $-NR^2C(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $NR^2C(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^3)YR^2$, $-YR^2$, $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)$, $-NR^2SO_2R^2$, $-S(O)_rR^2$, $-SO_2NR^2R^3$ e $-NR^2SO_2NR^2R^3$, onde cada Y é

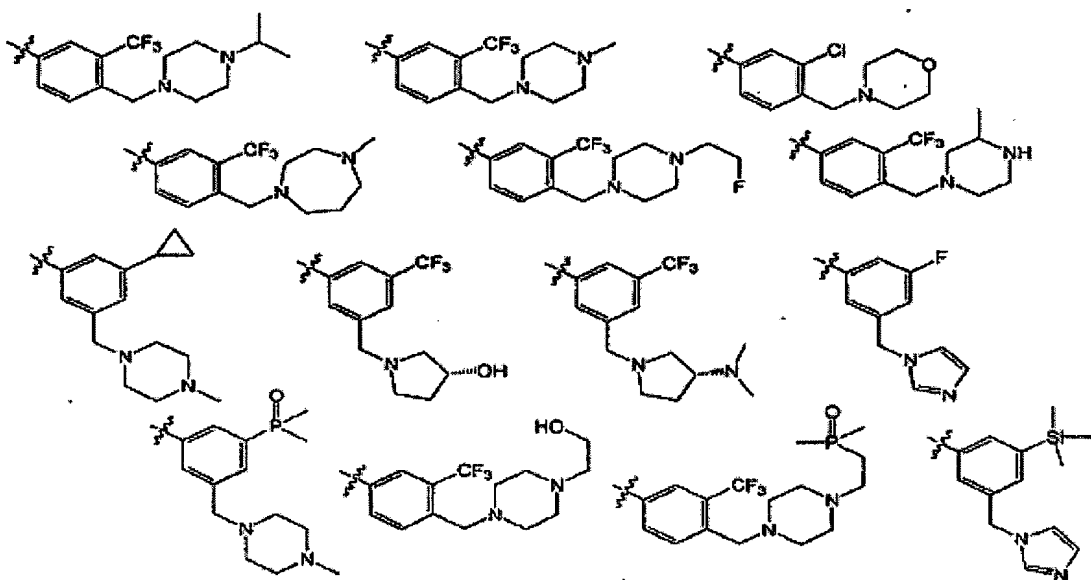
5 independentemente um elo, $-O-$, $-S-$ ou $-NR^3-$ e r, R^2 , R^3 , e R^4 sendo como previamente definidos na Parte 1;

w sendo 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

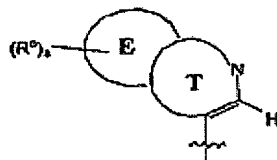
x sendo 0, 1, 2 ou 3; e

z sendo q, 2, 3 ou 4.

10 Exemplos ilustrativos não limitativos da metades do $-[Anel\ B]-[L^2]-[Anel\ D]$ em compostos da Fórmula III incluem entre outros

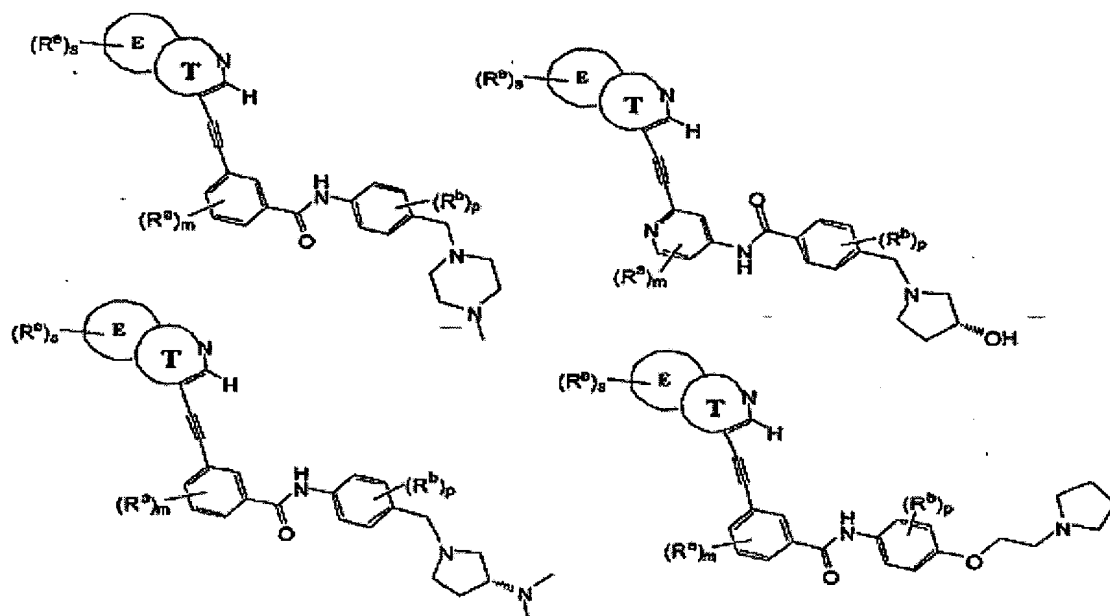


De especial interesse sendo a classe dos compostos da Fórmula III na qual o Anel T tem a seguinte estrutura:

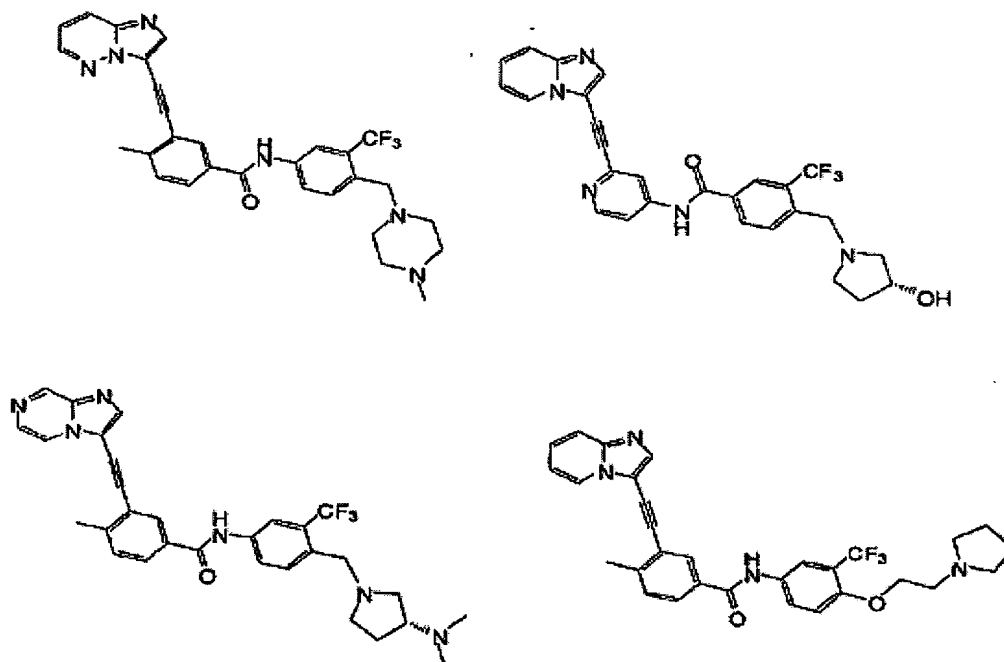


15

na qual as variáveis definidas previamente, como por exemplo R^e , s e Anel E são como definidas previamente. Exemplos não limitativos dos referidos compostos incluem aqueles tendo as seguintes estruturas:

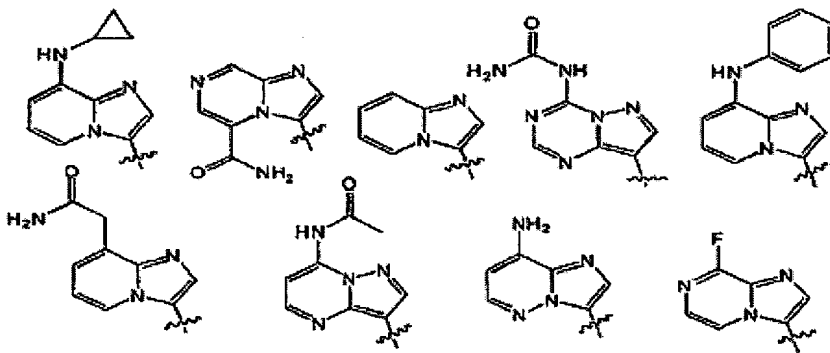


Como ilustrado pelos seguintes exemplos:

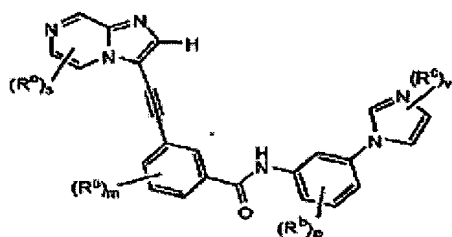


- 5 Compostos de interesse incluem entre outros, compostos da Fórmula III, na qual o Anel D é um anel piperazina, substituído por nitrogênio com R^d . De particular corrente interesse, são os compostos desta sub-classe no qual R^d é um substituto ou insubstituível inferior (por exemplo, 1-6 carbonos) de alcila como ilustrado pelas metades de N-metilapiperazina nos mesmos dos exemplos
- 10 acima. De especial interesse são os compostos da Fórmula II e da Fórmula III

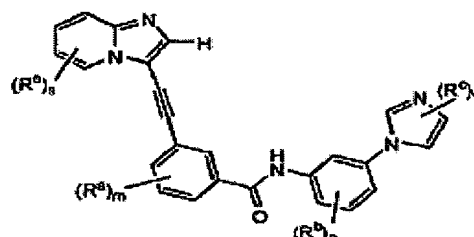
- nas quais o Anel T pe um imidazol opcionalmente substituído [1,2-a] piridina, imidazol [1,2-b] piridazina, imidazol[1,2-a]pirazina, pirazolo[1,5-a] pirimidina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-c]pirimidia, e pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina. Também de interesse são os compostos da fórmula II e da fórmula III nas quais os Anéis A e B são arila. Outra sub-classe de interesse são os compostos das Fórmulas II e III, nas quais o Anel T é qualquer sistema de anel de 6/5 heteroarila fundido, opcionalmente fundido com até três grupos R^e . De particular interesse são os compostos nos quais s é 0. Também de interesse são aqueles nos quais s é 1 –3 e ao menos um R^e é halo, alcila inferior, alcoxil, amina, -NH-alcila, -C(O)NH-alcila, -NHC(O)-alcila, -NHC(O)NH-alcila, -NHC(NH)-alcila, -NHC(NH)NH₂, -NH(CH₂)_x-heteroaxila, -NH(CH₂)_x –heterociclo, -NH(CH₂)_x-arila ou -(CH₂)_xC(O)NH₂, no qual x é 0, 1, 2, ou 3 e “alcila” inclui forma reta (ou seja, não ramificado ou acíclico), grupos alcila cíclicos e ramificados, nos quais anéis de arila, heteroarila, heterociclila, são opcionalmente substituídos. Exemplos ilustrativos e não limitativos dos compostos acima incluem compostos das fórmulas II e III nas quais o Anel T é um dos seguintes:



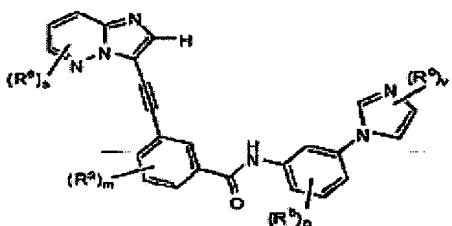
Exemplos ilustrativos, mas não limitativos desta sub-classe incluem compostos da fórmulas IIa, IIc, IIIa, IIIb, e IIIc:



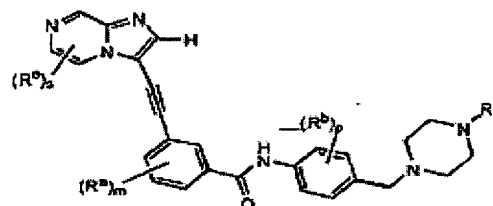
Formula IIa



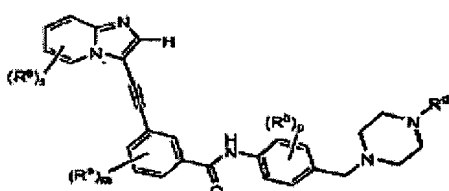
Formula IIb



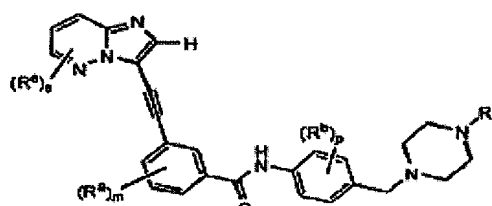
Formula IIc



Formula IIIa



Formula IIIb



Formula IIIc

Nas quais as variáveis previamente definidas, por exemplo, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , m e p são como previamente definidas, por exemplo, na parte 1, e s sendo um inteiro de 0 a 4. Um sub-conjunto de interesse inclui compostos das Fórmulas IIa, IIb, e IIc nas quais s é 0; m , p , m e v são 1; e R^a é CH_3 , R^b é CF_3 e R^c é metila. Outras incluem compostos das Fórmulas IIIa, IIIb, IIIc nas quais s é 0; m e p são 1; e R^a é CH_3 , R^b e CF_3 e R^d é CH_3 ou $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Compostos desta invenção de particular interesse incluem aqueles com uma ou mais das seguintes características:

- 5 - um peso molecular inferior à 1000, preferivelmente inferior à 750, e mais preferivelmente inferior à 600 unidades de massa (não incluindo o peso de qualquer solvente ou espécies co-cristalizadas, de qualquer calculador de íon, no caso de um sal); ou
- 10 - atividade inibitória contra um tipo não cultivado ou mutante (especialmente uma mutante relevante clinicamente) cinase, especialmente um cinase da família Src como Src, Yes, Lyn, ou Lck; um VEGF-R como VEGF-R1 (Fit-1), VEGF-R2 (kdr),
- 15

ou VEGF-R3; um PDGF-R, um cinase Abl ou outra cinase de interesse com um valor IC50 de 1 μ M ou inferior (como determinado usando qualquer teste de inibição de cinase aceitável cientificamente), preferivelmente com um IC50 de 500 nM ou melhor, e mais precisamente com um valor IC50 de 250 nM ou

5 melhor; ou

- atividade inibitória contra uma determinada cinase com um valor IC40 de ao menos 100-dobra ou inferior do que seus valores IC50 para outra cinase de interesse; ou

- atividade inibitória contra ambos Src e kdr com um 1 μ M ou melhor, valor contra cada IC59, ou;

10

- um citotóxico ou efeito inibitório crescente em linhas de células cancerosas mantidas in vitro, ou em estudo animal usando um modelo xenográfico de células cancerosas aceitáveis cientificamente (as especialmente preferidas são os compostos da invenção que inibem a proliferação da cultura de células K562

15

com uma potência de ao menos como Gleevec, preferivelmente com um potencial ao menos duas vezes que Gleevec, e mais preferivelmente com um potencial de ao menos 10 vezes que Gleevec, como determinado por estudos comparativos). Também é provida uma composição compreendendo ao menos um composto da invenção ou um sal, hidrato ou solvato do mesmo, e ao menos

20

um excipiente ou aditivo farmacêuticamente aceitável. Referidos composições poderão ser administradas em um indivíduo que necessite da mesma para inibir o crescimento, desenvolvimento e/ou metástase do câncer, incluindo tumores sólidos, como cânceres nos pulmões, cólon, pancreático, CNS, câncer na cabeça, pescoço, entre outros) e várias formas de leucemia, incluindo leucemias

25

e outros cânceres que sejam resistentes à outro tratamento, incluindo aqueles que sejam resistentes ao tratamento com Gleevec ou outra cinase inibidora, e geralmente para o tratamento de profilaxia ou doenças ou condições indesejáveis mediadas por uma ou mais cinases que são inibidas por um composto desta invenção. O método de tratamento de câncer desta invenção

30

envolve a administração (como mono-terapia ou em combinação com um ou mais agentes anti-cancerígenos, um ou mais agentes para a melhora de efeitos colaterais, radiação, etc.), uma quantidade efetiva terapeuticamente de um composto da invenção em um humano ou animal na necessidade de inibir,

diminuir ou reverter o crescimento, desenvolvimento ou espalhamento do câncer, incluindo tumores sólidos, ou outras formas de câncer, como leucemias, no recipiente. A referida administração consiste e um método para o tratamento ou profilaxia de doenças mediadas por uma ou mais cinases incluindo uma ou mais

5 cinases inibidos por um dos componentes revelados ou derivados dos mesmos farmaceuticamente aceitos. A “administração de um composto desta invenção compassa com a liberação à um recipiente de um composto da ordem ora descrito, ou uma pró-droga ou outro derivativo farmaceuticamente aceitável, usando qualquer adequada formulação ou rota de administração, como discutido

10 a seguir. Tipicamente, o composto é administrado uma ou mais vezes por mês, freqüentemente uma ou mais vezes por semana, como por exemplo, pela manhã a cada 5 dias por semana, etc. Administrações oral e intravenosa são de corrente particular interesse. A frase “derivativo farmaceuticamente aceitável”, como aqui usado, denota qualquer sal, éster ou sal com éster farmaceuticamente

15 aceitável do referido composto, ou qualquer outro derivativo que na administração ao paciente, seja capaz de prover (diretamente ou indiretamente) um composto ou de outra maneira aqui descrito, ou um resíduo metabólico ($MW > 300$) do mesmo. Derivativos farmaceuticamente aceitáveis então incluem entre outro as pró-drogas. Uma pró-droga é um derivativo de um composto,

20 usualmente com significante reduzida atividade farmacológica, que contenha uma porção que seja suscetível de remoção in vivo, revelando a molécula parente como a espécie ativa farmacologicamente. Um exemplo de uma pró-droga é um éster que seja partido in vivo para revelar um composto de interesse. As pró-drogas de uma variedade de compostos, e materiais e métodos para a

25 derivação dos compostos parentes para criarem a pró-droga são conhecidos pelo estado da técnica e poderão ser adaptados à presente invenção. Particularmente favoritos derivativos e pró-drogas de um composto parente são aqueles derivativos e pró-drogas que aumentam a bioviabilidade do composto quando administrado em um animal (por exemplo permitindo a otimização da

30 absorção no sangue seguindo oral administração) ou que otimize a liberação à um compartimento biológico de interesse (por exemplo, o cérebro ou sistema linfático) relativo ao composto parente. Preferidas pró-drogas incluem derivativos de um composto desta invenção com avançadas solubilidade aquosa

ou transporte ativo através da membrana do intestino, relativa ao composto parente. Um importante aspecto desta invenção é um método para o tratamento de câncer em um indivíduo, que necessite dele, que compreende a administração ao indivíduo d uma quantidade de tratamento efetivo de uma

5 composição contendo um composto desta invenção. Vários cânceres que poderão assim ser tratados são notados de outra parte aqui, e incluem entre outros cânceres que são ou se tornam resistentes a outro agente anticâncer como Gleevec, Iressa, Tarceva ou um outro agente aqui citado. O tratamento poderá ser provido em combinação com uma ou mais terapias de câncer, como,

10 cirurgia, radioterapia (por exemplo radiação-gama , radioterapia por feixe de nêutron, radioterapia por feixe de elétron, terapia próton, braquiterapia, isótopos radioativos sistemáticos, etc.), terapia endócrina, modificados à respostas biológicas (como interferons, interleucinas, e fator de necrose de tumor (TNF para nominar ao mens) hipertermia, crioterapia, agentes para atenuar qualquer

15 efeito adverso (como antieméticos) e outras drogas quimioterapeutas contra o câncer. O (s) outro (s) agente (s) poderão ser administrados usando uma formulação, rota, de administração e cronograma de dosagem da mesma ou diferente forma que usado com os compostos desta invenção. Referidas outras drogas incluem , mas não se limitam à um (a) ou mais dos (as) seguintes: agente

20 alclatante ou intercalante anticâncer (por exemplo, cloridrato de mecloretamina, cloridrato de clorambucil, Ciclofosfamida, Melfalan, e Ifosfamida); anti-metabólito (por exemplo Metotrexato), antagonista purina ou antagonista pirimida (como por exemplo, 6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracil. Citarabina, e Gencitabina); tóxico eixo (por exemplo, Vimblastina, Vincristina, Vinorelbina, e Paclitaxel), podofilotoxina

25 (por exemplo, Etoposida, Irinotecano. Topotecano); antineoplásicos (como Doxorubicina, Bleomicina e Mitomicina); nitrosourea (por exemplo, Carmustina, Lomustina); íon inorgânico (por exemplo Cisplatina, Carboplatina, Oxaliplatina ou oxiplatina); enzima (por exemplo, Asparaginase), hormônio (por exemplo, Tamoxifena, Leuprolide, Flutamida e Megestrol); inibidor mTOR (por exemplo,

30 Sirolimus (rapamicina), Temsirolimus (CCI779), Everolimus (RAD001), AP23573 ou outros componentes revelados na Patente Norte-Americana No. 7.091.213). inibidor proteasome, (como Velcade ou outro inibidor proteasome, (ver por exemplo WO 02/096933) ou outro inibidor NF-kb, incluindo por exemplo, um

inibidor I κ K), outros inibidores cinase (por exemplo inibidor de Src, BCR/Abl, kdr, fit3, aurora-2, síntese de glicogen cinase 3 ("GSK-3"), cinase EGF-R (por exemplo, Iressa, Tarceva, etc.), cinase VEGF-R, cinase PDGF-R, etc.). um anticorpo, receptor solúvel ou outro receptor antagonista contra um receptor ou hormônio implicado em um câncer (incluindo receptores como EGFR, ErbB2, VEGFR, PDGFR, e IGF-R; e agentes como Herceptina, Avastina, Erbitux, etc.). Para uma melhor discussão compreensiva das terapias de cânceres atualizadas, ver <http://www.nci.nih.gov/>, uma lista de drogas para oncologia aprovadas pelo FDA no <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, e em The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999., cujo inteiro conteúdo do qual é ora incorporado à presente por referência. Exemplos de outros agentes terapêuticos são notados aqui e incluem entre outros, Ziloprim, alenztuzmabe, altretamina, amifostina, nastrozole, anticorpos contra antígeno de membrana de próstata específica (como MLN-591, MLN591RL e mLN2704), trióxido arsênico, bexaroteno, bleomicina, busulfan, capecitabine, Gliadel Wafer, celecoxibo, clorambucil, gel cisplatina-epinefrina, cladribina, liposomal citarabina, solução B Elliots, epirubicina, estramustina, fosfato etoposide, etoposide, exemestano, fludarabina, 5-FU, fulvestranto, gencitabina, gentuzumabo-ozogamicina, acetato de goserelina, hidroxiurea, idarubicina, idamicina, ifosfamida, mesilato de imatibina, irinotecano (ou outro inibidor topoisomerase, incluindo anticorpos como MLB576 (XR11576), letraloza, leucovorina, levamisola leucovorina, daunorubicina liposomal. Melfalana, L-PAM, mesna, metotrexato, metoxalen, mitomicina C, MLN518 ou MLN608 (ou outros inibidores do receptor cinase tirosina fit-3, PDGF-R ou kit-c), itoxantrone, paclitaxel, Pegademase, pentostatina, sódio porfímero, Rituximabo (RITUXAN®), talco, tamoxifeno, temozolamida, teniposide, VM-26, topotecano, tretinoína, ATRA, valrubicina, vinorelbina, ou pamidronato, zoledronato ou outro bisfosfonato. Esta invenção ainda compreende a preparação de um composto de quaisquer das Fórmulas I, II, III, IIa, lib, IIIa, IIIb, IIIc ou de qualquer outro componente desta invenção. A invenção ainda compreende o uso de um composto da invenção, ou um derivativo do mesmo farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer agudo ou crônico (incluindo leucemias e tumores sólidos, primários ou com metástase, incluindo cânceres como os aqui

mencionados e incluindo cânceres resistentes ou refratários à uma ou mais terapias). Os compostos desta invenção são apropriados para a fabricação de um medicamento anticâncer. Os compostos da presente invenção são também adequados na fabricação de um medicamento para atenuar ou prevenir doenças através da inibição de uma ou mais cinases como Src, kdr, abl, etc.. Outras doenças que poderão ser tratadas com um composto desta invenção, incluem doenças metabólicas, doenças inflamatórias, e osteoporoses, e outras doenças dos ossos. Nesses casos o composto desta invenção poderá ser usado como uma mono-terapia ou poderá ser administrado em conjunto com a administração de outra droga para a doença, como por exemplo, um bisfosfonato no caso de osteoporose ou outras doenças relacionadas aos ossos. Esta invenção ainda compassa uma composição compreendendo um composto da invenção, incluindo um composto de quaisquer das classes descritas ou sub-classes, incluindo aquelas de quaisquer das Fórmulas citadas acima, entre outras, preferivelmente em uma quantidade efetiva terapeuticamente, em associação com ao menos um condutor farmaceuticamente aceitável, adjuvante ou diluente. Os compostos desta invenção são ainda adequados como padrões e reagentes para a caracterização de várias cinase, mas não se limitando à família de cinases krd e Src, bem como para o estudo do tipo da referida cinase no fenômeno biológico ou patológico, para estudos de caminhos para o transporte do sinal intra-celular mediado pelas referidas cinases, para a avaliação comparativa de novas cinases inibidoras, e para o estudo de vários outros cânceres nas linhas de células e modelos animais.

3. Definição

Na leitura deste documento, as seguintes informações e definições serão aplicadas, a não ser contrariamente indicado. Em adição, caso contrário indicado, todas as ocorrências de um grupo funcional são independentemente escolhidas, como ao leitor em alguns casos lembrado pelo uso de uma marca impressa para indicar simplesmente que as ocorrências poderão ser as mesmas ou diferentes (por exemplo, R, R', R", ou Y, Y', Y", etc.). O termo "alcila" tenciona incluir linear (ou seja não ramificado ou acíclico), ramificado, cíclico ou grupos de hidrocarbono aromáticos não policíclicos, que são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos funcionais. A menos de contrariamente especificado

grupos “alcila” conte, de um à oito, e preferivelmente um à seis átomos de carbono. Alcila C₁₋₆ tenciona incluir grupos de alcila C₁, C₂, C₃, C₃, C₄ e C₅. Alcila inferior se refere à grupos alcila contendo de 1 à 6 átomos de carbono. Exemplos de Alcila, incluem , mas não se limitam à metila, etila, n-propila, isopropila, butila, isobutila, séc-butila, tert-butila, ciclobutila, pentila, tert-pentila isopentila, cicclopentila, hexila, isohexila, ciclohexila, etc.. Alcila poderá ser substituível ou insubstituível. Ilustrações de grupos alcila substituíveis incluem , mas não se limitam à fluorometila, dufluorometila, trifluorometila, 2-fluoroetila, 3-fluoropropila, hidroximetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, benzila, benzila substituída, fenetila, fenetila substituída, etc.. O termo “alcoxila” representa um sub-conjunto da alcila no qual um grupo alcila como acima definido com o número indicado de carbonos anexados através de uma ponte de oxigênio. Por exemplo, “alcoxila” se refere à grupos –O-alcila, onde o grupo alcila contém de 1 à 8 átomos de carbono de uma configuração linear, ramificada ou cíclica. Exemplos de “alcoxila” incluem , mas não se limitam à, metoxila, etoxila, n-propoxila, i-propoxila, t-butoxila, n-butoxila, s-pentoxila e outros similares. “Haloalcila” é tencionado para incluir ambas cadeias lineares e ramificadas de hidrocarbono saturado, tendo um ou mais carbonos substituídos com um Halogênio. Exemplos de haloalcila, incluem mas não se limitam, à trifluorometila, triclorometila, pentafluoroetila, e similares. O termo “alcenila” é pretendido para incluir cadeias de hidrocarbono de configuração linear, ramificada ou cíclica. A menos que contrariamente especificado, “alcenila” se refere à grupos usualmente tendo de dois à oito, freqüentemente de dois à seis átomos de carbono. Por exemplo, “alcenila” poderá ser referir à pro-2-enila, but-2-enila, but-3-enila, 2-metilprop-2-enila, hex-5-enila, 2,3-dimetilabut-2-enila, e similares. Além disso, os grupos alcenila, poderão ser substituíveis ou insubstituíveis. O termo “alcinila” é intencionado para incluir cadeias de hidrocarbono de configuração linear ou ramificada, tendo um ou mais elo triplo de carbono-carbono caso ocorra algum ponto de instabilidade ao longo da cadeia. A menos que contrariamente especificado, os grupos “alcinila” referem-se à grupos tendo de dois à oito, preferivelmente de dois à seis carbonos. Exemplos de “alcinila” incluem , mas não se limitam à prop-2-inila, but-2-inila, but-3-inila, pent-2-inila, 3-metilapent-4-inila, hex-2-inila, hex-5-inila, etc.. Além disso. Os grupos alcinila poderão ser

- substituíveis ou insubstituíveis. O cicloalcila é um sub-conjunto do alcila e inclui quaisquer grupos de hidrocarbono policíclicos ou cíclicos estáveis de 3 à 13 átomos de carbono, qualquer deles sendo saturado. Exemplos dos referidos cicloalcila incluem , mas não se limitam à, ciclopropila, norbornila,
- 5** [2.2.2]bibiclooctano, [4.4.0]biciclododecano, e similares, que em caso de outras porções de alcila, poderão opcionalmente ser substituídos. O termo “cicloalcila” poderá ser usado permutável com o termo “carbociclo”. O cicloalcenila é um sub-conjunto do alcelina e inclui quaisquer grupos de hidrocarbono policíclicos de 3 à 13 átomos de carbono, preferivelmente de 5 à 8 átomos de carbono, contendo
- 10** um ou mais elos duplos de carbono-carbono são saturados, uma vez que poderão haver rupturas, que poderão ocorrer em qualquer ponto ao longo do ciclo. Exemplos do referido cicloalcenila incluem , mas não se limitam, à ciclopentenila, ciclohexenila e similares. O cicloalcinila é um sub-conjunto de alcinila e inclui quaisquer grupos de hidrocarbono policíclicos ou cíclicos estáveis
- 15** de 0 à 13 átomos de carbono, preferivelmente de 5 à 8 átomos de carbono que contenha um ou mais elos duplos de carbono-carbono, uma vez que rupturas poderão ocorrer em algum ponto ao longo do ciclo. Exemplos do referido cicloalcenila incluem , mas não se limitam à ciclopentenila, ciclohexenila e similares. O cicloalcinila é um sub-conjunto do alcinila e inclui quaisquer grupos
- 20** de hidrocarbono policíclicos ou cíclicos estáveis de 5 à 13 átomos de carbono, que contenha um elo triplo de carbono-carbono não saturado, uma vez que rupturas poderão haver em algum ponto ao longo do ciclo. Como no caso de outras porções de alcenila e alcinila, o cicloalcenila e cicloalcinila poderão opcionalmente serem substituídos. “Heterociclo”, !heterociclila , ou “heterocíclico”
- 25** como usado aqui, referem-se à sistemas de anéis não aromáticos tendo de cinco à quatorze anéis de átomo, preferivelmente cinco à dez, nos quais um ou mais anéis de carbono, preferivelmente de um à quatro, sendo cada um deles substituído por um heteroátomo como N, O ou S. Exemplos não limitativos de anéis heterocíclicos incluem um 3-1H-benzimidazol-2 (1-substituído)-2-oxo-
- 30** benzimidazol-3-ila, 2-tetrahidrofuanila, 3-tetrahidrofuranila, 2-tetrahidrotiofenila, 3-oxo-benzimidazol-3-ila, 2-tetrahidrofuranila, 3-tetrahidrofuranila, 2-tetrahidrotiofenila, 3-tetrahidrotiofenila, 2-morfolina, 3-morfolina, 4-morfolina, 4-morfolina, 2-tiomorfolina, 3-tiomorfolina, 4-tiomorfolina, 1-pirrolidinila, 2-

pirrolidinila, 3-pirrolidilina, 1-piperazinila, 2-piperazinila, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-piperidinila, 4-tiazolidinila, diazolonila, diazolonila substituída-N, 2-ftalimidinila, benzoxanila, benzopirrolidinila, benzopiperidinila, benzoxoalanila, benzotiolanila, e benzotionila. incluem ainda com o escopo do

5 termo “heterociclila” ou “heterocíclico”, como aqui usado, um grupo em que o anel contendo heteroátomo não aromático é fundido à um ou mais anéis aromáticos ou não aromáticos, como, indolinila, cromanila, fenantridinila, ou tetrahydroquinolinila, onde o radical ou ponto de fixação é o anel contendo heteroátomo não aromático. Os termos “heterociclo”, “heterociclila”, ou

10 “heterocíclico” se saturados ou parcialmente saturados também referem-se à anéis que são opcionalmente substituídos. O termo “arila” usado isolado ou como parte de uma maior porção como “aralcila”, “aralcoxila”, ou “ariloxialcila”, referem-se à grupos de anéis aromáticos tendo de seis à quatorze anéis de átomo, como fenila, naftalina, 2-naftalina, 1-antracila e 2-antracila. Um anel “arila”

15 poderá conter um ou mais substituintes. O termo “arila” poderá ser usado de modo permutável com o termo “anel arila”. “Arila” também incluirá sistemas de anéis aromáticos policíclicos fundidos aos quais um anel aromático é fundido à um ou mais anéis. Exemplos não limitativos de grupos de anéis arila apropriados incluem fenila, hidroxifenila, halofenila, aloxifenila, dialcoxifenila, trialcoxifenila,

20 alcilenedioxifenila, naftalina, fenantrila, alcoxifenila, dialcoxifenila, trialcoxifenila, alcilenedioxifenila, naftalina, fenantrila, antrila, fenantro, e similares, bem como, naftalina-1, naftalina-2, antracila-1, antracila-2. Também são incluídos dentro do escopo do termo “arila”, como aqui usado, um grupo no qual um anel aromático é fundido à um ou mais anéis não aromáticos, como em um indanila,

25 fenantridinila, tetrahidronaftalina, onde o radical ou o ponto de fixação é o anel aromático. O termo “heteroarila” como aqui usado refere-se à porções aromática de poliheterocíclicos e heterocíclicos estáveis, tendo de 5 à 14 anéis de átomo. Os grupos heteroarila poderão ser substituíveis ou não substituíveis e poderão compreender um ou mais anéis. Exemplos de típicos anéis heteroarila incluem

30 grupos anéis monocíclico de 5 membros, como tienila, pirrolina, imidazolila, pirazolila, furila, isotiazolila, furazanila, isoxazolila, tiazolila e similares; grupos monocíclicos de 6 membros como piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila e similares; e grupos de anéis heterocíclicos policíclicos como

benzo[b]tienila, nafto[2-3]tienila, tiantrenila, isobenzofuranila, cromelnila, xantenila, fenoxatienila, indolizinila, isoidolila, indolila, indazolila, purinila, isoquonolina, quinolila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, benzotiazole, benzimidazole, tetrahydroquinolina, cinolinila, carbozilila, betacarbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, fenazinila, isotiazolila, fenotiazianila, fenoxazinila, e simiares (ver por exemplo Katrizky, Handbook of Heterocyclic Chemistry). Além dos específicos exemplos de anéis de heteroarila, também incluem furanila-2, furanila-3, imidazolila-N, imidazolila-2, imidazolila-4, imidazolila-5, isoxazolila-3, isoxazolila-4, isoxazolila-5, oxadiazolila-2, oxadiazolila-5, oxazolila-2, oxazolila-4, oxazolila-5, pirrolila-1, pirrolila-2, pirrolila-3, piridila-2, piridila-3, piridila-4, pirimidila-2, pirimidila-4, pirimidila-5, piridazinila-3, tiazolila-2, piridila-2, piridila-3, pirimidila-2, pirimidila-4, pirimidila-5, piridazinila-3, tiazolila-2, tiazolila-4, tiazolila-5, tetrazolila-5, triazolila-2, triazolila-5, tienila-3, carbozolila, benzimidazolila, benzotienila, benzofuranila, indolila, quinolinila, benzotriazolila, benzotiazolila, benzooxazolila, benzimidazolila, isoquinolinila, indolila, isoindolila, acridinila ou benzoisoxazolila. Grupos heteroarila ainda incluem um grupo no qual um anel heteroaromático é fundido à um ou mais anéis aromáticos e não aromáticos onde o radical ou ponto de fixação está no anel heteroaromático. Exemplos incluem tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, pirido[3,4-d]pirimidinila, imidazo[1,2-a]pirimidila[1,2-a]pirazinila, imidazo[1,2-a]piridinila, imidazo[1,2-c]pirimidila, piralo[1,5-a][1,3,5]triazinila, pirazolo[1,5-c]pirimidila, imidazo[1,2-b]piridazinila, imidazo[1,5-a]pirimidil, pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazina, quinolila, isoquinolila, quinoxalila, imidazotriazinila, pirrolo[2,3-d]pirimidila, triazolopirimidila, pirodopirazinila. O termo “heteroarila” ainda refere-se à anéis que são opcionalmente substituídos. O termo “heteroarila” poderá ainda ser usado de forma permutável com o termo “anel heteroarila” ou com o termo “heteroaromático”. Um grupo arila (incluindo a parte arila de uma porção de aralcila, aralcoxila, aariloxialcila e similares) ou grupo heteroarila (incluindo a parte heteroarila de um heteroalcila ou a porção de heteroarilcoxila e similares) poderá conter um ou mais substituintes. Exemplos dos substituintes apropriados do átomo de carbono saturado de um arila ou grupo heteroarila incluem halogênio (F, Cl, Br ou I). $-\text{CN}$, $-\text{R}^4$, $-\text{OR}^2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$, (onde r é um inteiro de 0, 1 ou 2), $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{NR}^2\text{R}^3$, $-(\text{CO})\text{YR}^2$, $-\text{O}(\text{CO})\text{YR}^2$,

- NR²(CO)YR², -S(CO)YR², -NR²C(=S)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², onde cada ocorrência de Y é independentemente -O-, -S-, -NR³-, ou um elo químico; - (CO)YR² então representando -C(=O)R², -C(=O)OR² e, -C(=O)NR²R³. Adicionais substituintes incluem -YC(=NR³)YR², -COCOR², -COMCOR² onde M é um
- 5** grupo alcila de carbono 1-6), -YP(=O)(YR⁴)(YR⁴)(incluindo entre outros -P(=O)(R⁴)₂), -Si(R²)₃, -NO₂SO₂R² e -NR²SO₂NR²R³. Para ilustrar ainda os substituintes nos quais Y é -NR³ inclui-se então entre outros, -NR³C(=O)R², -NR³C(=O)NR²R³, -NR³C(=O)OR² e -NR³C(=NH)NR²R³. R² e R³ são substituintes em cada ocorrência e independentemente selecionados à partir do
- 10** hidrogênio, alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcenila, cicloalcinila, arila, heteroarila, heterociclila, e R² e R³ (e R⁴) são substituintes que devem propriamente ser substituíveis ou insubstituíveis. Exemplos de substituintes permitidos em R², R³ e R⁴ incluem entre outros, grupos amina, alcilamina, dialcilamina, aminocarbonila, halogênio, alcila, alcenila, alcinila, arila, heteroarila,
- 15** carbociclo, heterociclo, alcilaminocarbonila, dialcilaminocar-bonila, alcilaminocarboniloxila, dialcilaminocarboniloxila, nitro, ciano, carboxila, alcoxicar-bonila, alcilacarbonila, hidroxila, alcoxila, haloalcoxila. Adicionais ilustrativos exemplos incluem protegido OH (como aciloxila), fenila, fenila substituído, O-fenila, -O- (substituído) fenila, benzila, substituído benzila, -O-fenetila (ou seja, -OCH₂CH₂C₆H₅), -O-(substituído) fenetila. Ilustrações não limitativas de uma porção substituída de R², R³, R⁴ incluem haloalcila e trihaloalcila, alcoxialcila, halofenila, -M-heteroarila, -M-heterociclo, -M-arila, -M-
- 20** OR², -M-OR², -M-SR², MNR²R³M, -M-NR²R³, -M-NR²R³, -M-OC(O)NR²R³, -M-NR²C(O)OR², -M-C(O)R², -M-C(=S)R², -M-C(=S)NR²R³, -M-C(O)NR²R³, -M-
- 25** NR²C(O)OR², -M-C(O)R², -M-C(O)R², -M-C(=S)R², -M-C(=S)NR²R³, -M-C(O)NR²R³, -M-C(O)NR²R³, -M-NR²C(NR³)NR²R³C(S)NR²R³, -M-S(O₂)R³, -M-C(O)R³, -M-OC(O)R³, -MC(O)SR², -M-S(O)₂NR²R³, -C(O)-M-C(O)R², -M-C(O)R², -MC₂R², -MC(=O)NR²R³, -M-C(=NR)NR²R³ e -M-OC(=NH)R²R³ (onde M é um grupo alcila carbono 1-6. Alguns mais específicos exemplos incluem , mas não
- 30** se limitam à clorometila, triclorometila, trifluorometila, metoxietila, alcoxifenila, halofenila, -CH₂-arila, -CH₂-heterociclo, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OC(O)NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂Net₂, -CH₂OCH₃, -C(O)NH₂, -CH₂CH₂-heterociclo, -C(=S)CH₃, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)Oet, -C(O)NH-

- ciclopropila, $C(O)NHCH_2CH_2$ -heterociclo, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2F$, $-C(O)CH_2$ -heterociclo, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-CH_2CH_2P(O)(CH_3)_2$, $Si(CH_3)$ e similares. Um alifático, ou seja, alcila, alcenila, alcinila, alacoxila, haloalcila, cicloalcila, cicloalcenila, cicloalcinila ou heterocíclico não aromático, o grupo poderá então conter um ou mais substituintes. Exemplos de apropriados substituintes nos referidos grupos, incluem, mas não se limitam, àqueles listados acima para os átomos de carbono, de um grupo arila ou heteroarila e em adição incluem os seguintes substituintes para um átomo de carbono saturado: $=O$, $=S$, $=NH$, $=NNR^2R^3$, $=NNHC(O)R^2$, $=BBHCO_2R^2$, ou $=NNHSO_2R^2$, onde R^2 em cada ocorrência é independentemente H, alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcenila, arila, heteroarila, heterociclila. Exemplos ilustrativos dos substituintes em um grupo alifático, heteroalifático ou heterocíclico, incluem grupos amina, alcilamima, dialcilamina, aminocarbonila, halogênio, alcilaminocarbonila, dialcilaminocarbonila, alcilaminocarboniloxila, dialcilaminocarboniloxila, alcoxila, nitro, $-CN$, carboxila, alcoxicarbonila, alcilcarbonila, $-OH$, haloalcoxila ou haloalcila. Ilustrativos substituintes em um nitrogênio, ou seja, em um arila, heteroarila ou anel heterocíclico não aromático, incluem R^4 , $-NR^2R^3$, $-C(=O)R^2$, $-C(=O)OR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-C(=O)NR^2R^3$, $-C(=NR^2)OR^2$, $-C(=NR^2)R^3$, $-COCOR^2$, $-COMCOR^2$, $-CN$, $-SO_2R^3$, $S(O)R^3$, $-P(=O)(YR^2)(YR^2)$, $-NR^2SO_2R^3$ e $-NR^2SO_2NR^2R^3$, onde cada ocorrência de R^2 e R^3 é independentemente hidrogênio, alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcenila, cicloalcinila, arila, heteroarila, heterociclila. Esta invenção inclui somente aquelas combinações de substituintes e variáveis que resultem em um composto praticável quimicamente ou estável.
- Um composto estável ou um composto quimicamente praticável é aquele que tenha estabilidade suficiente para permitir a sua preparação e detecção. Preferidos compostos desta invenção são suficientemente estáveis de modo que eles não são substancialmente alterados quando mantidos à uma temperatura de $40^\circ C$. Na ausência de umidade ou de outras condições reativas quimicamente por ao menos uma semana. Certos compostos desta invenção poderão existir em formas tautoméricas, e esta invenção ainda inclui todas as referida formas tautoméricas desses compostos a não ser contrariamente especificado. Assim a não ser contrariamente estabelecido, as estruturas

relatadas tem também como objetivo incluir todas formas estereoquímicas da estrutura, ou seja, as configurações R e S para cada centro assimétrico. Assim, simples isômeros estereoquímicos, bem como misturas enantioméricas e diastereoméricas dos presentes compostos estarão dentro do escopo da invenção. Assim a invenção inclui cada diastereômero ou enantiômero livres de outros isômeros (>90% e preferivelmente >95% livre de outros estereoisômeros em uma base molar), bem com da mistura de outros isômeros. Particulares isômeros óticos poderão ser obtidos pela resolução de misturas racêmicas de acordo com processos convencionais, como por exemplo, a formação de sais diastereoisoméricos, pelo tratamento com um ácido ativo opticamente ou base. Exemplos de apropriados ácidos são tartárico, diacetiltártarico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico e canforsulfônico e então a separação da mistura do diastereoisômeros pela cristalização seguida pela liberação das bases opticamente ativas desse sais. Um diferente processo para a separação dos isômeros óticos envolve o uso de uma coluna cromatográfica quiral favoravelmente escolhida para maximizar a separação dos enantiômeros. Ainda outro método envolve a síntese de moléculas diastereoisoméricas covalentes pela reação dos compostos da invenção com um ácido puro opticamente em uma forma ativada ou um isocianato quimicamente puro. Os diastereoisômeros sintetizados poderão ser separados por meios convencionais como cromatografia, destilação, cristalização ou sublimação, e então material hidrolizado libera o composto enantiomericamente puro. Os compostos ativos óticos da invenção poderão ser obtidos pelo uso ativo de materiais padrão. Esses isômeros poderão ser na forma de um ácido livre, uma base livre, um éster ou sal. Os compostos desta invenção poderão existir em forma radio-rotulada, ou seja, os compostos poderão conter um ou mais átomos contendo uma massa atômica ou diferente número de massas da massa atômica ou do número de massas, ordinariamente encontradas na natureza. Radioisótipos de hidrogênio, carbono, fósforo, flúor, e cloreto incluem ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{43}F e ^{36}Cl , respectivamente. Os compostos desta invenção que contém aqueles radiosótopos e/ou outros radioisótipos de outros átomos estão dentro do escopo desta invenção. Triciado, ou seja, ^3H , e carbono -14, isto é, ^{14}C , radioisótipos são particularmente preferidos por sua fácil preparação e detecção. Os

compostos radio-rotulados desta invenção poderão geralmente ser preparados por método conhecidos pelo estado da técnica e identificado por um especialista na matéria. Convencionalmente, referidos compostos radio-rotulados poderão ser preparados pela realização dos procedimentos revelados no presente pedido, exceto substituindo um eficaz reagente radio-rotulado por um reagente não radio-rotulado.

4. Visão Geral Sintética

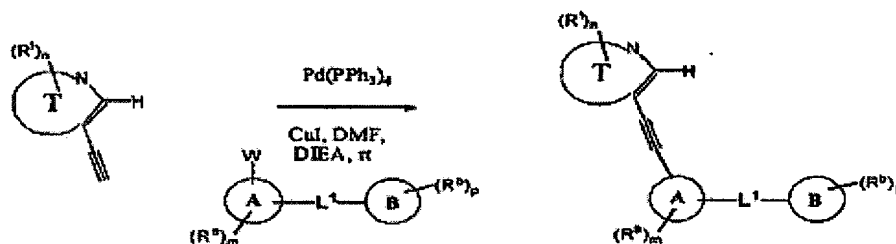
O usuário terá uma muito extensa literatura sobre heterocíclico e outras relevantes transformações químicas, tecnologias de recuperação e purificação para retirar, em combinação com a informação contida nos exemplos que seguem, para o direcionamento de estratégias sintéticas, grupos de proteção, e outros materiais e métodos adequados para a síntese, recuperação e caracterização dos compostos desta invenção, incluindo compostos contendo as várias escolhas de R^t , R^a , R^b , R^c , R^d e Anéis T, A, B, C e D. As seguintes referências, e as referências já citadas, poderão ser de particular interesse: WO 01/27109, WO 02/066478, WO 02/30428, WO 02/080911, WO 02/080914, WO 2004/03345, WO 2004/035578, WO 2004/23972, WO 2005/105798, US 2003/0119842, US 2004/0023972, US 2004/0122044, US 2004/142961, US 2005/0239822, US 64320365 e US 6703403 são referências da preparação de imizadol[1,2-a]piridinas; WO 05/030218, WO 03/02850 são referências ao imizadol[1,2-a]piridinas; WO 05/047290, WO 03/089434, US 6589952 referem-se à imidazol[1,2-b]piridazinas; e WO 05/070431; WO 96/35690; WO 04/089471 referem-se à pirazolo[1,5-a]pirimidinas. Vários caminhos sintéticos poderão ser usados para produzir os compostos aqui descritos, incluindo aqueles representados esquematicamente a seguir. O usuário apreciará que grupos de proteção poderão ser usados nesses caminhos. "Grupos de proteção" são porções que são usadas para temporariamente bloquear a reação química em um potencial local reativo (por exemplo, uma amina, hidroxila, tiol, aldeída, etc.), de modo que a reação possa ser realizada seletivamente em outro local em um composto multifuncional. Em preferidas incorporações, um grupo de proteção reage seletivamente com bom rendimento para dar um substrato protegido que seja adequado para reações planejadas; o grupo de proteção deverá ser seletivamente renovável por reagentes apropriadamente viáveis, preferivelmente

reagentes não tóxicos que não atacas indevidamente outros grupos funcionais; o grupo de proteção preferencialmente forma um derivativo apropriado separado (mais preferivelmente sem a geração de centros estereogênicos adicionais); e tendo o grupo de proteção um mínimo de funcionalidade adicional para evitar a complicação de outros locais de reação. Uma ampla variedade de grupos de proteção e estratégias, reagentes e condições para a organização e remoção deles são bem conhecidos pelo estado da técnica. Ver, por exemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York; 1999. Para adicional informação prática nas metodologias do grupo de proteção (materiais, métodos e estratégias, para a proteção e não proteção) e outras transformações químicas sintéticas adequadas na produção dos compostos ora descritos; ver em R. Larock, Comprehensive Organic Transformations. WCH Publishers (1989); T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley e Sons (1999); L. Fieser e M. Fieser, Fieser e Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Sons (1994); e L. Paquette, Ed. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Sons (1995). O inteiro conteúdo dessas referências é incorporado ao presente pedido por referência. Além disso, um dos escolhidos reagentes poderá ser enriquecido para um desejado isótopo, por exemplo, deutério no lugar de hidrogênio, para criar compostos desta invenção contendo os referidos isótopos. Os compostos contendo deutério no lugar de hidrogênio em um ou mais locais, ou contendo vários isótopos de C, N, P e O, sendo encompassados por esta invenção e podendo serem usados, por exemplo, no estudo na distribuição do metabolismo e/ou tecido dos compostos ou para alterar a taxa ou caminho do metabolismo ou outros aspectos do funcionamento biológico. Os compostos desta invenção poderão ser sintetizados usando os métodos descritos abaixo, juntamente com métodos conhecidos no estado da técnica da química orgânica sintética, ou por uma variação delas como apreciado por um especialista na matéria. Preferidos métodos, incluem , mas não se limitam àqueles descritos abaixo. As reações são realizadas em um solvente apropriado aos reagentes e materiais empregados e utilizados para a transformação efetuada. Será entendido para um especialista no assunto em síntese orgânica que a funcionalidade presente na molécula deverá ser

consistente para as transformações propostas. Isto certas vezes requer uma melhor análise para modificar as fases sintéticas ou para selecionar um esquema de um processo no sentido de obter-se um desejado composto da invenção. Um composto da presente invenção poderá ser preparado como mostrado no

5 Esquema I ao Esquema XIX, por via de métodos padrão para um especialista na matéria. Um paládio catalisado Sonogashira acoplando uma reação é usado ao link “topo” do Anel T para a parte inferior da porção do Anel A]-[Anel B] como ilustrado no Esquemas I e II. No Esquema I a reação acoplada ao Sonogashira é realizada com acetilênico do “topo” do Anel T e com a parte inferior do [Anel A]-

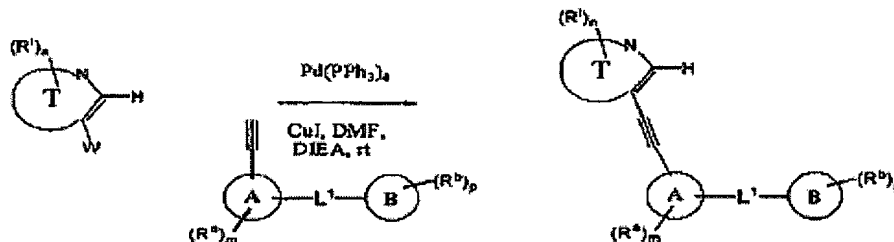
10 [L¹]-[Anel B] que tenha sido ativado pela presença de um grupo reativo W, que seja um I, u m Br ou outro grupo reativo permitindo a desejada reação de acoplamento. As variáveis no W-[Anel A]-[L¹]-[Anel B] são como definidas previamente, ou seja os Anéis A e B sendo substituídos pelos permitidos grupos R^a e R^b, respectivamente.



Esquema I: Reação do Acoplamento Sonogashira

Uma reação de acoplamento alternativa é descrita no Esquema II, no qual o Anel T é “ativado” pela presença de um grupo reativo W (como I ou Br) e sendo acoplado à “parte inferior” acetilênica do [Anel A][L¹] sob similar condições de

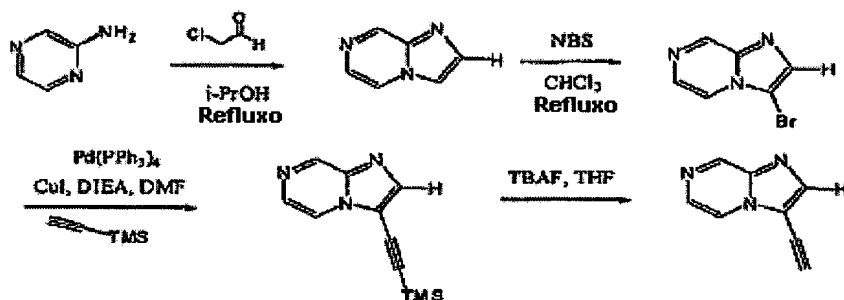
20 acoplamento do paládio catalisado.



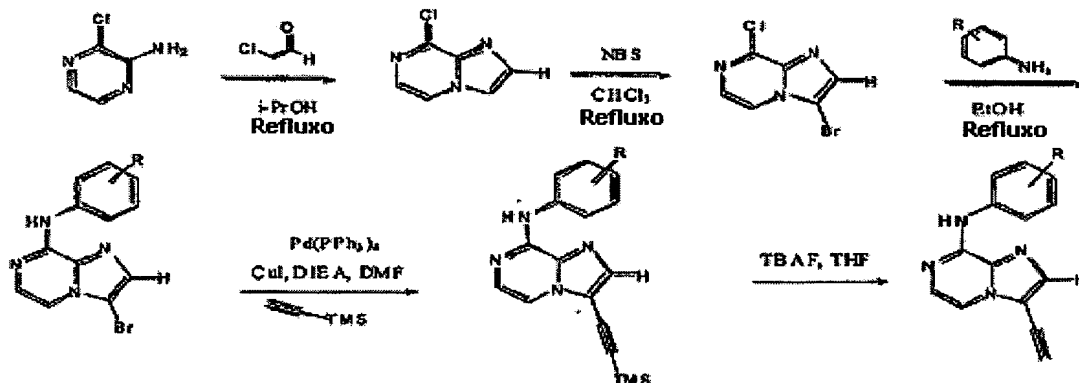
Esquema II: Reação Alternativa do Acoplamento Sonogashira

As condições do acoplamento Sonogashira descritas no Esquema II são aplicadas à todos Anéis T heteroarila bicíclico e adequadas para sintetizar todos compostos desta invenção. Vários caminhos sintéticos ilustrativos para a preparação das porções do Anel T acetilênico, baseados em transformações conhecidas, são ilustradas abaixo, nos Esquemas III à VIII:

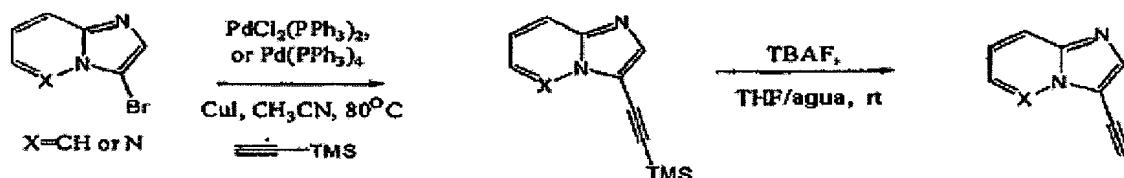
5



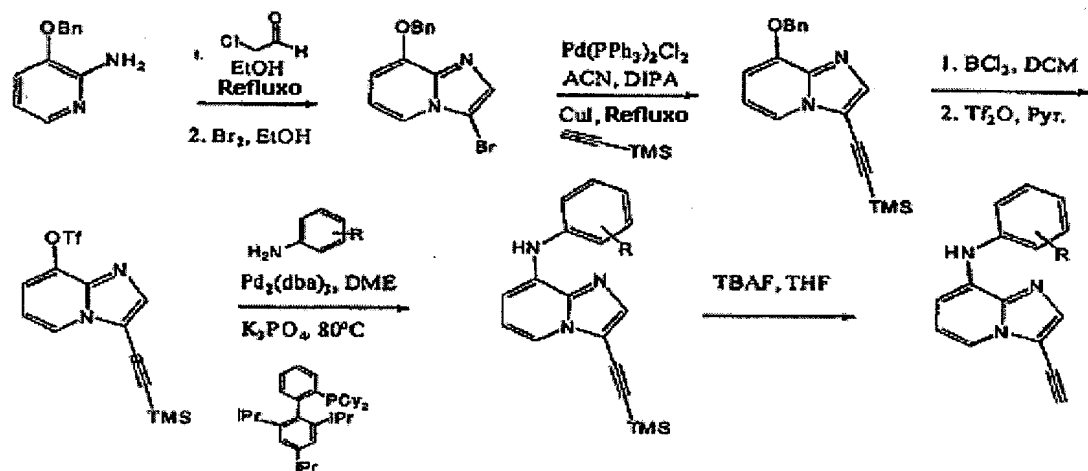
Esquema III: Preparação de 3-Etinilimidazol[1,2-a]pirazina



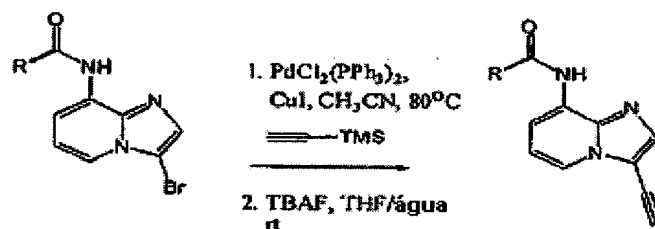
Esquema IV: Preparação de C-8 Substituído 3-Etinilimidazol[1,2-a]pirazinas



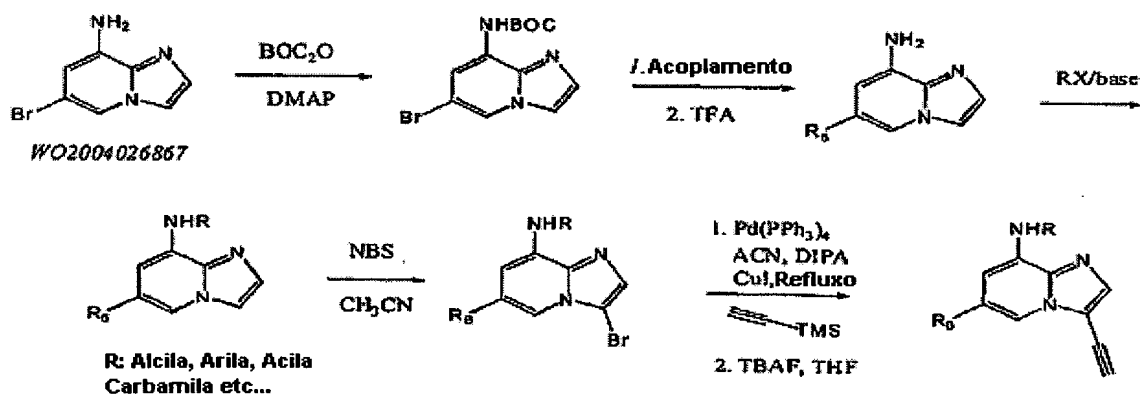
Esquema V: Preparação de 3-Etinilimidazol[1,2-a]piridina ou 3-Etinilimidazol[1,2-a]piridazina



Esquema VI: Preparação de C-8 Amina Substituída 3-Etinilimidazol[1,2-a]piridinas



5 Esquema VII: Preparação de C-8 Substituído 3-Etinilimidazol[1,2-a]piridinas



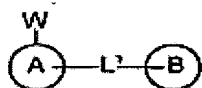
Esquema VIII: Preparação de C-6 e C-8 Substituído 3-Etinilimidazol[1,2-a]piridinas

Para a etapa de acoplamento, ver Malleron, J-L., Fiaud, J-C., Legros, J-Y. Handbook_of Palladium Catalyzed Organic Reactions. San Diego: academic Press. 1997.

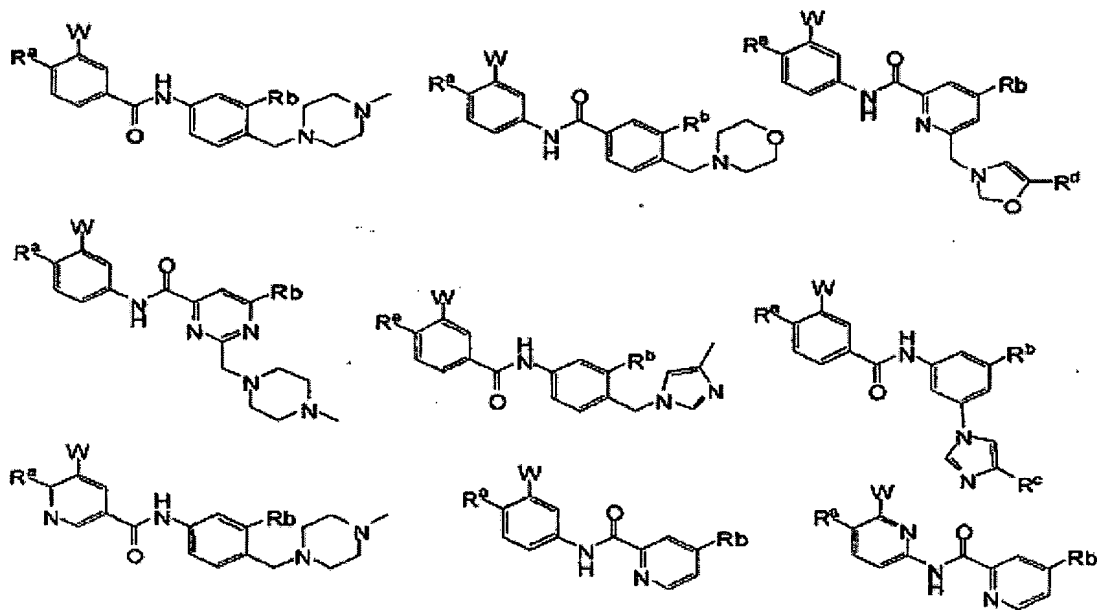
Um especialista na matéria reconhecerá esses métodos para a preparação de vários substituintes dos grupos de Anéis T acetilênicos, amplamente aplicados à

vários outros sistemas de anéis bicíclicos não mostrados. Os Esquemas IX à XII abaixo, representam a síntese dos compostos da Fórmula W-[Anel A]-[L¹][Anel B] que são adequadas para intermediar a reação de acoplamento descrita nos Esquemas I e II.

5 Deverá estar aparente que os intermediários da fórmula:



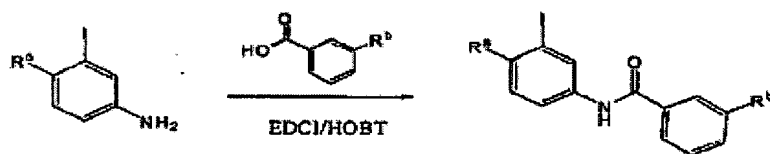
São de particular interesse por sua reação de acoplamento com o “topo” dos anéis heteroarila produzindo os compostos da presente invenção. Os grupos variáveis A, L¹ e B são como previamente definidos e opcionalmente substituídos como aqui descrito, e W sendo I ou um grupo reagente alternativo permitindo uma desejada reação de acoplamento. As ilustrações dos referidos intermediários incluem entre outros aqueles das seguintes estruturas:



onde a variáveis previamente definidas, ou seja, R^a, R^b, R^c e R^d são como previamente definidas. Por exemplo, R^a em algumas incorporações é escolhido de F para alcila, por exemplo, Me, entre outros, e R^b em algumas incorporações é escolhido a partir de Cl, F, Me, t-butila, -CF₃ ou -OCF₃ entre outros. Esses e outros componentes da fórmula W-[Ring A]-[L¹]-[Anel B] com os vários permitidos substituintes são adequados para a preparação dos correspondentes compostos da invenção como definidos na várias fórmulas, classes e sub-

classes aqui reveladas. Algumas rotas sintéticas ilustrativas para a preparação de reagentes e intermediários representativos são apresentados abaixo:

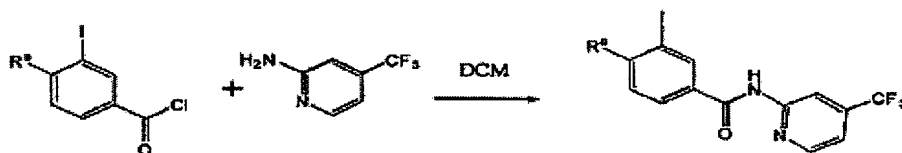
O Esquema IX descreve um síntese ilustrativa do W-[Anel A]-[L¹]-[Anel B] no qual os Anéis A e P são fenila e L¹ sendo NHC(O).



5

Esquema IX

O Esquema X representa a síntese de uma variante do esquema acima na qual o Anel B é um 2-piridina e L¹ é C(O)NH (ou seja, em outra orientação).



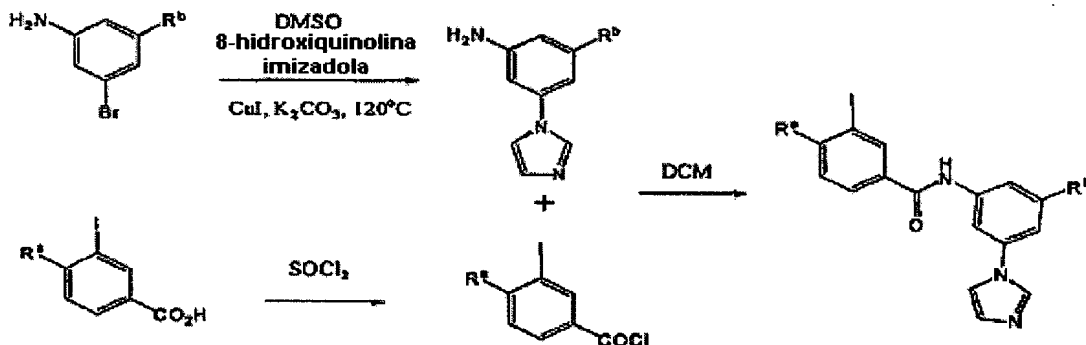
10

Esquema X

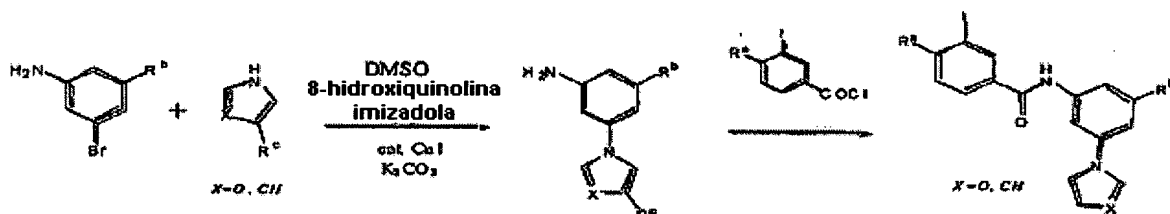
Os Esquemas XI e XII abaixo, ilustram a síntese de W-[Anel A]-[L¹]-[Anel B] no qual os Anéis A e b são fenila e o Anel C é um anel heteroarila. Esses intermediários são adequados para fazer os compostos da fórmula II.

Mais especificamente, O Esquema XI descreve a preparação dos intermediários, nos quais o Anel C é um anel imidazola.

15

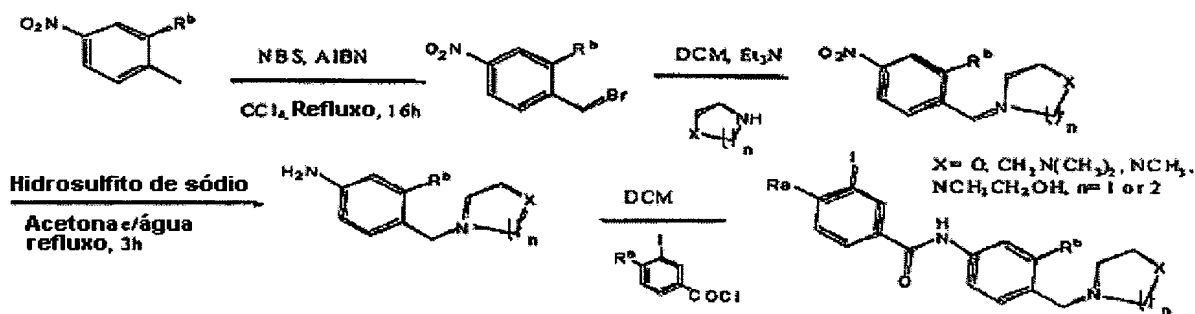


O Esquema XII descreve a preparação dos intermediários nos quais o Anel C é um pirrolo ou um anel oxazolo.

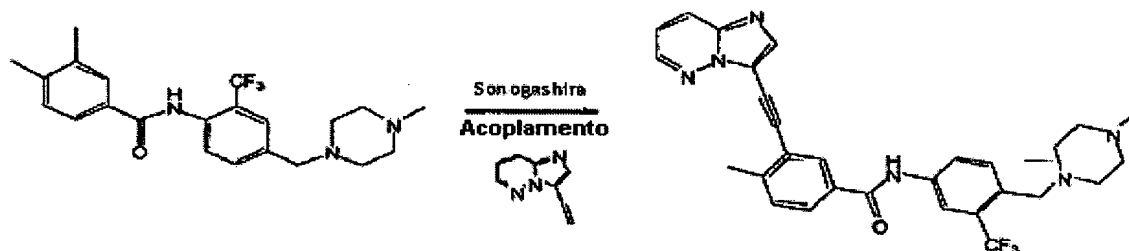


Esquema XII

O Esquema XII ilustra a síntese de W-[Anel A]-[L¹]-[Anel B] na qual os Anéis A e B são fenila e R^b substituído sendo L²-[Anel D]. Esses intermediários são adequados para fazer os compostos da fórmula III na qual o Anel D é um heterociclo de 5-6 membros, contendo um ou dois heteroátomos.



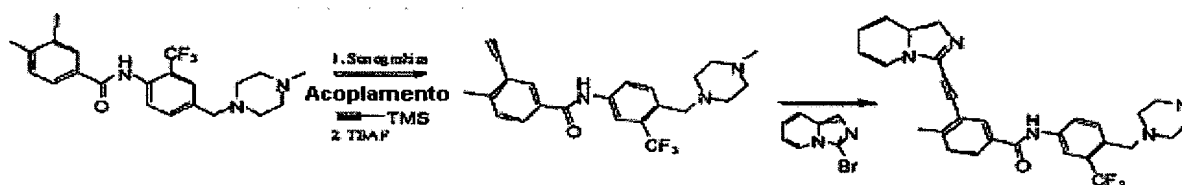
Neste Esquema, exemplos não limitativos dos substituintes R^b no Anel B são halo, por exemplo, Cl; grupos alcila inferiores, como por exemplo, isopropila; e substituídos grupos alcila inferiores, como por exemplo -CF₃; e exemplos não limitativos do Anel D sendo N,N-dimetilapirrolidina, N-(2-hidroxetila)piperazina, e N-metilapiperazina. Os intermediários W-[Anel A]-[L¹]-[Anel B], como aqueles representados nos vários Esquemas sintéticos acima mostrados, poderão ser reagidos com um Anel T acetilênico usando condições de acoplamento Sonogashira descrito no Esquema Geral I. Um exemplo é representado no Esquema XIV abaixo, no qual a porção do Anel T poderá ser ainda derivada após a etapa de acoplamento Sonogashira, para gerar vários substituintes interessantes análogos desta invenção.



Esquema XIV

Alternativamente, o W-[Anel A]-[L¹]-[Anel B] poderá ser reagido sob as condições Sonogashira com trimetilsilacetileno, antes do acoplamento com um Anel T ativado com iodo ou um bromo a não ser contrariamente descrito no Esquema Geral II.

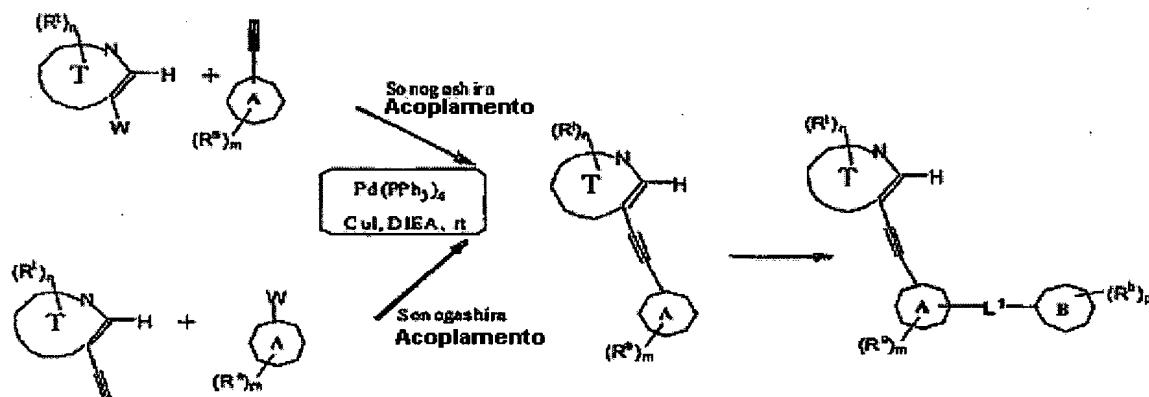
5 Um exemplo representado no Esquema XV:



Esquema XV

Em outras incorporações, as etapas poderão ser realizadas em um diferente ordem. Por exemplo, a reação do acoplamento Sonogashira poderá ser usada para o Anel T e para o Anel A antes de ligá-las à parte do Anel B e/ou [Anel B]-[L²]-[Anel D] e/ou [Anel B]-[Anel C] como mostrado no Esquema XVI.

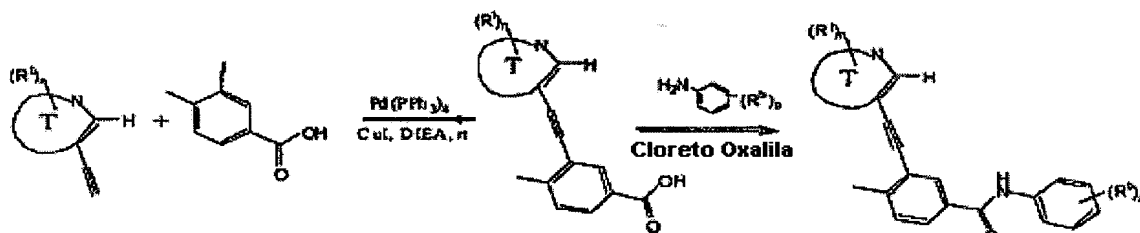
10



Esquema XVI

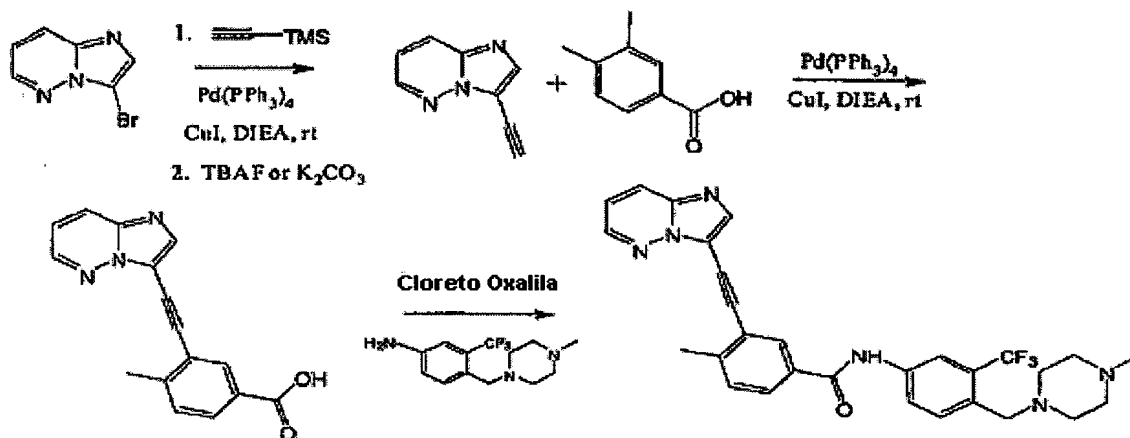
Em um exemplo não limitativo no qual o Anel A e o Anel B são fenila e L¹ sendo CONH, o Esquema XVII descreve o acoplamento Sonogashira de um Anel T acetilênico com 3-iodo-4-ácido metilbenzóico (uma porção do Anel A) para gerar um [Anel T] intermediário que passa por um acoplamento com amido com um opcionalmente substituída porção do Anel B

15

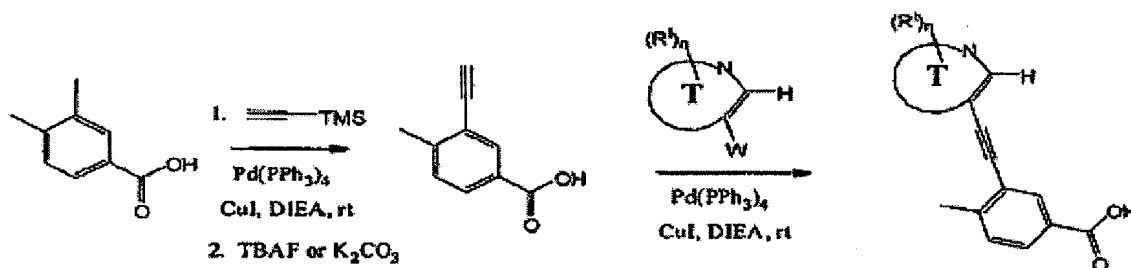


Esquema XVII

- 5 Este caminho é ilustrado no Esquema XVIII que representa o acoplamento de um Anel T acetilênico (ou seja, 3-etinilimidazol[1,2-a]piridazina com um substituído W-[Anel A](ou seja, 3-iodo-4-ácido metilabenzóico), seguido por um acoplamento de amido do resultante [Anel T]-[Anel A]-COOH intermediado com uma porção H_2N -[Anel B]- L^2 [Anel C](ou seja, 4-((4-metilapiperazin-1-ila)metila)-3-(trifluorometilanilina):



- 10 Alternativamente, como outra ilustração das opções do conjunto do usuário, o intermediário Anel A com 3-iodo-4-ácido trimetilabenzóico, que após ser desprotegido, poderá ter uma segunda reação de acoplamento Sonogashira com um ativado Anel T como ilustrado no Esquema XIX.



Esquema XIX

com caminhos sintéticos que como mencionado, combinado com os exemplos que seguem, e adicional informação aqui provida e convencionais materiais e

métodos, possibilitarão ao usuário a preparação de uma completa extensão aqui revelada.

6. Usos, Formulações, Administração Usos Farmacêuticos; Indicações

Esta invenção provê compostos tendo propriedades biológicas que a fazer ser interessante para o tratamento ou para a recuperação e melhora de doenças em que a cinase possa estar envolvida, sintomas das referidas doenças, ou o efeito de outros eventos fisiológicos mediados por cinases. Por exemplo, um número de compostos desta invenção tem sido mostrados para inibir a atividade da cinase tirosina de Src e abl, entre outras cinases tirosina que são supostas para mediar o crescimento, desenvolvimento e/ou metástase do câncer. Um número de compostos desta invenção tem sido também encontrados para fornecer potência na atividade in vitro contra linhas de células cancerosas, incluindo entre outras, células de leucemia K-562. As potências observadas superam as de 10-dobraem sendo mais poderosas que as de Gleevec em convencionais testes anti-proliferação com células K562. Referidos compostos são então de interesse para o tratamento de cânceres, incluindo tanto cânceres primários como com metástase, incluindo tumores sólidos, bem como linfomas e leucemias (incluindo CML, AML e ALL), e ainda incluindo cânceres que são resistentes à outras terapias, incluindo outras terapias envolvendo a administração de inibidores cinase como Gleevec, Tarceva ou Iressa. Referidos cânceres incluem, entre outros, câncer de pulmão, cervical, cólon e reto, mama, ovário, pâncreas, próstata, cabeça e pescoço, estroma gastrointestinal, bem como doenças como melanoma, múltipla mieloma, linfoma não Hodgkin, melanoma, cânceres gástricos e leucemias (como por exemplo, mielóide, linfócito, mielócito, e leucemias limboblásticas) incluindo casos que são resistentes à uma ou mais terapias, incluindo entre outras, Gleevec, Terceva ou Iressa. Resistência à varios agentes anticâncer poderão levar à uma ou mais mutações em um mediador ou efetuator do câncer (como por exemplo, mutação em uma cinase, como Src ou Abl) que são correlatas com a alteração das propriedade de ligação da proteína da droga, ligação de fosfato, ligação de proteínas, auto-regulagem e outras características. Por exemplo, no caso de BCR-Abl, a cinase associada com a leucemia mielóidfe crônica, resistente à Gleevec foi mapeada para uma variedade de mutações de BCR/Abl que são ligadas à uma variação de

- consequências funcionais, incluindo, entre outras, impedimento estéril da ocupação da droga, e local ativo da cinase, alteração de deformação da ligação de fosfato loop P, efeitos na conformação da ativação do loop em volta do local ativo, e outros. Ver, por exemplo, Shah et al, 2002, *Cancer Cell* 2, 117 – 125 e
- 5 Azam et al, 2003, *Cell* 112, 831 – 843 e referências citadas nos mesmos para representativos exemplos das referidas mutações em Bcr/Abl que se correlacionam com a resistência à droga. Ver também as seguintes referências para adicional informação prática no BCR/Abl, seu exemplo de mecanismo em CML e resistência à mecanismos conferindo resistência à drogas e mutações,
- 10 Kurzrock et al; Philadelphia leucemias de cromosomo-positivo, à partir de básicos mecanismos para terapias moleculares, *Ann Intern Med.* 2003 May 20; 138(10):819-30; O'Dwyer et al; Demonstração na Philadelphia clones de cromosomo negativo anormal em pacientes com crônico leucemia mielogena durante a maior parte de repostas genéticas, incluindo mesilate imatinibidora.
- 15 Leukemia. 2003 Mar; 17 (3)481-7; Hochhaus et al; Molecular and chromosomal mechanisms os resistance to imatinib (STI571) therapy, *Leukemia.* 2002. Nov 16(11)2190-6; O'Dwyer et al.. O impacto da evolução clonal em resposta ao mesilato imatinibitório (STI571) na fase CML acelerada, *Blood* 220. Sep. 1. 100(5):1628-33, Braziel et al., Achados em Hematopatologia e citonegia em
- 20 pacientes com leucemia mielogena crônica tratados com mesilato imatinibidora; 14 meses de experiência. *Blood.* 2002 Ju 15; 100(2)435-41; Corbin et al. Análise da base estrutural da especificidade da inibição da cinase Abl STI571, *J. Bio. Chem.* 2002 Aug 30; 277(35):32214-9; Wherteim et al; BCR-ABL efeitos de adesão induzida são independentes da cinase tirosina, *Blood* 2002 Jun 1;99(11):
- 25 4122-3-; Kantarijian et al., Respostas hematológicas e citogenéticas para m mesilato imatinibidor em leucemia mielogena crônica, *N. Engl. J. Med.* 2002 Feb 28;346(9):645-32: Erratum in: *N, Engl. J. Med.* 2002 Jun 13; 346(24):1923; Hochhaus et al., Raízes de resistência clínica à terapia de câncer STI-571.*Science.* 2001. Sep 21; 293(5538): 2163; Druker et al.; Atividade de um
- 30 específico inibidor da cinase tirosins BCR-ABL na crise grave da leucemia mielóide crônica e leucemia linfática aguda com o cromosoma Philadelphia, *N. Engl. J. Med.* 2001 Apr 5; 344(14):1038-42. Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 2001 Jul 19; 345(3): 232; Mauro et al., Chronic myelogenous Leukemia, *Curr Opin Oncol.*

- 2001, Jan; 13(1):3-7, Review; Kolibaba et al., ligação de CRKL à BCR-ABL e transformação BCR-ABL. *Leuk Lymphoma*. 1999 Mar; 33(1-2):119-26. Bhat et al., Interações de p62(dok) com p210(bcr-abl) e Bcr-Abl- proteínas associadas. *J. Biol. Chem.* 1998 Nov 27; 273(48):32360-8. Senechal et al.. Requerimentos estruturais para proteína adaptadora Crkl em fibras fortes e células hematopoiéticas. *Mol Cell Biol*. 1998; Sep. 18(10):5082-90; Kolibaba et al., Proteína cinase tirosina e câncer. *Biochim Biophys. Acta*. 1997 Dec 9; 1333(3):F217-48. Review; Heaney et al., Direta ligação de CRKL á BCR-ABL não é requerida para transformação BCR-ABL. *Blood*. 1997 Jan 1;89(1):297-306; Hallek et al; Interação do receptor cinase tirosina kit p-145c com cinase p210bcr/abl em células mielóides. *BR J Haematol*. 1996 Jul; 94(1):5-16; Oda et al.. O domínio de SH2 de ABL não é requerido para independente crescimento induzido por BCR-ABL em uma linha de células mielóides maduras. *Leukemia* 1995 Feb;9(2):295-301; Carlesso et al.. Uso de uma temperatura sensível mutante para definir os efeitos biológicos da cinase tirosina p210BCR/ABL na proliferação de uma linha de células mielóides de fator dependente. *Oncogene*. 1994 Jan; 9(1):149-56. Novamente contemplamos que os compostos desta invenção, tanto as mono-terapias em combinação com as terapias, serão adequadas contra leucemias e outros cânceres, incluindo aqueles resistentes no todo ou em parte à agentes anticâncer, especificamente incluindo Gleevec e outros inibidores cinase, e especificamente incluindo leucemias envolvendo uma ou mais mutações em BCR/Abl, sem ou fora do domínio da cinase, incluindo mas não se limitando àquelas notadas em qualquer publicação acima referenciada. Ver em particular Azam et al e referência aqui citadas para exemplos das referidas mutações em BCR/Abl incluindo, entre outras, mutações nas fissuras de ligações de drogas, o loop P na ligação do fosfato, o loop de ativação, a conservação VAVK da cinase folha beta-3, a hélice catalisadora alfa-1 do pequeno lóbulo N, a longa hélice alfa-3 dentro do grande lóbulo C, e a região interna do lóbulo C abaixo do loop de ativação.
- Métodos Farmacêuticos**
- O método da invenção compreende a administração por um indivíduo que necessite da mesma em uma quantidade efetiva terapeuticamente de um composto da invenção. Uma "quantidade efetiva terapeuticamente" é aquela quantidade

efetiva para detectar ou matar ou inibir o crescimento ou o espalhamento de células cancerosas; o tamanho ou número de tumores; ou outra medida de nível, estágio, progressão ou severidade do câncer. A exata quantidade requerida variará de indivíduo à indivíduo, dependendo da espécie, idade e condições gerais do indivíduos, a severidade da doença, o particular agente anticâncer, seu modo de administração, combinação do tratamento com outras terapias, e outros. O composto ou a composição contendo o composto, poderá ser administrada usando qualquer quantidade e qualquer caminho de administração efetiva para destruir ou inibir o crescimento de tumores ou outras formas de câncer. Os compostos anticâncer da invenção são preferivelmente formulados na forma de unidade de dosagem para facilitar a administração e uniformidade da dosagem. A expressão "forma de unidade de dosagem" como aqui usado refere-se à uma discreta unidade física do agente anticâncer apropriada para o paciente ser tratado. Conforme o caso, a total dosagem diária dos compostos de composições da presente invenção é decidida pelo atendimento médico usando a confiança do julgamento médico prestado. O nível da específica dose efetiva terapeuticamente incluindo a doença a ser tratada específica composição empregada, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente, a rota e o cronograma de administração; o grau de metabolismo e/ou excreção do composto; a duração do tratamento; drogas usadas em combinação ou coincidente com a administração do composto desta invenção, e fatores semelhantes bem conhecidos pelo estado da técnica médica. Além disso, após a formulação com um apropriado condutor aceitável farmacologicamente em uma desejada dosagem, as composições desta invenção poderão ser administradas em humanos, ou outros animais, oralmente, retalmente, parentericamente, intracisternamente, intravaginal, intraperitonal, topicamente (através de curativos intra-pele, talcos, pós, comprimidos, cápsulas) sub-lingual, bucal, como spray nasal ou oral, ou similares. A dose sistemática efetiva do composto tipicamente será no limite de 0.01 à 500 mg do composto por kg do peso corporal do paciente, preferivelmente de 0.1 à 125 mg/kg, e em alguns casos 1 à 25 mg/kg, administrado em única ou múltiplas doses. Geralmente, o composto poderá ser administrado por pacientes que necessitam do referido tratamento em uma dose diária no limite de 50 à aproximadamente 2000 mg por paciente. A administração

poderá ocorrer uma vez ou múltiplas vezes diária, semanal (ou ainda em dias intervalados) ou um cronograma de administração. Por exemplo, o composto poderá ser administrado uma ou mais vezes por dia ou semana (por exemplo toda segunda-feira) indefinidamente ou por um período de semana, por exemplo 4 à 10 semanas. Alternativamente, ele poderá ser administrado diariamente por um período de dias (por exemplo 2 à 10 dias) seguido por um período de dias (por exemplo 30 dias) sem administração do composto, com o ciclo repetido infinitamente ou por um determinado número de repetições, por exemplo 4 à 10 ciclos. Como um exemplo, um composto da invenção poderá ser administrado

5 diariamente por 5 dias, então descontinuado por 9 dias, então administrado diariamente por outro período de 5 dias, e então descontinuado por 9 dias, e assim repetindo o ciclo indefinidamente, ou por um total de 4 à 10 vezes. A quantidade do composto que será efetiva no tratamento ou prevenção de uma particular doença ou condição dependerá em parte de fatores muito conhecidos

10 afetando a dosagem da droga. Em adição, análises *in vitro* ou *in vivo* poderão opcionalmente ser empregadas para auxiliar a identificar a dosagem em proporções ideais. Uma condição para guiar as efetivas doses poderá ser extrapolado das curvas de respostas às doses derivadas à partir de análises *in vitro* ou de sistemas de testes com animais. O nível de dosagem precisa deverá

15 ser determinado pelo atendimento clínico ou outro provedor do cuidado da saúde e dependerá de outros fatores conhecidos, incluindo rota de administração, idade, peso corporal, sexo e saúde geral do indivíduo, a natureza e severidade do estágio clínico da doença. O uso (ou não) de terapias concomitantes, e a natureza e extensão da engenharia genética das células no paciente. Quando

20 administrada para o tratamento ou inibição de um particular estado da doença, a efetiva dosagem do composto desta invenção poderá variar dependendo do particular composto usado, o modo de administração, a condição e severidade da mesma, da condição sendo tratada, bem como de vários fatores clínicos relativos ao indivíduo sendo tratado. Em muitos casos, satisfatórios resultados

25 poderão ser obtidos quando o composto for administrado em uma dosagem diária de aproximadamente 0.01 mg/kg-500mg/kg, preferivelmente entre 0,1 e 125 mg/kg, e mais preferivelmente entre 1 e 25 mg/kg. As projetadas dosagens diárias são esperadas para variar com a condução da administração.

30

Assim dosagens parenterais, freqüentemente estarão à níveis comparativos de 10% à 20% de níveis de dosagem oral. Quando o composto desta invenção for usado como parte de uma combinação controlada, as dosagens de cada um dos componentes da combinação são administradas durante um desejado período de tratamento. Os compostos da combinação poderão ser administrados ao mesmo tempo, como uma forma de dosagem unitária contendo ambos os componentes, ou unidades de dosagens separadas; os componentes da composição também podendo ser administrados em diferentes horas durante um período de tratamento, ou um podendo ser administrado como um pré-tratamento para o outro.

Relativo aos compostos

Os compostos da presente invenção poderão existir de forma livre para o tratamento, ou onde apropriado, como um sal aceitável farmaceuticamente ou outro derivativo. Como aqui usado, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" se refere àqueles sais que são, dentro do escopo do critério do julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos dos humanos e pequenos animais sem a devida toxicidade, irritação, resposta alérgica e outros, e que sejam comensurados com uma razoável proporção de benefício/risco. Os sais farmaceuticamente aceitáveis das aminas, ácidos carboxílicos, fosfonatos e outros tipos de compostos, são bem conhecidos pelo estado da técnica. Por exemplo, S. M. Berge et al, descreve os sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em J.Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19(1977), incorporado aqui por referência. Os sais poderão ser preparados no local durante a isolamento e purificação dos compostos da invenção, ou separadamente pela reação da base livre do ácido livre de um composto da invenção com uma apropriada base ou ácido, respectivamente. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são sais com adição de ácido não tóxico e sais de um grupo amina formado com ácidos inorgânicos como ácido hidrolórico, ácido hidrobrómico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico, ácido sucínico ou ácido malônico, ou pelo uso de outros métodos conhecidos no estado da técnica, como na troca de íons. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem , adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenesulfato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanepropionato, digluconato, dodecilasulfato,

hernisulfato, heptanoato, hexanoato, hidriodido, 2-hidroxi-etanesulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurila sulfato, melato, maleato, malonato, metanosulfato, 2-naftalesulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, parmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilapropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estereato, succinato, sulfato, tartrato, p-tolunelsulfonato, undeconato, sais valeratos, e outros. Representativos sais alcalinos, ou sais metais de solo alcalino incluem sódio, lítio, cálcio, magnésio, e outros similares. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, quando apropriado, amônio não tóxico, amônio quaternário, e cátions amina formados usando componentes como

5 halido, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de baixa alcila e sulfonato de arila. Adicionalmente, como ora usado, o termo “éster farmaceuticamente aceitável” se refere preferencialmente à ésteres que hidrolizam in vivo e incluem aqueles que se avariam facilmente no corpo humano para permitir o composto parente ou o sal do mesmo. Adequados grupos de ésteres

10 incluem, por exemplo, aqueles derivados à partir de ácidos carbolíxicos alcanedióicos, nos quais cada alcila ou porção de alcenila vantajosamente não tem mais do que 6 átomos de carbono. Exemplos de particulares ésteres incluem formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos etilasuccinatos. Obviamente, os ésteres poderão ser formados com um grupo ácido carboxílico ou hidroxílico

15 do composto da invenção. Além disso, o termo “pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis” como no presente pedido usado, se refere àquelas pró-drogas do composto da presente invenção que são, dentro do escopo do critério do julgamento médico, adequadas para uso em contato com os tecidos de humanos ou pequenos animais com indevida toxicidade, resposta alérgica, irritação, e

20 outros, comensurada com uma razoável proporção de benefício/risco, e efetivas para seu intencionado uso, bem como para formas zwitterônicas, onde possível, dos compostos da invenção. O termo “pró-droga” se refere à compostos que são transformados in vivo para produzir o composto parente da fórmula acima, por exemplo por hidrólise no sangue. Ver por exemplo, T. Higuchi e V. Stella,

25 Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, e Edward B. Roche, ed., Bioversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Assocn. And Pergamon Press, 1987, ambas sendo incorporados

30 ao presente pedido por referência.

Composições

As composições são providas compreendendo qualquer um dos compostos aqui descritos (ou uma pró-droga, sal farmaceuticamente aceitável, ou outro derivativo farmaceuticamente aceitável do mesmo), e um ou mais condutores farmaceuticamente aceitável ou excipientes. Essas composições opcionalmente ainda compreendem um ou mais adicionais agentes terapêuticos. Alternativamente, um composto desta invenção poderá ser administrado à um paciente que necessita do mesmo em combinação com a administração de um mais controles terapêuticos (como por exemplo Gleevec ou outros inibidores cinase, interferon, transplante de osso reduzido, inibidores de transferase farnesila, bisfosfonatos, talidomida, vacinas contra o câncer, terapia hormonal, anticorpos, radiação, etc.). Por exemplo, adicionais agentes terapêuticos para conjuntamente fazerem a administração ou inclusão em uma composição farmacêutica com um composto desta invenção poderá ser qualquer outro ou mais agentes anticâncer. Como aqui descrito, as composições da presente invenção compreendem um composto da invenção juntamente com um condutor farmaceuticamente aceitável, que como usado aqui, poderá incluir qualquer solvente, diluente, ou outro veículo de dispersão ou auxílio na suspensão, agentes ativos de superfície, agentes isotônicos, e similares quando adequados à particular dosagem desejada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition. E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) revela vários condutores nas composições de formulações farmacêuticas e conhecidas técnicas para a preparação das mesmas. Exceto quanto mais qualquer meio condutor convencional for incompatível com os compostos da invenção, como pela produção de indesejáveis efeitos biológicos ou contrariamente interagindo de maneira de perniciosa com qualquer outro componente (s) da composição farmacêutica, ele usa a sua contemplação para estar dentro do escopo da invenção. Alguns exemplos de materiais que poderão servir como condutor e farmaceuticamente aceitáveis inclui, mas não se limitam a açúcares como a lactose, glicose e sacarose, amido como maizena e amido de batata, celulose e seus derivados como celulose carboximetila de sódio, celulose etila e acetato de celulose e supositórios de cêra, óleos como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de

milho e óleo de soja, glicóis, como glicol propileno, ésteres, como oleato de etila e laurato de etila, ágar, agentes isoladores como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio, ácido algínico, água livre de pirogeno, salina isotônica, solução de Ringer, álcool etílico, e soluções isolantes de fosfato, bem como outros lubrificantes compatíveis não tóxicos como sulfato laurila sódio e estereato de magnésio, bem como agentes colorantes, agentes removíveis, adoçantes, agentes aromáticos e de fragrância, preservativos e antioxidantes que também poderão estar presentes na composição.

Formulações

- 10** A invenção também encompasses uma classe de composições compreendendo os compostos ativos desta invenção associados com um ou um ou mais condutores farmacêuticamente aceitáveis e/ou diluentes e/ou adjuvantes (coletivamente referidos doravante como “materiais condutores”) e, se desejado outros ingredientes ativos. Os compostos ativos da presente invenção poderão
- 15** ser administrados por qualquer adequada diretriz, preferivelmente na forma de uma composição farmacêutica adaptada para uma diretriz ou caminho, e em uma dose efetiva para o tratamento pretendido. Os compostos e composições da presente invenção poderão, por exemplo, ser administrados oralmente, mucosalmente, topicamente, retalmente, o pulmonarmente como por inalação
- 20** por spray, ou parentaliamente incluindo intravascularmente, intravenosamente, intraperiotiamento, subcutâneamente, intramuscularmente, intratestinalmente e por técnicas de infusão, em formulações de unidade de dosagem contendo convencionais condutores farmacêuticamente aceitáveis, adjuvantes e veículos. Os compostos ativos farmacêuticamente desta invenção poderão ser
- 25** processados de acordo com os métodos convencionais de farmácia para produzir agentes medicinais para administração à pacientes, incluindo seres humanos e outros mamíferos. Para oral administração, a composição farmacêutica poderá ser em forma de, por exemplo, uma cápsula, um comprimido, suspensão ou líquido. A composição farmacêutica é
- 30** preferivelmente feita na forma de uma unidade contendo uma particular quantidade do ingrediente ativo. Exemplos da referidas unidades de dosagem são cápsulas ou comprimidos. Por exemplo, eles poderão conter uma quantidade de um ingrediente ativo de aproximadamente 1 à 200 mg,

preferivelmente de 1 à 500 mg, e mais comumente de aproximadamente 5 à 200 mg. Uma adequada dose diária para um ser humano ou outro mamífero poderá variar dependendo da condição do paciente ou outros fatores, mas uma vez mais, poderá ser determinado usando métodos rotineiros. A quantidade dos

5 compostos que são administrados e o controle da dosagem para um tratamento com os compostos e/ou composições da presente invenção, dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a idade, peso, sexo e condições clínicas e médicas do indivíduo, o tipo da doença. A severidade da doença a diretriz e frequência da administração, e o particular composto empregado. Assim a

10 diretriz da dosagem poderá variar amplamente, mas poderá ser determinada rotineiramente usando métodos padrões. Uma típica dose diária estará na variação de 0.01 a 50⁰ mg do composto por peso corporal, preferivelmente entre 0.1 e 125 mg/kg por peso corporal, e em alguns casos entre 1 e 25 mg/kg por peso corporal. Como mencionado anteriormente, a dose diária poderá ser dada

15 em uma administração ou poderá ser dividida entre 2, 3, 4 ou mais administrações. Para finalidades terapêuticas, os compostos ativos desta invenção são ordinariamente combinados com um ou mais adjuvantes, excipientes ou condutores apropriados para indicar o caminho da administração. Se administrado oralmente, os compostos poderão ser misturados com lactose,

20 sacarose, pó de amido, éster de celulose de ácidos alcônicos, ésteres alcila de celulose, talco, ácido esteárico, estereato de magnésio, óxido de magnésio, sais de cálcio e sódio, sais fosfóricos, ácido sulfúricos, gelatina, goma acácia, sódio, alginato, polivinilpirolidona, e/ou álcool polivinil e então encapsulado para a conveniente administração. Referidas cápsulas ou comprimidos poderão conter

25 uma formulação de liberação controlada de modo a ser provida em uma dispersão de um composto ativo em celulose hidroxipropilametil. No caso de condições de pele, ele poderá preferentemente aplicar uma preparação tópica de compostos desta invenção à área afetada duas a quatro vezes ao dia. Formulações adequadas para administração tópica incluem preparações

30 líquidas, semilíquidas, adequadas para a penetração através da pele (como por exemplo, linimentos, loções, ungüentos, cremes ou pastas), e gotas adequadas para administração nos olhos, ouvidos ou nariz. Uma adequada dose tópica de ingrediente ativo ou de um composto da invenção é de 0.1 mg à 150 mg

ministrado de uma à quatro, preferivelmente uma ou duas vezes ao dia. Para administração tópica, o ingrediente ativo poderá compreender de 0.001% a 10%w/w, por exemplo, de 1% à 2% por peso da formulação, apesar dela compreender no máximo 10%w/w, mas preferencialmente não mais que 5%w/w, e mais preferencialmente de 0.1% à 1% da formulação. Quando formulada em um unguento, os ingredientes ativos poderão ser empregados ou com parafina ou com base de unguento misturável em água. Alternativamente, os ingredientes ativos poderão ser formulados em um creme com uma base de creme de óleo em água. Se desejado, a fase aquosa do creme poderá ainda incluir, por exemplo, ao menos 30 %w/w de um álcool poliidrico como um glicol de propileno, butano-1,3-diol, sorbitol, glicerina, glicerol, glicol polietileno, e misturas dos mesmos. A formulação tópica poderá desejavelmente incluir um composto que enalteça a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele outras áreas ativas. Exemplos dos realçadores da referida penetração dérmica incluem dimetilasulfoxida e análogos relativos. Os compostos desta invenção poderão ainda serem administrados por um dispositivo transdérmico. Preferivelmente, a administração transdérmica será acompanhada usando um emplastro do tipo reservatório e membrana porosa, ou uma variedade de matriz sólida. Em cada caso, o agente ativo é liberado continuamente à partir do reservatório ou micro-cápsulas através de uma membrana no adesivo permeável do agente ativo, que esteja em contato com a pele ou mucosa do recipiente. Se o agente ativo for absorvido através da pele, um controlado e predeterminado fluxo do agente ativo é administrado ao recipiente. No caso de micro-cápsulas. O agente encapsulador poderá também funcionar como uma membrana. A fase oleosa das emulsões desta invenção poderão ser constituídas de ingredientes conhecidos de uma maneira conhecida. Enquanto a fase poderá compreender meramente um emulsificador, ela poderá compreender uma mistura de ao menos um emulsificador com uma gordura ou um óleo ou ambos a gordura e o óleo. Preferivelmente, um emulsificador hidrofílico é incluído juntamente com um emulsificador lipofílico que age como um estabilizador. Ela é ainda preferido para incluir ambas a gordura e o óleo. Juntamente, o emulsificador com ou sem o estabilizador fará a então chamada base de unguento formando a fase dispersante do óleo das formulações

cremosas. Os emulsificadores e estabilizadores de emulsão adequados para uso na formulação da presente invenção incluem Tween 60, Span 60, álcool cetostearila, miristila, álcool, glicerina, monostearato de glicerina, sulfato laurila de sódio, distearato de glicerina isolado ou com cêra, ou outros materiais conhecidos pelo estado da técnica. A escolha dos apropriados óleos ou gorduras para a formulação é baseada na busca das desejadas propriedades cosméticas, uma vez que a solubilidade do composto ativo na maioria dos óleos a serem usados nas formulações de emulsão farmacêutica é muito baixa. Assim o creme deverá preferencialmente ser um não untoso, um não-colorante e lavável com uma adequada consistência para evitar o vazamento de tubos e outros containers. Uma cadeia linear ou ramificada, mono ou dibásica de ésteres alcila como di-isoadipato, estearato isocetila, diéter glicol propileno de ácidos gordurosos de côco, miristato de isopropila, oleato de decila, palmitato de isopropila, estearato de butila, 2-etilaexila de palmitado ou uma combinação de cadeias lineares e ramificadas poderão ser usadas. Essas poderão ser usadas isoladas ou em combinação dependendo das propriedades requeridas. Alternativamente, lipídeos de alto ponto de fundição, bem como suave parafina e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais poderão também ser usados. Formulações adequadas para administração tópica aos olhos poderá ainda incluir colírios onde os ingredientes ativos serão dissolvidos ou suspensos em adequado condutor, especialmente em solvente aquoso para ingredientes ativos. Os ingredientes ativos estão preferencialmente presentes nas referidas formulações em uma concentração de 0.5 à 20%, vantajosamente de 0.5 à 10% e particularmente aproximadamente 1.5%w/w. Formulações para administração parenteral poderão ser na forma de soluções ou suspensões de injeção estéril isotônica aquosa ou não aquosa. Essas soluções e suspensões poderão ser preparadas à partir de pós estéreis ou grânulos usando um ou mais condutores ou diluente mencionados para uso nas formulações para administração oral ou uso de qualquer outro adequado diluente ou agentes umedecidos e agentes de suspensão. Os compostos poderão ser dissolvidos em água glicol de polietileno, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, álcool de benzila, cloreto de sódio, goma Tragacanto e/ou vários isolantes. Outros adjuvantes e modos de administração

conhecidos no estado da técnica médica poderão também ser utilizados. O ingrediente ativo poderá ainda ser administrado por injeção como uma composição com apropriados condutores incluindo salina, dextrose, ou água, ou com ciclodextrina (ou seja, Captisol), solubilidade co-solvente (ou seja, glicol de propileno) ou solubilidade micelar (ou seja Tween 80). A preparação injetável estéril poderá também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em diluente ou solvente parentericamente não tóxico aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanediol. Entre os veículos aceitáveis e solventes que poderão ser empregados estão água, solução de Ringerm e solução de cloreto de sódio isotônico. Em adição, óleos estéreis e fixados são convencionalmente empregados como um meio de solvente ou suspensão. Para esta finalidade qualquer óleo de suave fixação poderá ser empregado, incluindo mono-sintéticos ou digliceridas. Em adição, ácidos gordurosos como ácido oléico são ainda utilizados em preparações injetáveis. Para administração pulmonar, a composição farmacêutica poderá ser administrada na forma de um aerosol, ou com um inalador incluindo um aerosol de pó seco. Supositórios para administração retal da droga poderão ser preparados pela mistura da droga com um apropriado excipiente não irritante como manteiga de cacau, e glicols de polietileno que são sólidos a uma determinada temperatura, mas líquidos na temperatura retal e assim se fundem no reto liberando a droga. As composições farmacêuticas poderão estar sujeitas às convencionais operações farmacêuticas como esterilização e/ou contendo convencionais adjuvantes, como os preservativos, estabilizadores, agentes umedecidos, emulsificares, isolantes, etc. Cápsulas e comprimidos poderão ser adicionalmente preparados, como umedecedores, adoçantes, e agentes saborosos e cosméticos. As composições farmacêuticas desta invenção compreendem um composto das fórmulas aqui descritas ou de um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, um agente adicional selecionado de um agente inibitório cinase (pequena molécula, políptídeo, anticorpo, etc.), um imuno-supressor, um agente anticâncer, um agente anti-viral, um agente anti-inflamatório, um agente anti-fungo, antibiótico, ou um composto anti-vascular ou contra hiper-proliferação, bem como qualquer outro condutor ou adjuvante farmaceuticamente aceitável. Composições alternativas desta invenção compreendem uma composição das fórmulas

descritas no presente pedido de patente, ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, bem como um condutor ou adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. Referidas composições poderão opcionalmente compreender um ou mais agentes terapêuticos, incluindo por exemplo, agentes

5 inibitórios cinase (pequena molécula, polipetídio, anticorpo, etc.). imuno-suppressores, agentes anticâncer, agentes anti-virais, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-fungos, antibióticos ou anti-vascular, e compostos de hiperproliferação. O termo "condutor ou adjuvante farmaceuticamente aceitável" se refere à um condutor ou adjuvante que poderá ser administrado por um

10 paciente, juntamente com um composto desta invenção, e que não destrua a atividade farmacológica do mesmo e que seja não tóxica quando administrado em doses suficientes para liberar a quantidade terapêutica do composto. Os condutores farmacêuticamente aceitáveis, adjuvantes ou meios veículos que poderão ser usados nas composições farmacêuticas desta invenção, incluem ,

15 mas não se limitam à, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, sistemas de liberação de drogas auto-mulsificadoras (SEDDS) como sucinato d-atocoferol polietileneglicol 1000, surfactantes usados em formas de dosagem farmacêutica, como Tweens, ou outras matrizes liberadoras poliméricas similares, proteínas de soro, como soro albumina humano,

20 substâncias isolantes como fosfatos, glican. Ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerida parcial de ácidos gordurosos vegetais saturados, água, sais, ou eletrólitos, como sulfato de protamina, fosfato hidrogênio disódio, fosfato hidrogênio potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trisicalato de magnésio, piridona polivinil, substâncias baseadas em celulose, glicol polietileno,

25 carboximetilacetulose de sódio, poliacrilatos, cêras, polímeros de bloco de polietileno-poliooxipropileno, glicol polietileno e gordura de lã. Ciclodextrinas, como α -P-, e γ -ciclodextrina, ou derivados quimicamente modificados como hidroxialcilciclodextrinas, incluindo 2 e 3-hidroxipropila-ciclodextrinas, ou outros derivados solubilizados poderão também vantajosamente serem usados para

30 enaltecer a liberação dos compostos das fórmulas aqui descritas. As composições farmacêuticas poderão ser administradas oralmente em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável, incluindo, mas não se limitando a, cápsulas, comprimidos, emulsões e suspensões aquosas, dispersões e

- soluções. No caso de comprimidos para uso oral, os condutores que são comumente usados inclui lactose e maizena. Agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para administração oral na forma de cápsula, diluentes adequados incluem lactose e maizena seca. Quando as suspensões e/ou emulsões são administradas oralmente, o ingrediente ativo poderá ser suspenso ou dissolvido em uma fase oleosa combinada com agentes emulsificadores e/ou de suspensão. Se desejado, certos adoçantes, agentes aromáticos, de sabor, e agentes colorantes poderão ainda ser adicionados. As composições farmacêuticas poderão compreender formulações utilizando liposomo ou técnicas de micro-encapsulamento, vários exemplos das quais são conhecidas no estado da técnica. As composições farmacêuticas poderão ser administradas por inalação ou aerosol nasal. Referidas composições são preparadas de acordo com técnicas muito conhecidas no estado da técnica da formulação farmacêutica e poderão ser preparadas com soluções de salina, empregando álcool benzila, ou outros preservativos adequados, promotores de absorção para acentuar a bio- viabilidade, fluorcarbonos, e/ou outros solubilizantes ou agentes dispersantes, exemplos dos quais são muito conhecidos no estado da técnica.

Combinações

- Enquanto os compostos da invenção podem ser administrados com um único agente farmacêutico ativo, eles também poderão ser usados em combinação com um ou mais compostos da invenção, ou com um ou mais agentes. Quando administrados com uma combinação, os agentes terapêuticos poderão ser formulados em composições separadas que são administradas ao mesmo tempo ou sequencialmente em diferentes vezes, ou agentes terapêuticos que poderão ser obtidos em uma única composição. A frase "combinação terapêutica" se refere ao uso de um composto desta invenção juntamente com outro agente farmacêutico, significando a co-administração de cada agente em uma substancial subsequente maneira, bem como pela administração de cada agente em uma maneira seqüencial, em ambos os casos em uma metódica que proverá efeitos benéficos da combinação da droga. A co-administração inclui inter alia a liberação simultânea, por exemplo, em um único comprimido, cápsula, injeção ou outra forma de dosagem tendo uma proporção fixada de agentes

ativos, bem como pela simultânea liberação múltipla, separada forma de dosagem para cada agente respectivamente. Assim, a administração dos compostos da presente invenção poderão ser em conjunto com terapias conhecidas por um especialista no assunto e conhecidas pelo estado da técnica

5 na prevenção ou tratamento de câncer, como terapia por radiação ou agentes citostáticos, agentes citotóxicos, e outros agentes anticâncer, e outras drogas para melhoras os sintomas do câncer ou seus efeitos colaterais de quaisquer das drogas. Se formulada como uma dose fixa, referidos produtos da combinação empregam os compostos desta invenção dentro dos limites das

10 dosagens aceitáveis. Compostos desta invenção poderão também ser administrados seqüencialmente com outros agentes anticânceres ou citotóxicos quando uma formulação for inapropriada. A invenção não está limitada na sequência da administração; compostos desta invenção poderão ser administrados antes, simultaneamente com, ou após a administração de outro

15 agente anticâncer ou citotóxico. Correntemente, o tratamento padrão de tumores primários consiste em excisão cirúrgica, quando apropriada, seguida por radiação ou quimioterapia, e tipicamente administrada de forma intravenosa (IV). Típico regime de quimioterapia consiste de agentes alcilatinados DNA, e agentes intercalados de DNA, inibidores CDK, ou tóxicos micro-tubulares. As doses de

20 quimioterapia usadas são somente abaixo das doses máximas toleradas e assim sendo, as doses de toxicidade limite tipicamente incluem, náusea, vômito, diarreia, perda de cabelo, neutropenia e outros. Há um grande número de agentes anti-neoplastia viáveis de uso comercial, na avaliação clínica e desenvolvimento pré-químico, que serão selecionados pelo tratamento do câncer com a combinação

25 de droga quimioterápica. Há também várias maiores categorias dos referidos agentes anti-neoplastica, notadamente, agentes tipo-antibióticos, agentes alcilatinados, agentes anti-metabólicos, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes tipo-interferon, e uma grande variedade de agentes. Uma primeira família de agentes anti-neoplastia que poderão ser usados em

30 combinação com os compostos da presente invenção, incluem agentes anti-neoplastia inibidores de síntase anti-metabólico do tipo timidilato. Adequados anti-metabólicos poderão ser selecionados, mas não limitados à partir de um grupo consistindo de 5-FU-fibrinogênio, ácido acantifólico, aminotiadiazole, sódio

brequinar, carmofur, Ciba Geigy CGP-30694, ciclopentila, citosina, estearato de fosfato citarabina, conjugados de citarabina, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, dideoxicitidina, dideoxiguanosine, didox, Yoshitomi DMCD, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & CO. EX-015, fazarabina, floxuridina, 5 fludarabina, fosfato, 5-fluorouracila, N-(21-furanidila), fluroudacila, Daiichi Seyaku FO-152, pirolizina isopropila, Lilly LY-188011, Lilly LY-26418, metobenzaprima, metotrexato, Wellcome MZPES, norspermidina, NCI NCS-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-396661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PLA, pentostatina, piritrexima, plicamicina, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC788, tioguanina, tiazofurina, Erbamont TIF, trimetrexato, tirosina, inibidores cinase, Tahio UFT e uricitina. Uma segunda família de agentes anti-neoplásticos que poderão ser usados em combinação com os compostos da presente invenção, consiste em agentes anti-neoplásticos do tipo alcilatinosos. Adequados agentes anti-neoplásticos do tipo alcilatinosos poderão ser selecionados mas não limitados ao grupo consistindo de Shionogi-254-S, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucila, budotitana, Wakumaga CA-102, carboplatina, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucila, cisplatina, ciclofosfamida, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, ciplatata, Degussa D 384, Sumimoto DACHP(Myrr)2, difenilaspiromustina, diplatina citotástica, derivados de Erba distamicina, Chungai DWA-2114R, I TI E09, elmustina, Erbamont FCE-24517, sódio de fosfato estramustina, fotemustina, Unimed G M, Chinoin GYK-17230, hepsulfam, ifosfamida, iproplatina, lomustina, mafosfamida, mitolactofe Nipon Kayaky NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-34215, oxaliplatina, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, espiromustina, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolimida, teroxirona, tetraplatina e trimelamol. Uma terceira família de agentes anti-neoplastia que poderão ser usados em combinação com os compstos da presente invenção consiste de agentes anti-meoplastia do tipo antibióticos. Adequados agentes anti-neoplastia, do tipo antibióticos poderão ser selecionados à partir do grupo, mas não se limitando à ele, consistindo de Taiho 4181-A, aclurubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, aerofisina derivativa, Ajinomoto NA II, Ajinomoto AN3, Nippon Soda anisomicina,

antraciclina, azino-micina-A, bisucaberina, Brestol-Meyrs BL-6859, Bristol-Myers
 BMY-25067, Bristol Myers BNY-25551, Bristol Myers BNY-26605, I Bristol Myers
 BNY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1,
 Taiho C-1027, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, dactinomicina,
 5 Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88^A, Kyowa
 Hakko DC89-AI, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicina B, Shionogi DOB-41,
 doxorubicina, doxorubicina-fibrogena, elsamicina-A., epirubicina, erbstatina,
 esorubicina, esperamicina-AI, esperamicina-Alb, Erbamont FCE21954, Fujisawa
 FK-973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactina, gregatina-A,
 10 grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, cazusamicina, quesarinhodinas,
 K yowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT -5432,
 Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194,
 Meiji Seika ME 2303, menogarila, mitomicina, mitoxantrona, Smitk Kline M-TAG,
 neonactina, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International
 15 NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, pelomicina, pilatina, pirabucina,
 porotramicina, pirindanicina A, Tobishi RA-1, rapamicina, rizoxina, rodorubicina,
 sibanomicina, siwenmicina, Sumitomo SM5887, Snow Brand SN-706, Snow
 Brand SN-07, sorangicina-A, esparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS
 Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutica SS-9816B, estefimicina B. Taiho
 20 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina, tricrozarina A,
 Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y –
 25024 e zorubicina. Uma quarta família de agentes neo-plásticos que poderá ser
 usada em combinação com os compostos da presente invenção consite de uma
 miscelânea de famílias de agentes anti-neoplásticos, incluindo agentes
 25 interativos tubulina, inibidores topoisomerase II, inibidores topoisomerase I, e
 agentes hormonais selecionados à partir de, mas não se limitando ao grupo
 consistindo de (xcaroteno, (X-difluorometila-arginina), acitretina, Biotec-AD-5,
 Kyorin AHC-52, alstonina, aminafida, anfetinila, ansacrina, Angiostate,
 ancinomicina, anti-neoplastica A10, anti-neoplastia A2, anti-neoplastia A3, anti-
 30 neoplastia, anti-neoplastia AS1-IF Henkel APD, glicinato de afidicolina,
 asparaginase, Avarol, bacarina, batracilina, benflurona, benzotriptite, Ipsen-
 Beaufour BUM-23015, bisantrana, Bristol Myers BNY-40481, Vestar boron-10,
 bromofosfamida, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemida,

- carmetizole, hidrocloreto, Ajinomoto CDAF m clorsulfacinoxalone, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Werner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI958, clanfenura, claviridenona, composto ICN 1259, composto ICN 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11,
- 5** crisnatol, curaderma, citochalasina B, citarabina, citocina, Merz D-609, maleato DABIS, dacarbazina, dateliptínio, didemina-B, éter dihaematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seyaku DN-9693, eliprabina docetaxela, acetato de eliptínio, Tsumura EPMTc, os epotilnas, ergotamina, etopsida, etretinato, fenretidina,
- 10** nitrato de gálio Fujisawa FR -57704, genkwadafinina, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolana NMF5N, hexadecilafosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxíurea, BTG-ICFR-187, ilmofosina, isoglutamina, isotretionina, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leuceregulina,
- 15** Ionidamina, Lundbeck LU 1121, Lilly-LY-186641, NCI (US), MAP, maricina, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metilanilinoacridina, Molecular Genetics MG1136, minactivina, mitonafida, mitoquidona, mopidamol, motretinidina. Zenyaku Kogyo MST-16, ácidos amina N-(retinoila), Nisshin Flour Milling N-021, N-dehidralaninas-
- 20** acilatadas, nafazatrom, Taisho NCU-190, derivado de nocodazole, Normosang, NCI NSC-145813, NCI-3614 56, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, ocreótido, Ono ONO-112, oquizanicina, Akzo Org-10172, poclitaxel, pancrastitina, pazeliptidina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115034, Warner-Lambert PF-121141, Pierre Fabre PE -1001, ICTR peptídio D, piroxantrona,
- 25** polihaematoporfirina, ácido polipréico, Efamol porfirina, probimana, procarbazzina, proglumida, Invitron protease nexin I, Tobishi RA-7 00, razoxane, Sapporo Breweries RBS, restrictina-P, reteliptina, ácido retinóico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104964, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP10094, espatol, derivados de
- 30** espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripoldinone, estipoldione, Suntory SUN 2071, dismutase superóxido, Toyama T-506, Toyama T-680. taxol, Tejin TEI-0303, teniposide, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, topotecan, Topostina, Teijin TT82, Kyowa Hakko

UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ucrânia, Eastman Kodak USB-006, sulfato de vimblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, vitanolidas, e Yamanouchi YM. Alternativamente, os presentes compostos poderão ainda ser usados em co-terapias com outros agentes anti-

5 neoplásticos, como acemanana, aclarubicina, aldesleucina, alentuzimabe, alitretinoína, altretamina, am ifostina, ácido aminolevulínica, anrubicina, ansacrina, anagrelida, anastrozole, ANCER, ancestima, ARGLABLIN, trióxido arsênico, BAM 002 (Novelos)< bexatoteno, biculatamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazole, ocfosfato

10 citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumabe, denileucina, difititox, delorelina, dexrazoxane, dilazede, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxilfluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluoracila, diclofenaco HIT, alfa interferon, emitfur, epirubicina, beta epoetina, etopsida, fosfato, exemestrana, exisulinda, fadrozole, filgastrima, finasterida, fludarabina, fosfato,

15 formestano, fotemustina, nitrato de gálio, gencitabina, gentuzumabe, zobamicina, combinação de gimeracila/oteracila/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatina, ganadotropina coriônica humana, fetoproteína alfa fetal humana, interfero alfa-2, interferon alfa-2^a, interferon alfa 2b, interferon alfa-NI, interferon alfa-n3, interferon alfacon1. interferon alfa natural, interferon beta, interferon beta-la,

20 inteferon beta-lb, inteferon gama, interferon natural gama-la, interferon gama-lb, interleceunina-1-beta, iobenguana, iritotecana, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yalkult), leflunomida, lenograstima, sulfato de lentinana, letrozole, interferon alfa leucócito, leuprorelina, levamisole + fluoroacila, liarazole, lobaplatina, ionidamina, lovastatina, msoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina,

25 mirimostima, mistatede duplo padrão RNA, mitoguazone, mitolactol, mitoxantrone, molgramostima, nafarelina, naloxone + pentazocina, nartograstima, nadaplatina, nilutemida, noscapinma, proteína estimulante eritropoiesis nova, octreótido NSC 631570, oprevelcina, osaterona, oxaliplatina, paclitaxel, ácido pamidrônico, pegaspargase, peginterferon alfa 2-b, sódio

30 polisulfato pentosano, pentostatina, picibanila, pirabicina, anticorpo policlonal antimócito de coelho, glicol interferon alfa-2^a, sódio porfímero, raloxifeno, raltitrexedo, rasburicase, etidronato rhenium Re 286, retinamida RII, rituximaba, romurtida, samario (153 Sm), lexidronam, sargramostima, sizofrana,

sobuzonxane, sonermina, cloreto de estrontio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temorfina, temozolomida, teniposide, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecana, toremifeno, tositumomab-iodina 131, trastuzumabo, treosulfana, tretinoína, trilostana, trimetrexato, 5 triptorelina, tumor de fator necróse alfa, natural, ubenimex, vacina anticâncer de vesícula, vacina anti-Maruyama, vacina de lisato melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, estimulador zinostatina, ou ácido zoledrônico, abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótide anti-senso, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreona), cetuximaba, decitabina, 10 dexaminoglutetimida, diazicone, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche). Eniluracila, etanidazole, filgastrima fenretidinel SDO1 (Amgen), fulvestrante, galocitabina, imunogêno gastrin 17, terapia de gene HLA-B7 (Vical), estimulante macrófago granulócito de fator colônia, dihidrocloreto de histamina, tiuxetano ibritimomano, ilomstate, IM 862 (Cytran), iproxifeno interleucina, LDI 200 15 (Mikhaus), leridistima, lintuzumaba, CA 125 Mab, (Biomira), câncer Mab (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 e FcMab (Medarex), idiotípico 105AD7 mAb (CRC Technology), idiotípico CEA Mab (Trilex), iodina LYM 131 Mab (Tecniclone), mucina-itríum epitelial polimórfico 90 Mab (Antisoma), marimastato, menogarila, mutimomaba, motexafina, gasolínio, MX6 (Galderma), nelarabina, 20 nolatrexedo, proteína P 30, pegivisomante, perimetrexedo, porfiromicina, prinomstato, RL 0903 (Shire), rubitecano, satraplastina, fenilacetato sódio, ácido esparfósico, DRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN) e SU 6668 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoietina, etiopurpíria etil estanho, tirapazamina, vacina anticâncer (Biomira), vacina oncolisato melanoma 25 (New York Medical College), vacina lisato de células virais melanoma (Royal Newcastle Hospital), ou valspodar.

Kits de Tratamento

Em outras incorporações, a presente invenção relata um kit para convenientemente e efetivamente realizando os métodos de acordo com a 30 presente invenção. Em geral, o pacote farmacêutico ou kit compreende um ou mais recipientes compreendendo um ou mais dos ingredientes das composições farmacêuticas da invenção. Os referidos kits são apropriados especialmente para a liberação de formas orais sólidas, como comprimidos ou cápsulas. Um kit

- preferivelmente inclui um número de unidades de dosagem, e poderá incluir um cartão tendo as dosagens orientadas no sentido de atender o seu intencionado uso. Se desejado, uma memória de auxílio poderá ser provida, por exemplo, na forma de números, letras, ou outra marcação com a inserção de um calendário,
- 5 designando os dias agendados ao tratamento em que as dosagens deverão ser administradas. Opcionalmente associada com o (s) recipiente (s) poderá ter uma nota da forma prescrita por uma governamental agência reguladora da fabricação, uso ou venda dos produtos farmacêuticos, que reflita a notícia da aprovação da agência da fabricação, uso ou venda para administração humana.
- 10 Os seguintes representativos exemplos contendo importante adicional informação, exemplificação e direcionamento que poderão ser adaptados à prática desta invenção, em suas várias incorporações e equivalentes da mesma. Esses exemplos são propostos para auxiliar a ilustração da invenção, e não pretendem e nem deverão ser construídos para limitar seu escopo. Realmente,
- 15 várias modificações da invenção e muitas adicionais incorporações da mesma, em adição àquelas mostradas e descrita no presente pedido, ser tornarão aparentes para um técnico na matéria revendo este documento, incluindo os exemplos que seguem e as referências da literatura científica, e patentes citadas aqui. O conteúdo dessas referências é incorporado ao presente pedido por
- 20 referência para auxiliar a ilustrar o estado da técnica. Em adição, para finalidades desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica de Elementos, Versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., Inside cover. Adicionalmente, princípios gerais da química orgânica, bem como porções funcionais específicas e reatividade são descritas
- 25 em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e "Organic Chemistry", Morrison & Boyd (3d. Ed), cujo inteiro conteúdo é integrado ao presente pedido por referência.

Exemplos

- 30 Alguns dos compostos descritos nos seguintes exemplos foram convertidos em um sal HCl. O procedimento geral para gerar sais HCl é descrito abaixo:
- Ao final do produto foi adicionado somente p suficiente MeOH saturado com HCl (g) para dissolver, resfriar à 0° C por 0.5-1 hora, filtrado e solidamente lavado

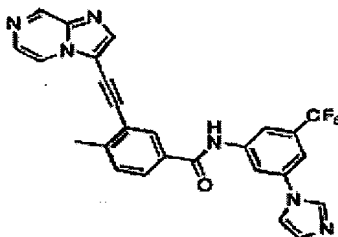
com gelo refriado MeOH obtendo Et₂O, e o resultante sólido secado por um dessecador à vácuo para prover na maior parte dos casos o sal HCl tris.

Exemplo 1

N-(3-(1h-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila-3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-

5

iletinila)-4-metilbenzamida



Imidazol[1,2-a]pirazina: Uma solução de aminopirazina (1g, 10.5 mmol) e cloroacetaldeído (50% wt em H₂O; 1.98 g, 12.6 mmol), em 1.6 mL de EtOH foi aquecida à 90° C em um tubo vedado por 5 horas. Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada e diluída com diclorometano (DCM). A camada orgânica lavada com NaHCO₃ aquosa saturada foi então secada com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado por com flash de cromatografia de gel de sílica (eluída com 10% de MeOH/DCM) para prover 0.8 g do produto.

10

15

3-((Trimetilasilila)etinila)imidazol[1,2-a]pirazina: Uma mistura de 3-bromoimidazol[1,2-a]pirazina(0.15 g, 0.76 mmol, preparada de acordo com J. Bradac, et al., e J. Prg. Chem. (1977), 42, 4197 – 4201), 0.09 g (0.01 mmol) de etiniltrimetilasilano, 0.044 g (0.038 mmol) de Pd (PPh₃)₄, 0.014 g (0.076 mmol) de CuI, e 0.26 mL (1.52 mmol) de diisopropiletilamina em 3.8 mL de DMF foi aquecida à 50° C por toda a noite sob uma atmosfera de N₂. Após o resfriamento em temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada e o produto bruto foi purificado por flash de cromatografia de gel de sílica (eluída com 50% de hexanos EtOAc) para prover 0.15 g do produto: 216 m/z(M+H).

20

25

3-Etinilimidazol[1,2-a]pirazina: Para uma solução de 3-((Trimetilasilila)etinila)imidol[1,2-a]pirazina (0.15 g, 0.7 mmol) em 3.5 mL de THF foi adicionada 1.05 mL (1.05 mmol) de tetra fluoreto de butilamônia (1.0M em THF) em temperatura ambiente . A solução foi agitada por 15 minutos, concentrada, e o produto bruto purificado por flash de cromatografia de gel de sílica (eluído com 50% de hexanos/EtOAc) para prover 0.078 g do produto.

- 3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)anilina: Uma mistura de 3-Amina-5-bromobenzotrifluoreto (4.0 g, 0.0167 mol), 8 quinolina-hidróxido (0.362 g, 0.0025 mmol), CuI (0.476 g, 0.025 mol). Imidazole (1.36 g, 0.0199 mol), e carbonato de potássio (2.52 g, 0.0183 mol) em 17 mL de DMSO (degaseificado com argônio por ~10 minutos) foi aquecido à 120° C sob uma atmosfera de argônio por 15 horas, o HPLC indicando não principiando o material. Um solução aquosa de 14% de hidróxido de amônia foi adicionada à mistura resfriada e então agitada por 1 hora em temperatura ambiente. Água (50 mL) e etOAc (200 mL) foram adicionados e a camada aquosa foi extraída com etOAc (3x30mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O produto bruto foi purificado por flash de cromatografia de gel de sílica (eluído com hexanos/EtOAc) para prover 2.51 g do produto
- 10 N-(3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-iodo-4-metilbenzamida: Para 3-iodo-4-ácido metilbenzóico (3.07 g, 0.0117 mol) foi adicionado cloreto de tionila (10 mL) e refluxado por 2 horas. O excesso de cloreto de tionila foi cuidadosamente removido e o cloreto de ácido resultante foi secado à vácuo por 2 horas. O resíduo foi então dissolvido em DCM (anidro, 25 mL) e resfriado no gelo. Para a solução resfriada foi adicionado 3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)anilina 5 (3.46 g, 0.0152mol) em DCM seguido pela dosagem gotejante de disopropiletilamina (8.2 mL, 0.047 mol). Isto foi agitado em temperatura ambiente por 21 horas. O sólido livre de branco foi separado, filtrado e lavado com água e secado para prover 4.65 g do produto. Adicional produto poderá ser obtido da concentração seguinte filtrada e purificada por flash de cromatografia de gel de sílica em hexanos/EtOAc.
- 20 N-(3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-metilbenzamida: Uma mistura de 3-Etinilimidazol[1,2-a]pirazina (0.075 g, 0.52 mmol), 0.245 g (0.52 mmol) de N-(3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-iodo-4-metilbenzamida, 0.030 g (0.026 mmol) de Pd(PPh₃)₄, 0.007 g (0.039 mmol) de CuI, e 0.14 mL (0.78 mmol) de disopropiletilamina em 3.0 mL de DMF foi agitada em temperatura ambiente durante toda a noite sob uma atmosfera de N₂. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto foi purificado por flash e cromatografia de gel de
- 30

sílica (eluído com 10% de hexanos/EtOAc, então 100% de EtOAc, então 10% de MeOH/EtOAc) para prover 0.090 g do produto como um sólido: 487 m/z (M+H).

Síntese Alternativa de N-(30(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-metilbenzamida:

- 5 3-((Trimetilasilila)etinila)imidazol[1,2-a]pirazina poderá ser preparada como descrito previamente. Em uma variação, a reação poderá também ser realizada em THF ao invés de DMF. O produto bruto poderá ser também purificado por flash de cromatografia de gel de sílica (eluído com hexano/acetato/etila) e um breve tratamento com carvão (Darco) poderá ser realizado para auxiliar ainda a
- 10 reduzir a contaminação com o produto homo acoplado.
3-Etinilimidazol[1,2-a]pirazina: Para uma solução de 3-(trimetilasilila)etinila)imidazol[1,2-a]pirazina (1.39 mol) em 10 x do volume de acetato de Etila e 1.5 x do volume de Metanol foi adicionado duas e meia vezes ao equivalente à carbonato de potássio em temperatura ambiente e a solução foi
- 15 então agitada por 1 hora. O carbonato de potássio foi filtrado e a corrente orgânica foi lavada com água e com solução de cloreto de sódio saturado (duas ou mais vezes). As fases aquosas poderão ser combinadas sob vácuo à aproximadamente 0.5L. Os sólidos poderão ser permitidos precipitar após concentração. A pasta fluída é então resfriada, por exemplo, à aproximadamente
- 20 -5°C , armazenada por toda a noite, filtrada e lavzada com aproximadamente 0.3L de acetato de etila resfriado. Os sólidos poderão então ser secados sob vácuo.
3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-ácido metilbenzóico poderá ser preparado de maneira similar ao descrito acima para a reação Sonogashira. 3-
- 25 Etinilimidazol-1,2-a]pirazina e 3-iodo-4-ácido metilbenzóico usado como sócio acopladores. Alternativamente, o solvente (DMF) poderá ser substituído por acetato de etila e a base (base Hunig) poderá ser substituída por trietilamina. O produto poderá ser isolado por filtragem da mistura da reação bruta. O filtro é lavado sequencialmente com um solvente como acetato de etila e então com
- 30 água, sendo secado em um forno à vácuo. Ainda a purificação poderá ser alcançada pela fluidez dos sólidos em água ajustada à pH 3 com a adição de HCl concentrado. Após a filtragem e lavado com água, o produto poderá ser secado em um forno a vácuo.

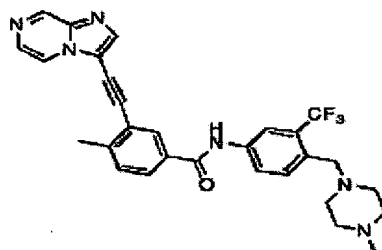
N-(3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-metilabenzamida: 3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-metila ácido benzóico (18 mmol) sendo dissolvido em cloreto de metileno (100 mL). Para esta solução foi adicionado 3 vezes o equivalente à 4-metilamorfolina (NMM) seguido por 1.05 equivalentes à cloreto de oxalila. Após agitar em temperatura ambiente por 20 minutos, 0.8 equivalentes de 3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)anilina (preparado como acima) é adicionado ao longo com 5 mole% de DMAP. Após agitar em temperatura ambiente, a mistura é trazida para refluxo e agitada por toda a noite. Após 16 horas um adicional de 0.2 equivalentes à anilina foi adicionado, trazendo a carga total para 1 equivalente. A camada aquosa poderá ser extraída com cloreto de metileno (2 x 50 mL) e os combinados extratos poderão ser lavados com água. As camadas de cloreto de metileno combinado poderão então ser evaporadas e o resíduo dissolvido em 100 mL de acetato de etila (20 mL). Após aguardar por 1 hora, o produto pode ser cristalizado. A mistura foi resfriada, por exemplo, à 0° C, filtrada e o produto sólido lavado com acetato etila resfriado.

N-(3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-a]pirazina-2-iletinila)-4-metilabenzamida mono sal hidrocloreto:

N-(3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-metilabenzamida (0.94 mmol) poderá ser suspenso em MeCN (10 ml) e aquecido com agitação à uma temperatura de 45 à 55° C (temperatura de chapa quente). O ácido hidrocloreto (1.1 eq. 1M de solução em EtOH) foi adicionado para se obter dissolução. Dentro de poucos minutos, um precipitado é formado. A suspensão poderá então ser resfriada em temperatura ambiente e então filtrada e lavada com MeCN (1 x 1.5 ml de substância líquida + 1 x 1.5 ml de água fresca). O sólido poderá então ser secado à 50° C sob vácuo em constante peso.

Exemplo 2

3-(Imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida



O composto nobre foi sintetizado à partir de 3-etinilimidazol[1,2-a]pirazina e 3-iodo-4-metila-N-((4-metilapiperazina-1-yla)metila)-3-

(trifluorometila)fenila)benzamida de maneira similar à descrita no Exemplo 1. O produto foi obtido como um sólido: 533 m/z (M+H).

1-(Bromometila)-4-nitro-2-(trifluorometila)benzeno: Uma suspensão de 2-metila-5-nitrobenzotrifluoreto (3.90 g, 19 mmol), N-bromosuccinimida (NBS, 3.56 g, 20 mmol), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) (AIBN, 94 mg, 0.6 mmol) em CCl₄ (40 mL) foi refluxada sob N₂ por 16 horas. O HPLC indicava ca. 50% de conversão.

Mais NBS (10 mmol) e AIBN (0.6 mmol) foi adicionado, e a mistura foi refluxada por outras 14 horas. O HPLC indicava ca. 8% de conversão. A mistura da reação foi resfriada mais ainda, e o sólido foi filtrado e lavado com etOAc. O combinado filtrado foi lavado com aq. NaHCO₃ secado com Na₂SO₄, filtrado, e concentrado em vapor rotativo e ainda secado sob vácuo. ¹H NMR mostra a proporção do desejado produto para o não reagido 2-metila-5-nitrobenzotrifluoreto sendo 75:25. Este material não foi purificado mas usado diretamente na próxima etapa.

1-Metila-4-(4-nitro-2-(trifluorometila)benzila)piperazina: Para uma solução de 1-(bromometila)-4-nitro-2-(trifluorometila)benzeno bruto (13.33 mmol, 75% puro) em DCM (10 mL) foi adicionado Et₃N (1.4 mL, 10 mmol) e 1-metilapiperazina (1.1 mL, 10 mmol). Após agitação por 3 horas à temperatura ambiente, NaHCO₃ foi adicionado, e a mistura foi extraída com DCM. A combinada camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada e o resíduo resultante foi purificado por flash de cromatografia de gel de sílica (eluído com 10% de MeOH/DCM) para prover 2.21 g do produto como óleo amarelo pálido.

4-((4-Metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)anilina: Uma suspensão de 1-metila-4-(4-nitro-2-(trifluorometila)benzila)piperazina (1.23 g, 4 mmol) e hidrosulfito de sódio (7.0 g, 85 % puro de Aldrich, 40 mmol) em acetona e água

(1:1,20 mL) foi refluxado por 3 horas. Após resfriamento, os componentes voláteis (principalmente acetona) foram removidos no vapor rotativo e a mistura resultante ficou sujeita à filtração. O sólido foi completamente lavado com EtOAc. O combinado filtrado foi extraído com n-Bu-OH (4x), e a camada orgânica combinada foi lavada com aq. Saturada NaHCO₃, filtrada, concentrada, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de gel de sílica (eluída com 5% de MeOH/DCM, e o MeOH foi pré-saturado com gás amônia) para prover 0.71 g do produto como sólido amarelo pálido.

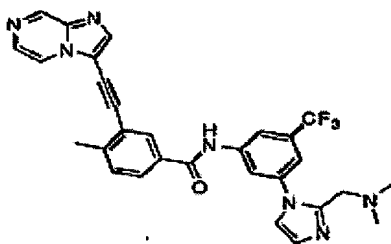
3-iodo-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-

(trifluorometila)fenila)Benzamida: 3-iodo-4-cloreto de metilbenzoila (0.48 g, 1.7 mmol), preparado à partir da reação de 3-iodo-4-ácido metilbenzóico e SOCl₂ (como previamente descrito), foi adicionado à uma solução de 4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)anilina (0.47 g, 1.7 mmol), N-N-disopropiletilamina (0.26 g, 2.0 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP em THF (10 mL). Após agitar em temperatura ambiente por 2 horas, a reação foi temperada com água. EtOAc foi adicionado e as camadas separadas. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para serem secadas e purificadas por cromatografia de gel de sílica (eluído com 5% de MeOH/DCM, e o MeOH foi pré-saturado com gás amônia) para prover 0.51 g do produto com sólido livre de branco.

Síntese Alternativa de 3-(Imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida e seu sal mono hidrocloreto pôde ser preparado em uma síntese alternativa similar àquela descrita no Exemplo 1 de 3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-ácido metilbenzóico e 4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)anilina como acima preparado.

Exemplo 3

N-(3-2((dimetilamino)metila-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-metilbenzamida



O composto enobre foi sintetizado à partir de 3-etinilimidazol[1,2-a] e N-(3-(2-((dimetilamino)metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila-3-iodo-4-metilbenzamida de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1, O produto foi obtido como um sólido: 544 m/z (M+H).

1-(1H-imidazol-2-ila)-N,N-dimetilametanamina: Para um frasco com um fundo arredondado com dois gargalos equipado com um condensador de refluxo e um funil de adesão equalizador de pressão, foi adicionado 2-imidazolecarboxaldeído (6g, 62.5 mmol) em MeOH (60 mL). Para esta suspensão (temperatura ambiente) foi adicionado uma solução de dimetilamina (4% aquosa, 60 mL) em uma rápida taxa de gotejamento (20 minutos). Após completar a adição, o borohidreto (7 g, 186.8 mmol) foi CAUTELOSAMENTE adicionado discretamente à cada parte por 45 minutos. Espuma ocorreu após cada parte, e a temperatura interna permitiu ser mantida ~ à 50° C sem resfriamento externo. A mistura da reação foi então aquecida à 65° C por 3 horas e resfriada em temperatura ambiente por toda a noite. Os conteúdos da reação foram concentrados à vácuo e o resíduo resultante foi posto em etOAc (2 x 30 mL) lavado com salmoura e com CHCl₃ (4 x 100 mL). O etOAc extraído foi descartado. O extrato de CHCl₃ foi secado com (NaSO₄), filtrado e concentrado em vácuo para dar 3.7 g do desejado produto como uma cera sólida.

3-(2-(Dimetilamino)metila-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)anilina: 3-Amina-5-bromobenzotrifluoreto (6 g, 25 mmol) e 1-(1H-imidazol-2-yl)-N,N-dimetilametanamina (3.7 g, 29.6 mmol) foram dissolvidos em anidro DMSO (25 mL). Para isto foi adicionado CuI (0.95 g, 7.5 mmol), 8-hidróxido de quinolina (0.72 g, 7.5 mmol) e K₂CO₃ (6.9 g, 50 mmol). A mistura foi agitada vigorosamente e desgasseificada com N₂ por 15 minutos. O frasco foi então equipado com um condensador e aquecido à 120° C por 18 horas. A mistura heteogênea resultante foi resfriada à temperatura ambiente, e fluída em 14% de aq. NH₄OH (100 mL) e extraída com etOAc (3 x 300mL). Os extratos

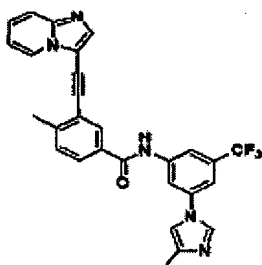
combinados foram secados com NaSO_4 e concentrados em vácuo. O resíduo foi cromatografado com gel de sílica eluindo com MeOH/DCN (5:95) para fornecer 3.5 g do desejado produto como um material colorido bronzeado: 285 m/z ($M+H$).

5 N-(3-(2-((dimetilamino)metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-iodo-4-metilanbenzamida: 3-iodo-4-cloreto de metilbenzoila (2.2 g, 7.88 mmol), dissolvido em anidro THF (13 mL), e acionado gotejadamente à uma solução de 3-(2-((dimetilamino)metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)anilina (1.5 g, 5.5 mmol), DIPEA ((2.1 mL, 11.8 mmol) em THF (30 mL) à -5°C . A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante toda a noite. O solvente
10 foi removido à vácuo e o resíduo bruto foi redissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com 1N NaOH . A camada orgânica foi então lavada com água e salmoura e então secada com NaSO_4 antes de ser concentrada à vácuo. O resíduo colorido marrom foi então triturado em um misturasd de hexanos/DCM para precipitar 1.4 g do desejado produto de um pó livre de branco: 529 m/z ($M+H$).

15 Síntese Alternativa de N-(3-(2-((dimetilamino)metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-30(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-metilbenzamida: N-(3-(2-((dimetilamino)metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)-3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-metilbenzamida com seu sal mono hidrocloreto podendo ser preparado am uma síntese alternativa similar àquela
20 descrita no Exemplo 1 à partir de 3-(imidazol[1,2-a]pirazina-3-iletinila)-4-ácido metila benzóico e 3-(2-((Dimetilamino)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)anilina (como preparado acima).

Exemplo 4

3-(Imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-metila-N-(3-(4-metila-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)benzamida
25



3-Etinilamidazol[1,2-a]piridina: Para 3-bromoimidazol[1,2-a]piridina (5 g, 0.0254 mol) em acetonitrila (50 mL) em um tubo vedado foi adicionado

bis(trifenilafosfina) dicloreto de paládio (II) (0.445g, 0.634 mmol), Cul (0.17 g, 0.89 mmol), dicitohexilamina (5.6 mL, 0.028 mol) e etinilatrimetilasilano (7.2 mL, 0.051 mol). A soução foi limpa com argônia por 15 minutos, vedada e aquecida à 80° C por 3 horas. Neste ponto, o HPLC não mostrou qualquer início de brometo.

- 5 Os solventes foram concentrados e ao resíduo foi adicionado água e diclorometano (25 mL cada). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi repetidamente extraída com diclorometano (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram secados (Na₂SO₄) e concentrado (Rf, 0.47 em 1/1 acetato de etila/hexanos). O resíduo resultante foi dissolvido em THF (100 mL) e tratado
- 10 com monohidrato fluoreto de amônia tetrabutila (8.3 g, 0.032 mol) em água (5 mL) e a mistura agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Os solventes foram concentrados e o resíduo resultante foi fracinado entre água (25 mL) e diclorometano (150 mL). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 X 30mL). Os extratos combinados foram secados (Na₂SO₄) e concentrados. O
- 15 resíduo resultante foi purificado pela combinação de acetato de etila/hexano e isolado com um sólido livre de branco: MS M+H)⁺200.

- 3-(4-Metila-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)anilina: Uma suspensão de 3-bromo-5- (trifluorometila)anilina (4.8 g, 20 mmol), 4-metilimidazol (1.97 g, 24 mmol), carbonato de potássio (3.04 g, 22 mmol), Cul (0.57 g, 3 mmol), e 8-
- 20 hidroxiquinolina (0.44 g, 3 mmol) em DMSO (20 mL) sêco em um tubo de pressão que foi degasificado por borbulhamento N₂ na suspensão por 10 minutos enquanto era agitada. O tubo foi vedado firmemente. A mistura foi aquecida à 120° C (temperatura de banho de óleo) por 15 horas. A mistura foi resfriada para -45 -50° C e 14% de aq. NH₄OH(20 mL) foi adicionado. A mistura
- 25 foi mantida nesta temperatura por 1 hora. Após resfriamento em temperatura ambiente, água e acetato de etila foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas foram passadas através de uma pequena coluna de gel de sílica para remover a maior parte de sais Cu verde/azul. A filtragem foi seca com sulfato de sódio e o concentrado em vapor
- 30 rotativo. O produto bruto foi recristalizado à partir de hexanos/EtOAc, provendo agulhas amarelas pálidas. O líquido mãe foi concentrado e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (5% de cloreto de metanol;metileno), provendo um segundo grupo de agulhas amarelas pálidas.

3-iodo-4-metila-N-(3-(4-metila-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)

Benzamida: 3-iodo-4-ácido metilabenzóico (2.62 g, 10 mmol) foi refluxado em SOCl_2 (10 mL) por 1 hora. Os componentes voláteis foram removidos em vácuo rotativo e o resíduo foi dissolvido em benzeno (10 mL), concentrado para secagem em vácuo rotativo e ainda sob vácuo normal. O resultante cloreto de acila foi adicionado à uma solução de 3-(4-metila-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)benenamina (2.46 g, 10.2 mmol), N,N-disopropiletilamina (1.56 g, 12 mmol), e a quantidade catalística do DMAP em THF (20 mL). Após agitação por 2 horas, a reação foi temperada com água. O etOAc foi adicionado e as camadas separadas. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para secagem e usadas sem purificação na próxima etapa.

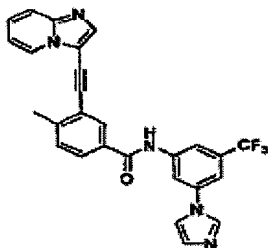
3-(Imidazol[1,2-a]piridina-3-iletila)-4-metila-N-(3-(4-metila-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)benzamida: Para uma solução de 3-iodo-4-metila-N-(3-(4-metila-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluorometila)fenila)benzamida (0.11 g, 0.22 mmol) em DMF (1 mL), em um tubo vedado foi adicionado $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (0.013 g, 0.011 mmol), CuI (3mg, 0.016 mmol), dietilasopropilamina (0.057 mL, 0.33 mmol), seguido por 3-etinilimidazol[1,2-a]piridina (0.040 g, 0.28 mmol). A mistura foi purgada com argônia por 15 minutos, vedada e agitada em temperatura ambiente por 28 horas. O solvente foi concentrado e o resíduo foi posto em cloreto de metileno (50 mL). A camada orgânica foi lavada com água, secada (Na_2SO_4) e evaporada para deixar um resíduo marrom que foi purificado pela combinação relâmpaga de (hexano/acetato de etila/metanol) para produzir o desejado material: $\text{MS}(\text{M} + \text{H})^+ 500$.

Síntese Alternativa de 3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-metila-N-(3-(4-metila-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)benzamida: 3-(Imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-metila-N-(3-(4-metila-1H-imidazol-1-ila)-5-(fluorometila)fenila)benzmida e seu sal mono hidrocloreto que poderá ser preparado em uma síntese alternativa similar àquela descrita no Exemplo 1 à partir de 3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-ácido-metilabenzóico e 3-(4-Metila-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)anilina (como preparado acima).) 3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-yletinila)-4-ácido metilabenzóico sendo preparado de maneira similar àquela descrita no Exemplo 1 usando 3-Etinilimidazol[1,2-

a]piridina e 3-iodo-4-ácido metilabenzóico como associados acopladores Sonogashira.

EXEMPLO 5:

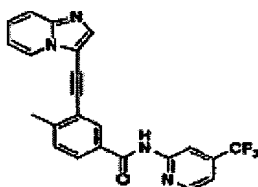
N-(3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila-3-imidazol[1,2-a]piridina-3-
 5 etinila)-4-metilbenzamida



O composto nobre foi feito como no Exemplo 1, usando N-(3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-iodo-4-metilbenzamida e 3-etinilimidazol[1,2-a]piridina: MS (M+H)⁺486. O composto nobre poderá também ser preparado de acordo com a síntese alternativa descrita no Exemplo 1 à partir de 3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila-4-ácido metilabenzóico e 3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)anilina (como preporado no Exemplo 1). O 3-(imidazol[1,2-a]pipridina-3-iletinila)-4-ácido metilabenzóico é preparado de maneira similar àquela descrita no Exemplo q usando 3-Etinilimidazol[1,2-a]piridina e 3-iodo-4-ácido metilabenzóico como associados no acoplamento Sonogashira.

EXEMPLO 6:

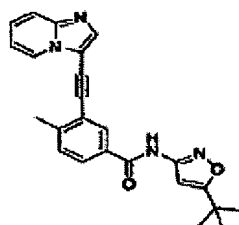
3-(Imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila-4-metila-N-(4-(trifluorometila)piridina-2-ila(benzamida



O composto nobre foi feito como por exemplo usando 3-iodo-4-metila-N-(4-(trifluorometila)piridina-2-ila)benzamida e 3-etinilimidazol[1,2-a]piridina: MS (M + H)⁺ 421.39.

EXEMPLO 7

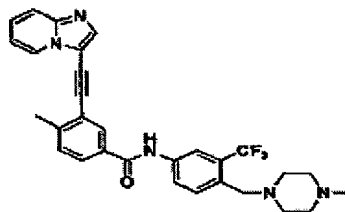
N-(5-terta-butylisoxazol-3-ila)-3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-metilbenzamida



O composto nobre foi feito como no Exemplo 1 usando N-(5-terta-butilisoxazol-3-ila)-3-iodo-4-metilabenzida e 3-etinilimidazol[1,2-a]piridina: MS (M + H)⁺399.

EXEMPLO 8

- 5** 3-(Imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida

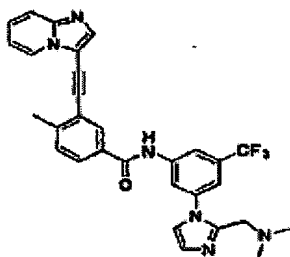


- 10** 3-Etinilimidazol[1,2-a]piridina (37 mg, 0.26 mmol), 3-iodo-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida (103.4 mg, 0.2 mmol), (preparado como no Exemplo 2), Pd[PPh₃]₄ (11.6 mg, 5 mol%) e CuI (2.9 mg, 7.5 mmol%) foi colocado em um frasco com um septo de borracha. A mistura sofreu por 3 ciclos de vácuo/preenchimento com N₂, e DMF (1.5 mL) e N,N-disopropiletilamina (53 mL, 0.3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas, e a reação foi misturada com H₂O. O
- 15** etOAc e mais água foram adicionados para extração. A camada orgânica combinada foi secada (Na₂SO₄), filtrada, concentrada, e o resíduo restante foi purificado por cromatografia de gel de sílica (eluente: 5% de MeOH em cloreto de metileno, sendo o MeOH pré-saturado com gás amônia), dando o composto nobre como um sólido livre de branco (53%, 56 mg): MS (M + H)⁺ 532.
- 20** Síntese Alternativa de 3-(Imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida: 3-(Imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida e seu sal mono hidrocloreto que poderá ser preparado em síntese alternativa similar àquela descrita no Exemplo 1 à partir de
- 25** 3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-ácido metabenzóico e 4-((4-

metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)anilina como preparado no Exemplo 2. O 3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-ácido metilabenzóico é preparado de maneira similar àquela descrita no Exemplo 1 usando 3-Etinilimidazol[1,2-a]piridina e 3-iodo-4-ácido metilabenzóico como associados acopladores Sonogashira

EXEMPLO 9:

N-(3-(2-((dimetilamino)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-metilabenzamida



- 10 Para 3-etinilimidazol[1,2-a]piridina (0.032 g, 0.22 mmol) em anidro DMF (1.25 mL) foi adicionado N-(3-(2-((dimetilamino)metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-iodo-4-metilabenzamida (preparado como no Exemplo 3), Pd(PPh₃)₄ (0.013 g, 0.011 mmol), CuI (0.0032 mg, 0.0165 mmol) e DIPEA (0.064 mL, 0.44 mmol). A solução foi degaseificada com argônia por 15 minutos
- 15 enquanto agitada em temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo resultante por cromatografado por gel de sílica eluindo inicialmente com EtOAc e então com cloreto de metanol/metileno (5:95) para fornecer o desejado produto: (0.07 g, 59%) MS (M + H)⁺ 542.

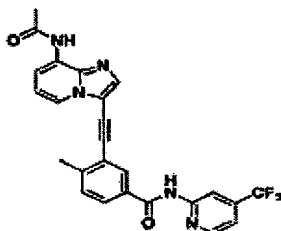
- Síntese Alternativa de N-(3-(2-((dimetilamino)metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-metilabenzamida: N-(3-(2-((dimetilamino)metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-metilabenzamida e seu sal mono hidrocloreto que poderá ser preparado em síntese alternativa similar àquela descrita no Exemplo 1 à partir de 3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-ácido metilabenzóico e 3-(2-((Dimetilamino)metila)-1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)anilina (como
- 20 preparado no Exemplo 3). O 3-(imidazol[1,2-a]piridina-3-iletinila)-4-ácido metilabenzóico e sendo preparado de maneira similar àquela descrita no
- 25

Exemplo 1 usando 3-Etinilimidazol[1,2-a]piridina e 3-iodo-4-ácido metilabenzóico como associados no acoplamento Sonogashira.

EXEMPLO 10:

3-((8-Acetamidoimidazol[1,2-a]piridina-3-etinila)-4-metila-N-

5 (40(trifluorometila)piridina-2-ila)benzamida



N-(3-Etinilimidazol[1,2-a]piridina-8-ila)acetamida: N-(3-Etinilimidazol[1,2-a]piridina-8-ila)acetamida foi sintetizado como no exemplo 1A à partir de N-(3-bromoimidazol=1,2-a]piridina-8-ila-acetamida (E. Smakula Hand and William W. Paudler, J. Org. Chem., 1978, 43, 2900-2906). O composto nobre foi isolado como um sólido livre de branco, Rf, 0.6 (hexano/etilacetato 50/50): MS (M + H)⁺200.

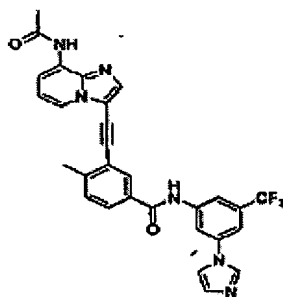
10

3-((8-Acetamidoimidazol[1,2-a]piridina-3-ila)etinila)-4-metila-N-(4-(trifluorometila)piridina-2-ila)benzamida: O composto nobre foi feito como no exemplo usando 3-iodo-4-metila-N-(e-(trifluorometila)piridina-2-ila)benzamida e N-(3-etinilimidazol[1,2-a]piridina-8-ila)acetamida> MS (M + H)⁺ 478.4.

15

EXEMPLO 11:

N-3-(1H-Imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila-3-((8-acetamidoimidazol[1,2-a]piridina-3-ila)etinila)-4-metilabenzamida

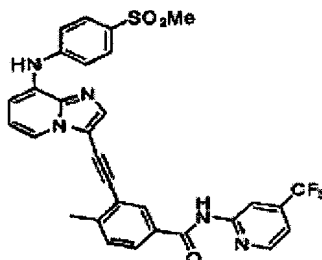


20

O composto nobre foi feito como no Exemplo 10 usando N-(3-(1H-imidazol-1-ila)-5-(trifluorometila)fenila-3-iodo-4-metilabenzamida e N-(e-etinilimidazol[1,2-a]piridina-8-ila)acetamida: MS (M + H)⁺ 543.

EXEMPLO 12

4-Metila-3-((8-(4(metilasulfonila)fenilamina(imidazol[1,2-a]piridina-3-ila)etinila)-N-(4-(trifluorometila)piridina-2-ila)benzamida



- 5** 8-(Benziloxila)-3-bromoimidazol[1,2-a]piridina: Para uma solução de 2-amina-3-benziloxipiridinaM (25.0 g, 124.9 mmol) e cloroacetaldeído (50% do peso em H₂O: 16.7 mL, 131,2 mmol) em 250 mL de etOH foi aquecido em refluxo em um tubo vedado por 19 horas. Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada e ao resultante óleo marrom adicionado 125
- 10** mL de 1N NaOH e então extraído com diclorometano (DCM). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O, secadas com Na₂SO₄ e concentradas. Após a concentração a solução, em forma sólida bronzeada foi filtrada e secada para prover 25.8 g do produto bruto. Para uma solução de 8-(benziloxila)imidazol[1,2-a]piridina (8.73 g, 38.9 mmol) em 100 mL de EtOH foi
- 15** adicionado de forma gotejante, 4.8 mL (46.7 mmol) de uma solução de 1:1 Br₂/H₂O em temperatura ambiente sob uma atmosfera de N₂. A resultante suspensão laranja escura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, adicionado 60 mL de 1N NaOH, e a mistura de reação extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O
- 20** produto bruto foi purificado por flash cromatográfico de gel de sílica (eluído com 30% de hexanos/EtOAc) para prover 7.04 g do produto
- 8-(Benziloxila)-30((trimetisila)etinila)imidazol[1,2-a]piridina: Uma mistura de 80(benziloxila)-3-bromoimidazol[1,2-a]piridina (10.0 g, 33.0 mmol), 9.39 mL (66.0 mmol) de etiniltrimetilasilano, 0.580 g (0.825 mmol) de Pd(PPh₃)Cl₂, 0.230 g (1.19 mmol) de CuI, e 5.09 mL (36.3 mmol) de disopropilamina em 100
- 25** mL de acetonitrila foi aquecido em refluxo por 3 horas sob uma atmosfera de N₂. Após o resfriamento em temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada e o produto puro foi purificado por flash cromatográfico de gel de

sílica (eluído com 20-50% de hexanos/etOAc) para prover 6.74 g do produto: 321 m/z (M + H).

- 5 3-((Trimetilasilila)etinila)imidazol[1,2-a]piridina-8-ila-trifluorometanesulfato: Para uma solução resfriada (0° C) de 8-(benziloxila)-3-((trimetilasilila)etinila)imidazol[1,2-a]piridina (3.44 g, 10.7 mmol) em 400 mL de DCM, sob uma atmosfera de N₂, foi adicionado por via de uma cânula 100 mL (100 mmol) de tricloreto de boro (1.0M de solução em hexanos). A solução da reação foi agitada à 0° C/N₂ por 30 minutos, à qual foi adicionada (0° C) 200 mL de H₂O seguida pela extração com DCM. As camadas orgânicas combinadas
- 10 foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄ e concentradas. O produto bruto foi purificado por flash cromatográfico de gel de sílica (eluído com 30 % de hexanos/EtOAc então 10% de MeOH/DCM) para prover 2.32 do desprotegido produto: 231 m/z(M+H). Para uma solução resfriada (-78° C) de 8-(hidroxila)-3-((trimetilasilila)etinila)imidazol[1,2-a]piridina (2.32 g, 10.1 mmol) e 1.63 mL (20.1
- 15 mmol) de piridina em 50 mL de DCM, sob uma atmosfera de N₂, foi adicionado 2.03 (12.1 mmol) de anidrido trifluorometanesulfônico por via de uma seringa. Após a remoção por banho refriado, a solução da reação foi agitada em temperatura ambiente (N₂) por 2 horas. A mistura da reação foi fluída em uma solução agitada de 100 mL 1.0N HCl, as camadas separadas, e a camada
- 20 orgânica lavada sucessivamente com 1.0N HCl, H₂O, líquido aquoso saturado NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada. O produto bruto foi filtrado através de um pequeno plugue de gel de sílica (eluído com 30% de hexanos/EtOAc), concentrado, e ainda secado por vácuo para prover 3.63 do produto 363 m/z (M+H).
- 25 N-(-4-(Metilasulfonila)fenila)-3-((trimetilasilila)-3-(etinilina)imidazol[1,2-a]piridina-8-amina: Uma mistura de 3-((trimetilasilila)imidazol[1,2-a]piridina-8-ila-trifluorometanesulfonato (0.329 g, 0.91 mmol), 0.186 (1.09 mmol) de 4-(metilasulfonila)anilina, 0.083 g (0.091 mmol) de Pd₂(dba)₂, 0.087 g (0.181 mmol) de 2-diciclohexilafosfino-2',4',6'-trisopropilabifenila, e 0.385 g (1.81 mmol) de
- 30 fosfato de potássio em 8 mL de DME foi aquecido à 80° C em um tubo vedado durante toda a noite sob uma atmosfera de N₂. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada e o produto bruto purificado por flash cromatográfico de gel de sílica (gel de sílica tratado por

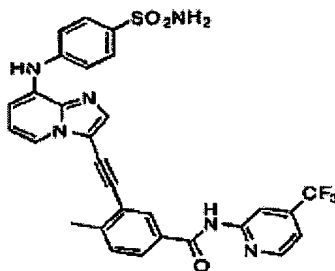
trietilamina, eluído com 0.80% de hexanos/EtOAc) para prover 0.058 g do produto: 384 m/z (M+H).

3-Etinila-N-4-(metilasulfinila)fenila)imidazol[1,2-a]piridina-8-amina: Para uma solução de N-(4-(metilasulfonila)fenila)-3-((trimetilasilila)etinila)imidazol[1,2-a]piridina-8-amina (0.058 g, 0.15 mmol) em 1.5 mL de THF foi adicionado 0.23 mL (0.23 mmol) de fluoreto de tetrabutylamônia (1.0M em THF) em temperatura ambiente. A solução foi agitada por 15 minutos, concentrada e o produto bruto purificado por flash cromatográfico de gel de sílica (gel de sílica tratado com trietilamina; eluído com 100% de DCM e então com 5% de MeOH/DCM) para prover uma quantidade do produto (0.047g) do produto: 312 m/z: M+H).

4-Metila-3-((8-(4-metilasulfonila)fenilamina)imidazol[1,2-a]piridina-3-ila)etinila)-N-(4-(trifluorometila)piridina-2-yla)benzamida: Uma mistura de 3-etinila-N-(4-(metilasulfonila)fenila)imidazol[1,2-a]piridina-8-amina 5 (0.048 g, 0.154 mmol), 0.069 g (0.0170 mmol) de 3-iodo-4-metila-N-(4-(trifluorometila)piridina-2-ila)benzamida, 0.009 g (0.008 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0.002 g (0.012 mmol), de CuI, e 0.04 mL (0.23 mmol) de diisopropilamina em 0.8 mL de DMF que foi agitado em temperatura ambiente toda a noite sob uma atmosfera de N_2 . A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto purificado por flash cromatográfico de gel de sílica (gel de sílica tratado com trietilamina, eluído com 10% de hexanos/EtOAc para 100% de EtOAc) para prover 0.047 g do produto como um sólido: 590 m/z (M+H).

EXEMPLO 13

4-metila-3-((8-(4-sulfamoilafenilamina)imidazol[1,2-a]piridina-3-ila)etinila)-N-(4-(trifluorometila)piridina-2-ila)-benzamida

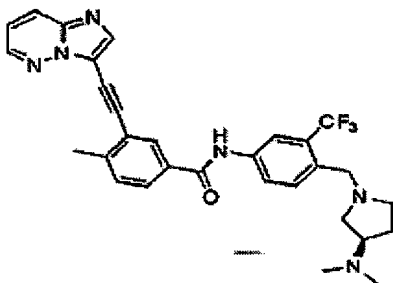


O composto nobre foi sintetizado à partir de 3-etinila-N-(4-sulfamoilafenila)imidazol[1,2-a]piridina-8-amina e 3-iodo-4-metila-N-(4-

(trifluorometila)piridina-2-ilb)benzamida de maneira similar àquela descrita para o Exemplo 12. O produto foi obtido como um sólido: 591 m/z (M+H).

EXEMPLO 14

(R)-N-(4-((3-(Dimetilamina)pirolidina-1-ilb)metila)-3-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metilbenzamida



- 3-((Trimetilasilila)etinila)imidazol[1,2-a]piridazina: Uma mistura d 3-bromoimidazol[1,2-b]piridizina (36.78 g, 0.186 mol: preparado de acordo com Stanovnik, B. et al, Synthesis (1981), 12, 987-989), etiniltrimetilasilano (21.89 g, 0.223 mol), Pd(PPh₃)₄ (10.73 g, 9.29 mmol), CuI (5.30 g, 0.028 mol), e disopropiletilamina (32.4 mL, 0.289 mol) em 150 mL de DMF foi agitado em temperatura ambiente, sob uma atmosfera de N₂ por 1 hora. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto purificado por flash cromatográfico de gel de sílica (eluído com 0-5 % de Me)H/DCM) para prover 28.4 g do produto.
- 3-Etinilimidazol[1,2-b]piridina (28.46 g, 0.132 mol) em 200 mL de THF sendo adicionado 145 mL (0.145 mol) de fluoreto de tetrabutilamônia (1.0M em THF) em temperatura ambiente. A solução foi agitada por 15 minutos, concentrada, e o produto bruto purificado por flash cromatográfico de gel de sílica (eluído com 0-5% de MeOH/DCM) para prover 17.84 g do produto.
- 1-(Bromometila)-4-nitro-2-(trifluorometila)benzeno: Uma suspensão de 2-metila-5-nitrobenzotrifluoreto (3.90 g, 19 mmol), N-bromusicimida (NBS, 3,56 g, 10 mmol) e 2,2'-azobis(2-metilapropionitrila) (AIBN, 0.094 g, 0.6 mmol) em 40 mL de CCl₄ foi aquecido em refluxo sob N₂ por 16 horas. O HPLC indicou ca. com 50% de conversão; Adicionalmente NBS (10 mmol) e AIBN (0.6 mmol) foram adicionados e a mistura foi aquecida em refluxo por outras 14 horas. O HPLC indicou ca. 80% de conversão. A mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente, e o sólido filtrado e lavado com EtOAc. O filtrado combinado foi lavado com aq. NaHCO₃, secado com Na₂SO₄, filtrado, concentrado à vácuo rotativo, e

ainda secada sob vácuo. ^1N NMR indicou a proporção ou raio do desejado produto para o não reagido 2-metila-5-nitrobenzotrifluoreto para ser 75:25. Este material foi usado diretamente na próxima etapa.

5 (R)-N,N-Dimetila-1-(4-nitro-2-(trifluorometila)benzila)pirolidina-3-amina: Para uma solução bruta de 1-(bromometila)-4-nitro-2-(trifluorometila)benzeno (17.5 mmol, 75% puro) em 40 mL de DCM foi adicionado Et_3N (2.69 mL, 19.3 mmol) e (R)-(+)-3-(dimetilamina)pirolidina (2.0 g, 17.5 mmol). Após agitação por toda a noite em temperatura ambiente sob uma atmosfera de N_2 , a solução da reação foi concentrada, adicionada aq. NaHCO_3 (100 mL), e a mistura resultante extraída com DCM (4 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi secada com Na_2SO_4 , filtrada, concentrada e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de gel de sílica (eluído com 0 –10% de MeOH/DCM) para prover 3.35 g do produto como um óleo amarelo.

10

(R)-1-(4-Amina-2-(trifluorometila)benzila)-N,N-dimetilapirolidina-3-amina: Para uma solução de (R)-N,N-dimetila-1-(4-nitro-2(trifluorometila)benzila)pirolidina-3-amina (1.20 g, 3.79 mmol) em 20 mL de EtOH umedecido foi adicionado 0.26 de Pf/C (10% de Pd em C) e a mistura agitada em um aparelho Parr (vaso de reação de pressão completado com H_2 e pressão regulada à 45 psi completamente) por 2-3 horas. A mistura da reação foi filtrada através de uma pequena almofada de celite, lavada com etOAc, e os orgânicos combinados concentrados para prover uma quantitativa produção de um óleo amarelo claro . Este material foi usado diretamente na próxima etapa.

15

20

(R)-N-(4((3-(Dimetilamina)pirolidina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)-3-iodo-4-metilbenzamida: Para uma solução resfriada (0°C) de (R)-1-(4-amina-2-(trifluorometila)benzila)-N,N-dimetilapirolidina-3-amina (3.79 mmol) em 14 mL de DCM, sob uma atmosfera de N_2 , foi adicionado 3-iodo-4-cloreto de metilbenzoila (1.17 g, 4.17 mmol; CAS# 52107-98-9, preparado à partir da reação de 3-iodo-4-ácido metilbenzóico e SOCl_2) seguido de adição de forma gotejante de N,N-disopropiletilamina (2.64 mL, 15.2 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 1.5 hora, a mistura da reação foi concentrada e o produto bruto purificado por cromatografia de gel de sílica (eluído com 0.8% de MeOH/DCM, sendo o MeOH pré-saturado com gás amônia) para prover 0.71 g do produto com um óleo amarelo forte.

25

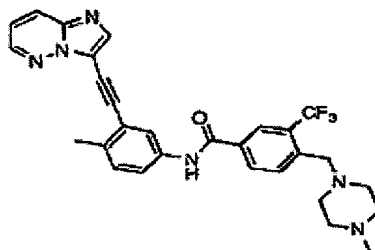
30

(R)-N-(4-((3-(dimetilamina)pirolidina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metilbenzamida: Uma mistura de 3-etinilimidazol[1,2-b]piridazina (0.051 g, 0.34 mmol), 0.150 g (0.28 mmol) de (R)-N-(4-((3-(dimetilamina)pirolidina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)-3-iodo-4-metilbenzamida, 0.016 g (0.014 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0.004 g (0.021 mmol) de CuI , e 0.09 mL (0.51 mmol) de N,N-disopropiletilamina em 3.5 mL de DMF foi agitado em temperatura ambiente, sob uma atmosfera de N_2 , por 3 dias (reação impulsional para complementação com adicionais equivalentes reagentes e aquecida à 80° C). A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto purificado por cromatografia de gel de sílica (equilibrado com 0-10% de MeOH/DCM; sendo o MeOH pré-saturado com gás amônia) para prover 0.020 g do produto como um sólido: 547 m/z (M+H).

Síntese Alternativa de (R)-N-(4-((3-(Dimetilamina)pirolidina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metilbenzamida: (R)-N-(4-((3-(Dimetilamina)pirolidina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)-3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metilbenzamida e seu sal mono hidrocloreto podendo ser preparado em uma síntese alternativa similar àquela descrita no Exemplo 1 à partir de 3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-ácido metilbenzóico e (R)-1-(4-Amina-2-(trifluorometila)benzila)-N,N-dimetilpirolidina-3-amina (como preparado acima). O 3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-ácido metilbenzóico é preparado de maneira similar àquela descrita no Exemplo 1 usando 3-Etinilimidazol[1,2-b]piridazina e 3-iodo-4-ácido metilbenzóico como associados acopladores Sonogashira.

EXEMPLO 15

N-(3-(Imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metilfenila)-4-((4-metilpiperazina-1-ila)-3-(trifluorometila)benzamida

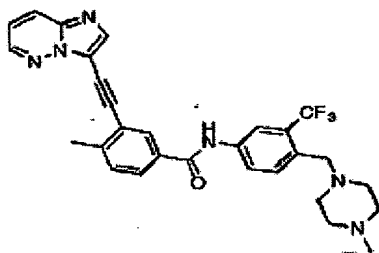


O composto nobre foi sintetizado à partir de 3-etinilimidazol[1,2-b]piridazina e N-(3-iodo-4-metilafenila)-4-((metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)benzamida de uma maneira similar àquela descrita para o Exemplo 14. O produto foi obtido como um sólido: 533 m/z: (M+H).

- 5 N-(3-Iodo-4-metilafenila)-4-((metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)benzamida: Para um frasco contendo 1.0 g (2.67 mmol) de 4-[(4-metila-1-piperazina)metila]-3-(trifluorometila)-ácido benzóico (CAS# 859027-02-4; preparado de acordo com Asaki, T. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2006), 16, 1421-1425), 0.62 g (2.67 mmol) de 3-iodo-4-metilanilina, 0.77 g (4.0 mmol) de N-(3-dimetilaminopropila)-N'-hidrocloro de etilcarbodimida (EDAC) e 0.43 g (3.2 mmol) de N-monohidrato de hidroxibenzotriazole (HOBt + H₂O) foi adicionado 5 mL de DCM e 5 mL de trietilamina. A solução foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de N₂ por dias, concentrada e o produto bruto purificado por cromatografia de gel de sílica (iluído com 100% de etOAc e 10% de MeOH/EtOAc), para prover 0.69 g do produto como um sólido branco.

EXEMPLO 16

3-(Imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-trifluorometila)fenila)benzamida



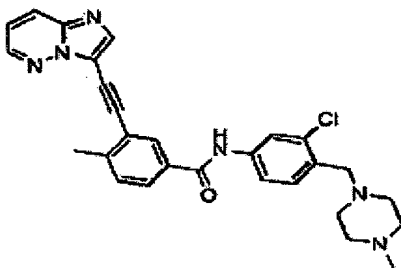
- 20 O composto nobre foi sintetizado de maneira similar àquela descrita para o Exemplo 14, usando à partir de 3-etinilimidazol[1,2-b]piridazina e 3-iodo-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida (preparado como descrito no Exemplo 2). O produto foi obtido como um sólido > 533 ,/z (M+H).
- 25 Síntese Alternativa de 3-(Imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida: 3-(Imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metila-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)enzamida e seu sal mono-hidrocloro podendo ser preparado em uma síntese alternativa similar àquela descrita no Exemplo 3, à

partir de 3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-ácido metilabenzóico e 4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)anilina (como preparado no Exemplo 2). O 3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-ácido metilabenzóico é preparado de maneira similarr àquela descrita no Exemplo 1 usando 3-

5 Etinilimidazol[1,2-b]piridazina e 3 -iodo-4-ácido metilabenzóico como associados acopladores Sonogashira.

EXEMPLO 17:

N-(3-Cloro-4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)fenila)-3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metilabenzamida



O composto nobre foi sintetizado de acordo com o Exemplo 14, à partir de 3-etinilimidazol[1,2-b]piridazina e N-(3-cloro-4-((metilapiperazina-1-ila)metila)fenila)-3-iodo-4-metilabenzamida. O produto foi obtido como um sólido: 499 m/z (M+H).

15 1-(Bromometila)-2-cloro-4-nitro-benzeno: Uma suspensão de 2-cloro-4-nitrotolueno (10.0 g, 58.3 mmol), N-bromusciminida (NBS, 10.9 g, 61.2 mmol) e 2,2'-azobis(2-metilapropionitrila) (AIBN, 0.29 g, 1.75 mmol) em 120 mL de CCl₄ foi aquecido em refluxo sob uma atmosfera de N₂ por 12 horas. A mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente, e o sólido foi filtrado e lavado com EtOAc. O filtrado foi lavado com aq. NaHCO₃, secado com Na₂SO₄, filtrado, concentrado por vácuo rotativo e novamente secado sob vácuo. O ¹H NMR indicou que a proporção do desejado produto para a o material não reagido 2-cloro-4-nitrotolueno para ser 50:50. Este material foi usado diretamente na próxima etapa.

25 1-(2-Cloro-4-nitrobenzila)-4-metilapiperazina: Para uma solução de 1-(bromometila)-cloro-4-nitro-benzeno bruto (29.1 mmol; 50 % puro) em 30 mL de DCM foi adicionado Et₃N (4.2 mL, 30 mmol) e 1-metilapiperazina (3.4 mL, 30 mmol). Após agitação por 3 horas em temperatura ambiente, aq. NaNHCO₃ foi

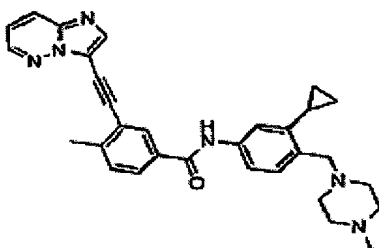
adicionada a mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi purificada por cromatografia de gel de sílica (eluído com 5% de MeOH/DCM) para prover 6.80 g do produto como um óleo amarelo escuro.

3-Cloro-4-((4-metilapiperazina-1-ila)-metila)anilina: Para uma solução de 1-(2-cloro-4-nitrobenzila)-4-metilapiperazina (0.96 g, 3.6 mmol) em MeOH/água (4:1. 50 mL) foi adicionado 1.80 g (33.7 mmol) de NH_4Cl e 1.47 g (26.3 mmol) de pólen Fe e a mistura aquecida em refluxo sob uma atmosfera de N_2 por 2 horas (o HPLC indicou nenhum progresso). A isto foi adicionado 4 mL de ácido acético glacial e a mistura aquecida em refluxo por adicionais 2 horas. A mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente, filtrada e o filtrado concentrado. O resíduo foi fracionado entre EtOAc e aq. NaHCO_3 saturada, a camada aquosa separada extraída com EtOAc, e os orgânicos combinados lavados com salmoura e secados com Na_2SO_4 . Após a concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia de gel de sílica (eluído com 5-7% de MeOH/DCM) a o gel de sílica desativado com 1% de trietilamina/DCM para prover 0.53 g do produto.

Síntese Alternativa de N-(3-Cloro-4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)fenila)-3-imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metilabenzamida: N-(3-Cloro-4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)fenila)-3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metilabenzamida e seu sal mono hidrocloreto podendo ser preparado em uma síntese alternativa similar àquela descrito no Exemplo 1 à partir de 3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-ácido metilabenzóico e 3-Cloro-4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)anilina (como preparado acima). O 3-(imidazol[1,2-b]ppiridazina-3-iletinila)-4-ácido metilabenzóico é preparado de maneira similar ao descrito para o Exemplo 1 usando 3-Etinilimidazol[1,2-b]piridazina e 3-iodo-4-ácido metilabenzóico com associados acopladores Sonogashira.

EXEMPLO 18

N-(3-Ciclopopila-4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)fenila)-3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metilabenzamida

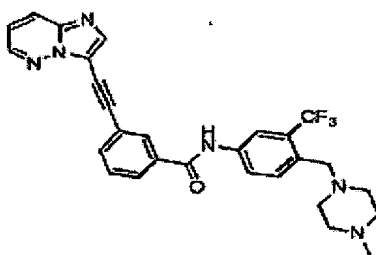


O composto nobre foi sintetizado à partir de 3-etinylimidazol[1,2-b]piridazina e N-(3-ciclopropila-4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)fenila)-3-iodo-4-metilbenzamida de maneira similar àquela descrita para o Exemplo 14 (nitro redução realizada de maneira similar àquela descrita no Exemplo 17; 0.25M e m MeOH/10%AcOH). O produto foi obtido como um sólido: 505 m/z (M+H).

1-(2-Ciclopropila-4-nitrobenzila)-4-metilapiperazina: Uma mistura de 1-(2-bromo-4-nitrobenzila)-4-metilapiperazina (0.94 g, 3.0 mmol), 0.77 g (9.0 mmol) de ácido ciclopropilaborônico, 0.067 g (0.30 mmol) de Pd(Oac)₂, 2.87 g (13.5 mmol) de K₃PO₄, e 0.168 g (0.60 mmol) de triciclohexilafosfina em 18 mL de água/tolueno (5:1) sendo aquecido em refluxo sob uma atmosfera de N₂ por 19 horas. A mistura da reação foi então concentrada e o produto bruto purificado por cromatografia de gel de sílica (eluído com 5% de MeOH/DCM; sendo o MeOH pré-saturado com gás de amônia) para prover 0.80 g do produto.

EXEMPLO 19:

3-(Imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida

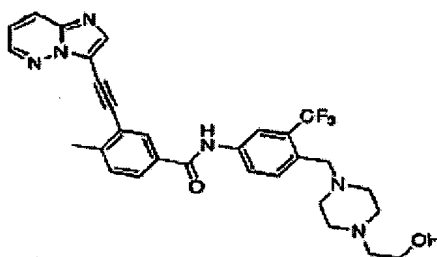


O composto nobre foi sintetizado à partir de 3-etinylimidazol[1,2,-b]piridazina e 3-iodo-N-(4-((4-metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida de maneira similar àquela descrita para o Exemplo 14. O produto foi obtido como um sólido > 519 m/z (M+H). O composto nobre poderá também ser preparado de acordo com a síntese alternativa descrita no Exemplo 1 à partir de 3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-ácido metilbenzóico e 4-((4-

metilapiperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)anilina (como preparado no Exemplo 2). O 3-imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-ácido metilabenzóico é preparado de maneira similar àquela descrita no Exemplo 1, usando 3-Etinilimidazol[1,2-b]piridazina e 3-iodo-4-ácido metilabenzóico como associados acopladores Sonogashira.

EXEMPLO 20:

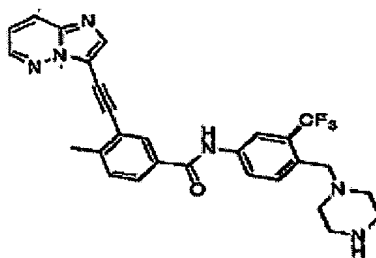
N-(4-((4-(2-Hidroxietila)piperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila-3-(imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila-4-metilbenzamida.



- 10 O composto nobre foi sintetizado à partir 3-etinilimidazol[1,2-b]piridazina e N-(4-((4-(2-hidroxietila)piperazina-1-ila)metila)-3-(trifluorometila)fenila)-3-iodo-4-metilbenzamida de maneira similar àquela descrita para o Exemplo 14. O produto foi obtido como um sólido: 563 m/z (M+H).

EXEMPLO 21:

- 15 3-(Imidazol[1,2-b]piridazina-3-iletinila)-4-metila-N-(4-(piperazina-1-ila-metila)-3-(trifluorometila)fenila)benzamida

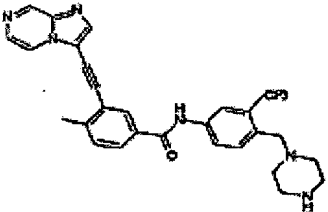
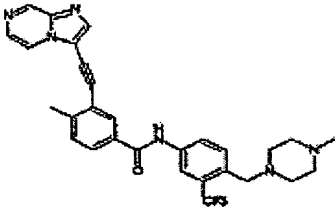
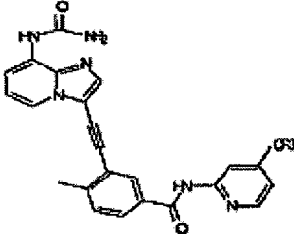
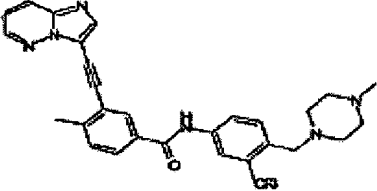
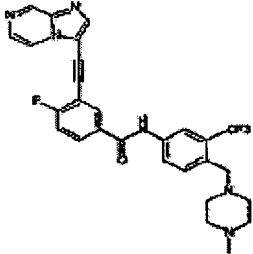
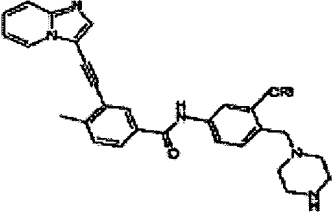
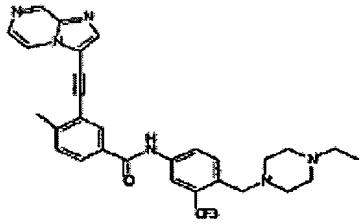
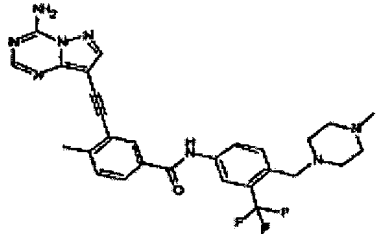
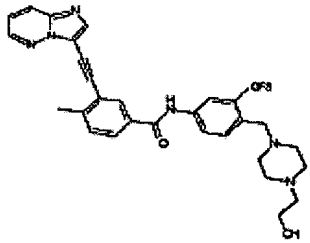
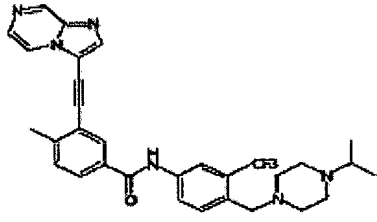


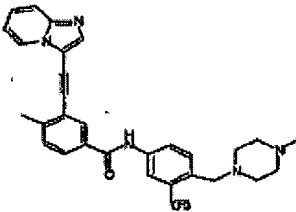
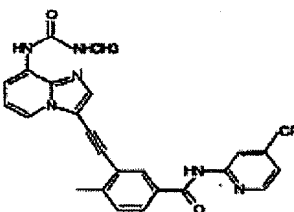
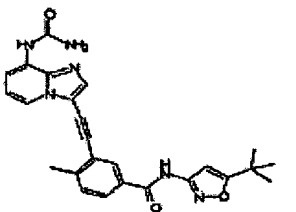
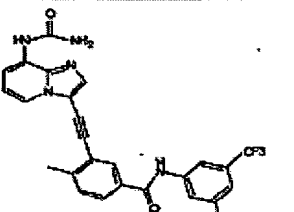
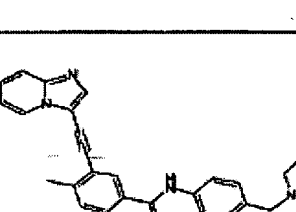
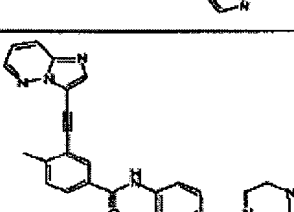
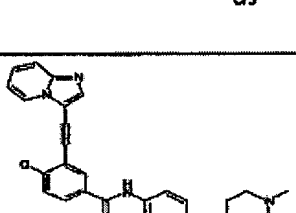
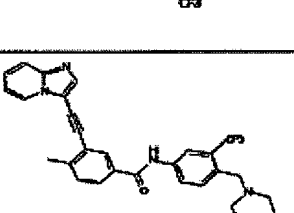
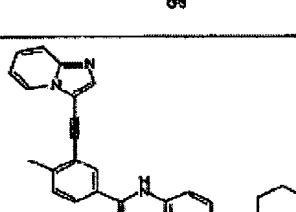
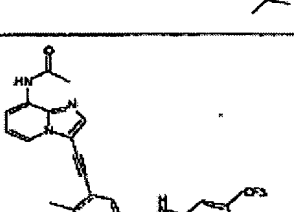
- 20 O composto nobre foi sintetizado à partir de 3-etinilimidazol[1,2-b]piridazina e tertabutila 4-(4-(3-iodo-4-metilbenzamido)-2-(trifluorometila)benzila)piperazina-2-carboxilato de uma meneira similar àquela descrita para o Exemplo 14. Usando MeOH/HCl(g) saturado, o produto foi obtido com um sal tri-HCl: 519 m/z (M+H).

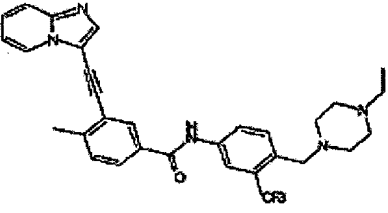
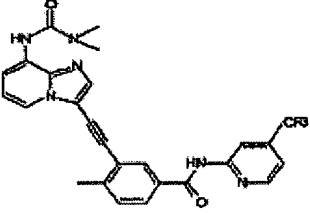
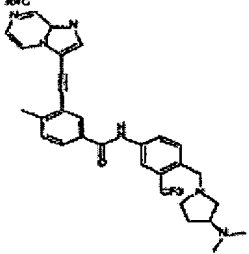
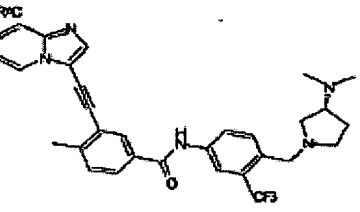
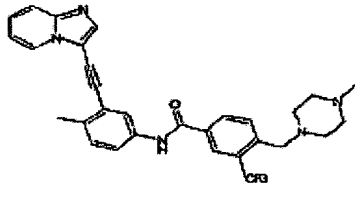
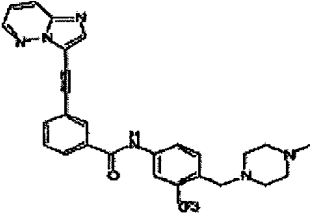
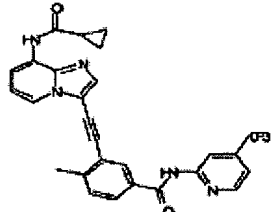
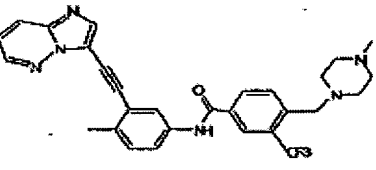
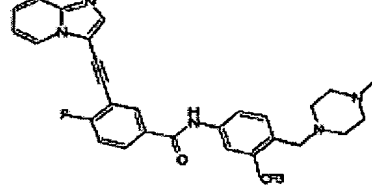
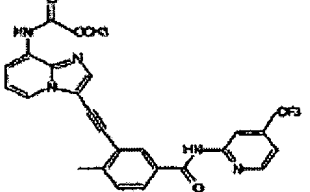
EXEMPLO 22: Avaliação Biológica dos Compostos

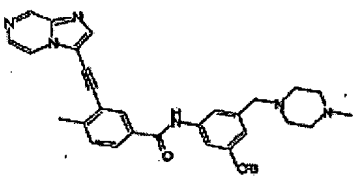
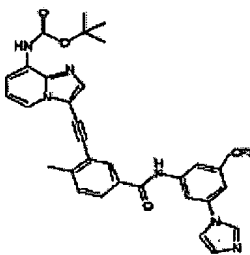
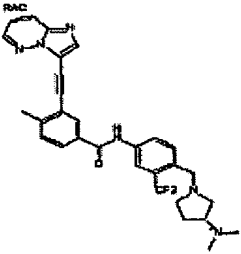
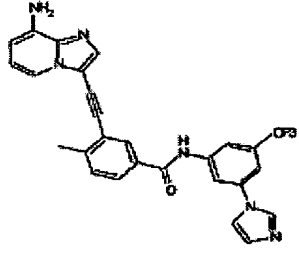
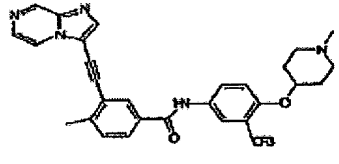
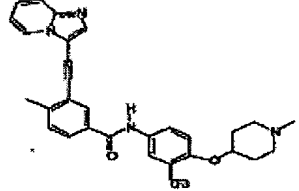
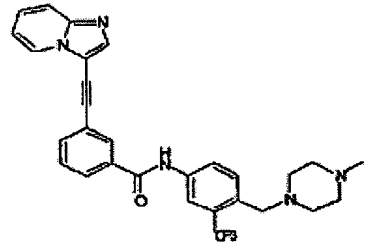
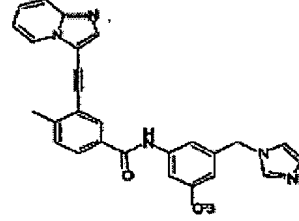
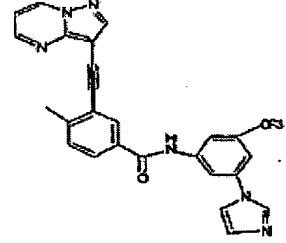
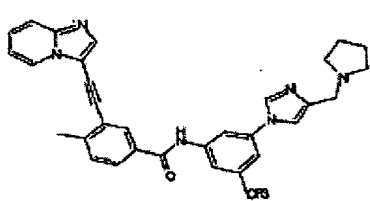
Os compostos desta invenção são avaliados em uma variedade de análises e testes para determinar suas atividades biológicas. Por exemplo, os compostos

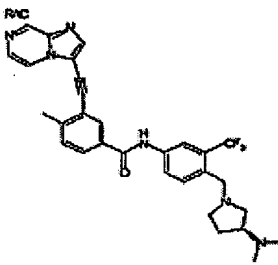
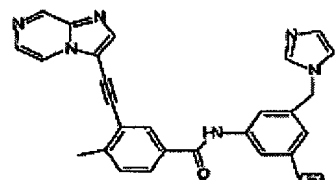
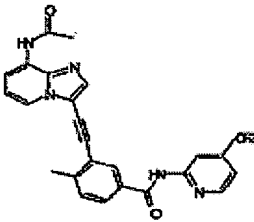
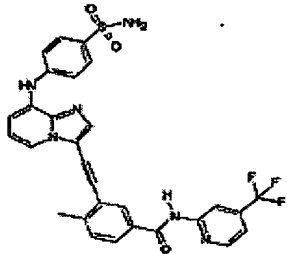
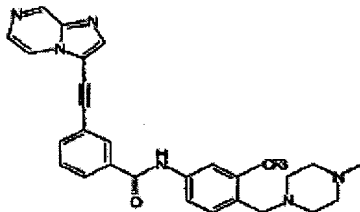
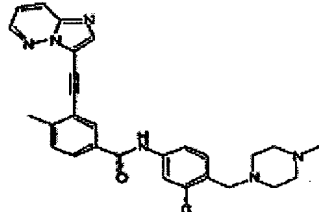
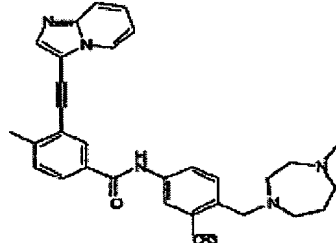
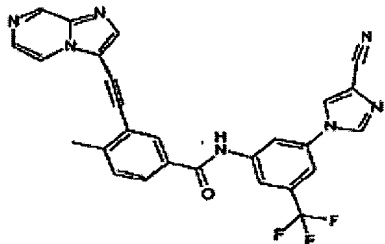
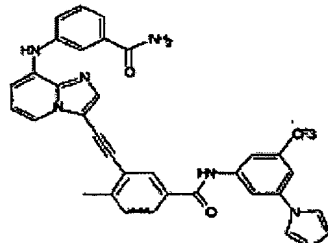
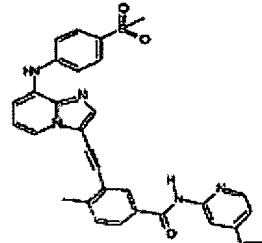
da invenção poderão ser testados em suas habilidades para inibir várias proteínas cinases de interesse. Alguns dos compostos testados mostraram potencial atividade nanomolar contra as seguintes cinase: Abl, Abl, T3 15I, Src e FGFR. Além disso, vários desses componentes foram projetados para atividade antiproliferativa e demonstraram atividade na proporção de 1-100nM. Os compostos poderão ainda ser avaliados por seus efeitos inibitórios citotóxicos ou de crescimento nas células tumorais de interesse, como por exemplo, descrito em mais detalhes abaixo e como mostrado acima para os mesmos representativos compostos. Ver por exemplo, WO 03/00188, folhas 115 – 136, cujo completo teor é incorporado ao presente pedido para referência. Alguns compostos representativos são descritos a seguir:

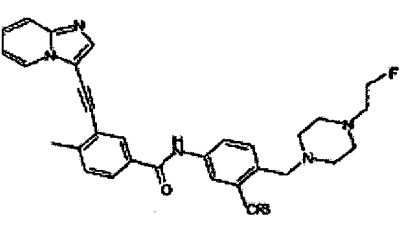
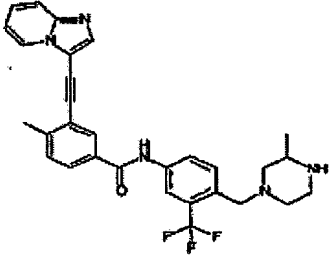
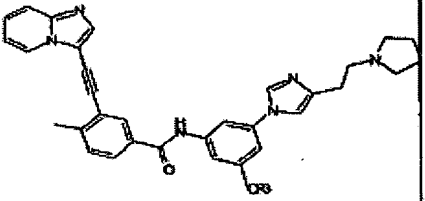
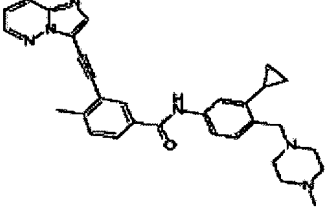
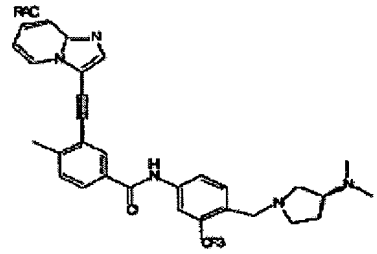
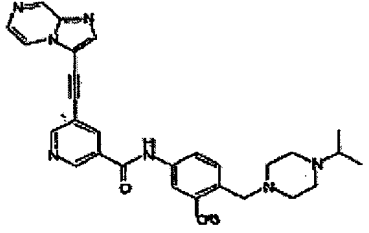
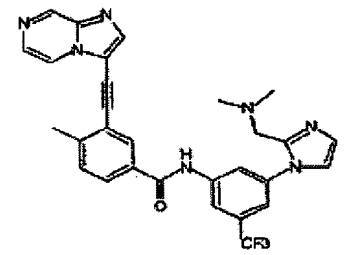
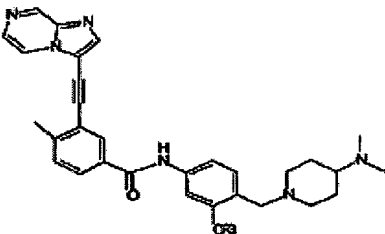
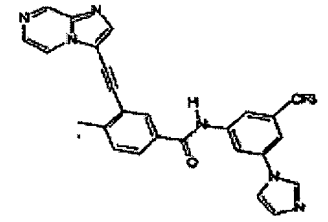
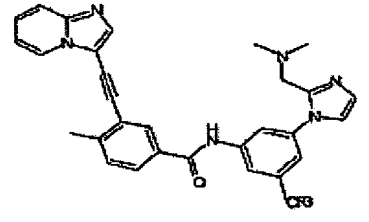
Composição da Invenção	T315I celula de perfil - ração (nm)	Composição da Invenção	T315I celula de perfil - ração (nm)
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

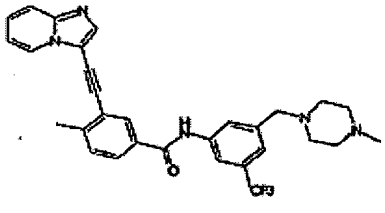
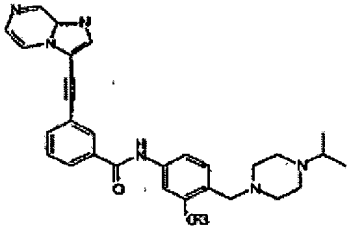
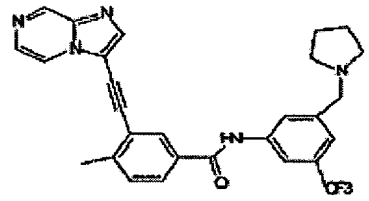
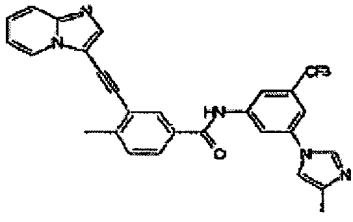
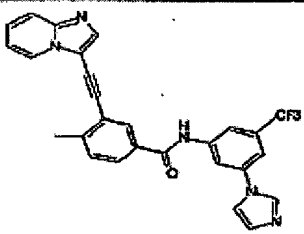
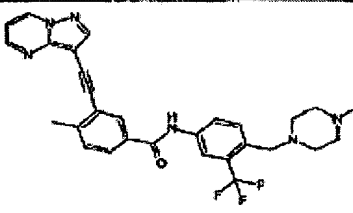
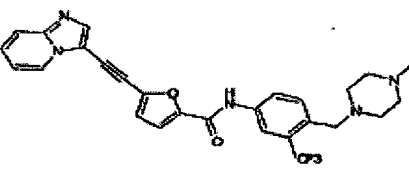
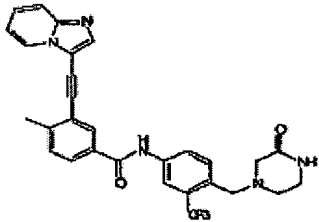
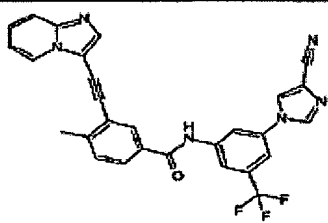
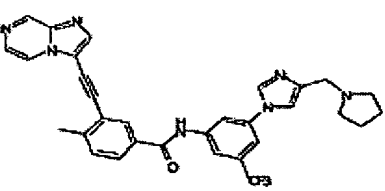
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

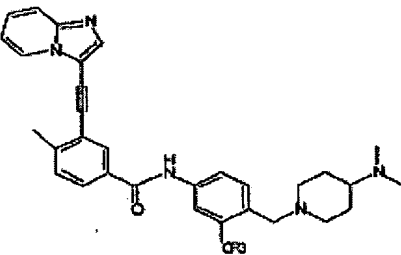
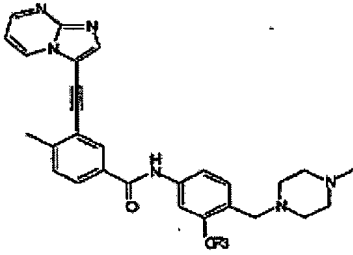
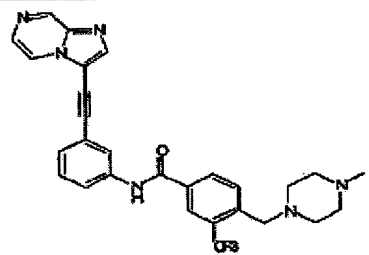
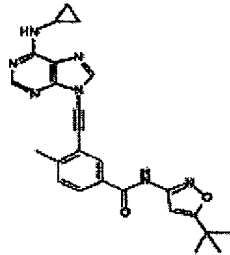
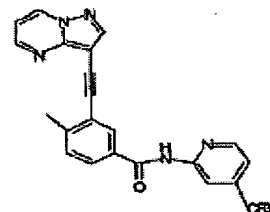
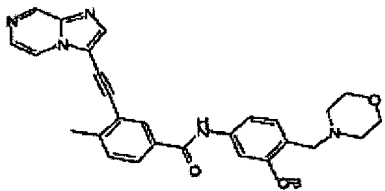
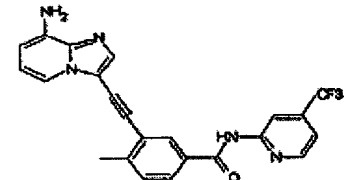
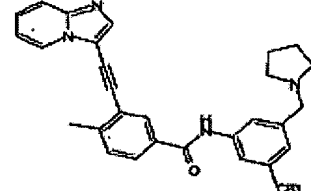
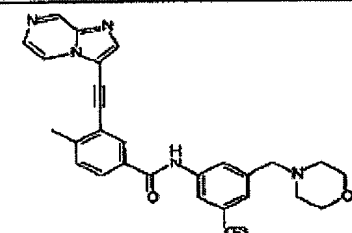
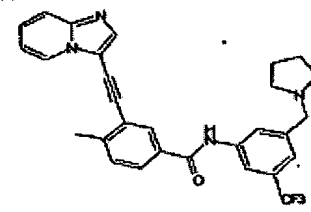
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

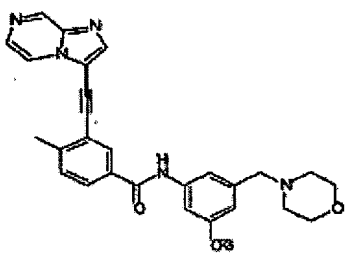
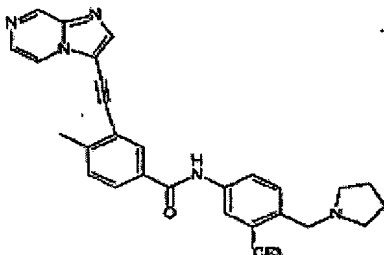
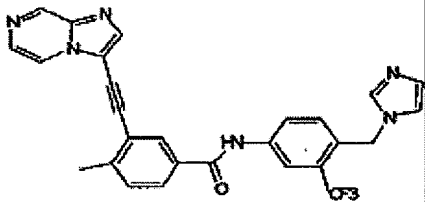
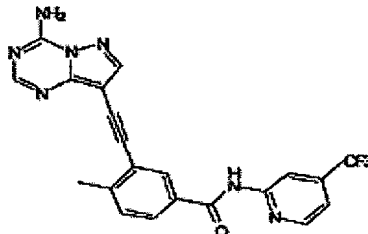
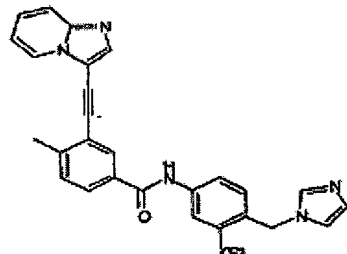
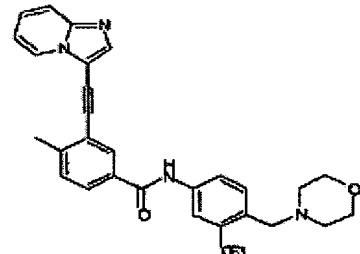
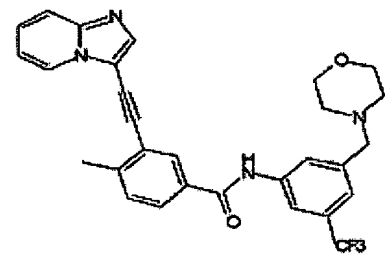
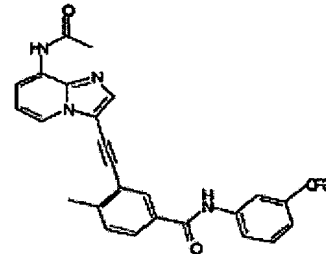
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

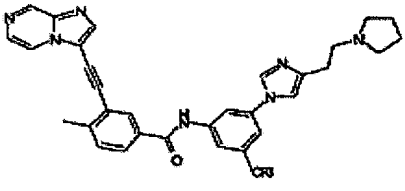
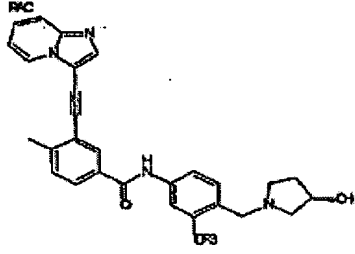
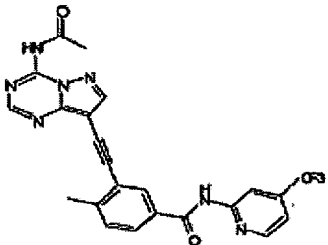
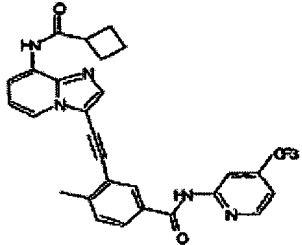
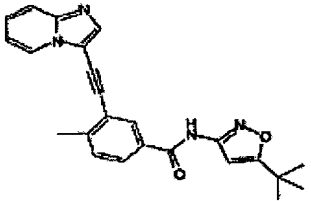
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

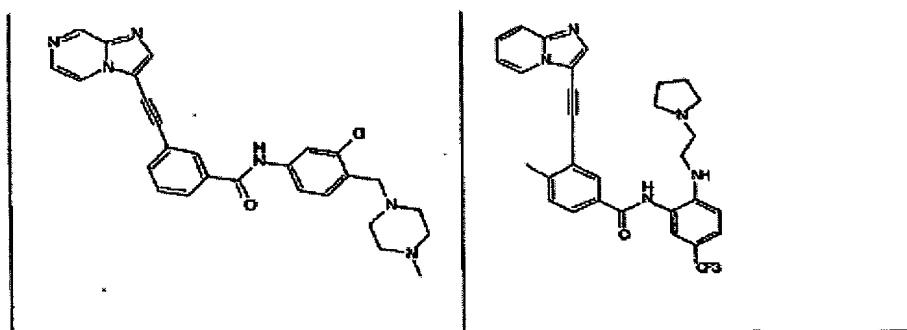
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

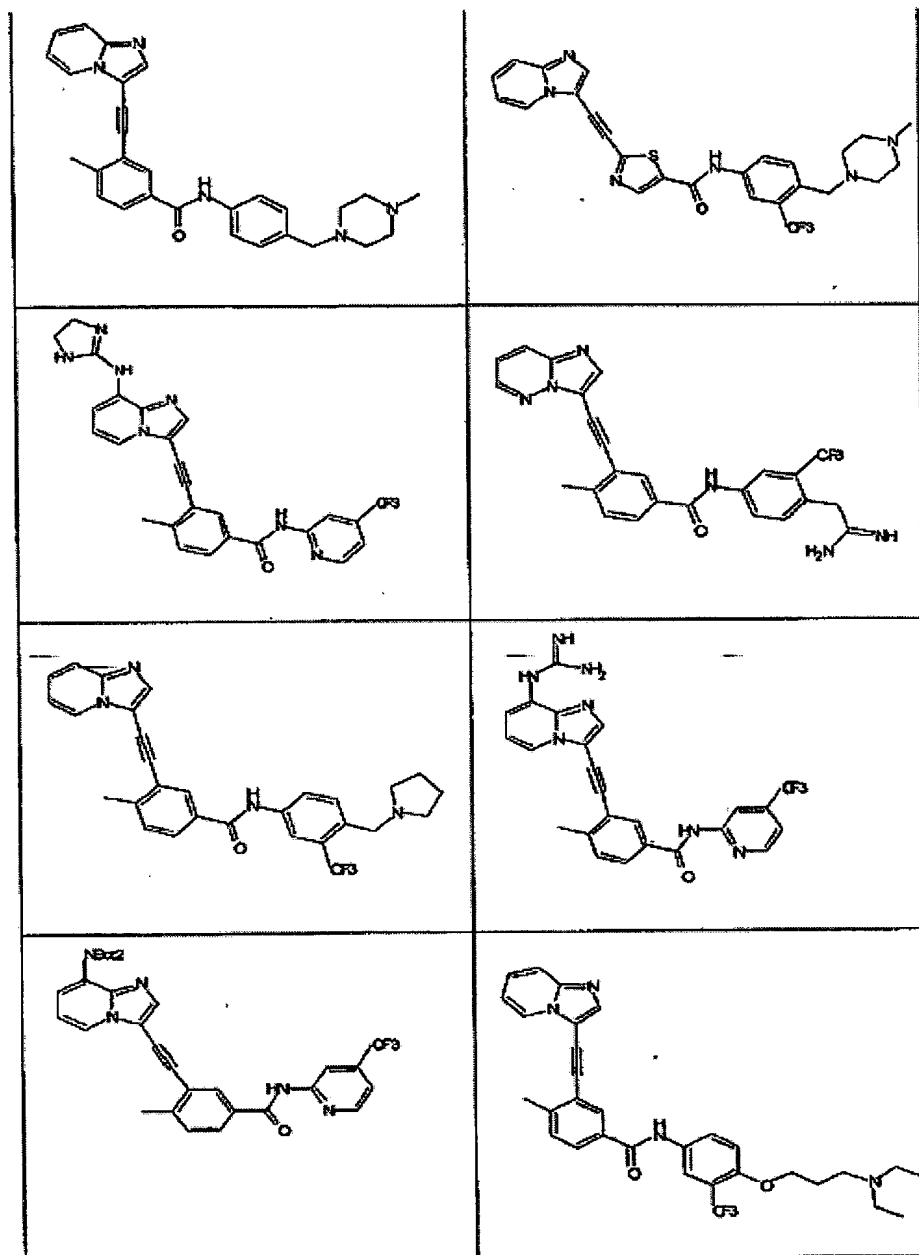
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

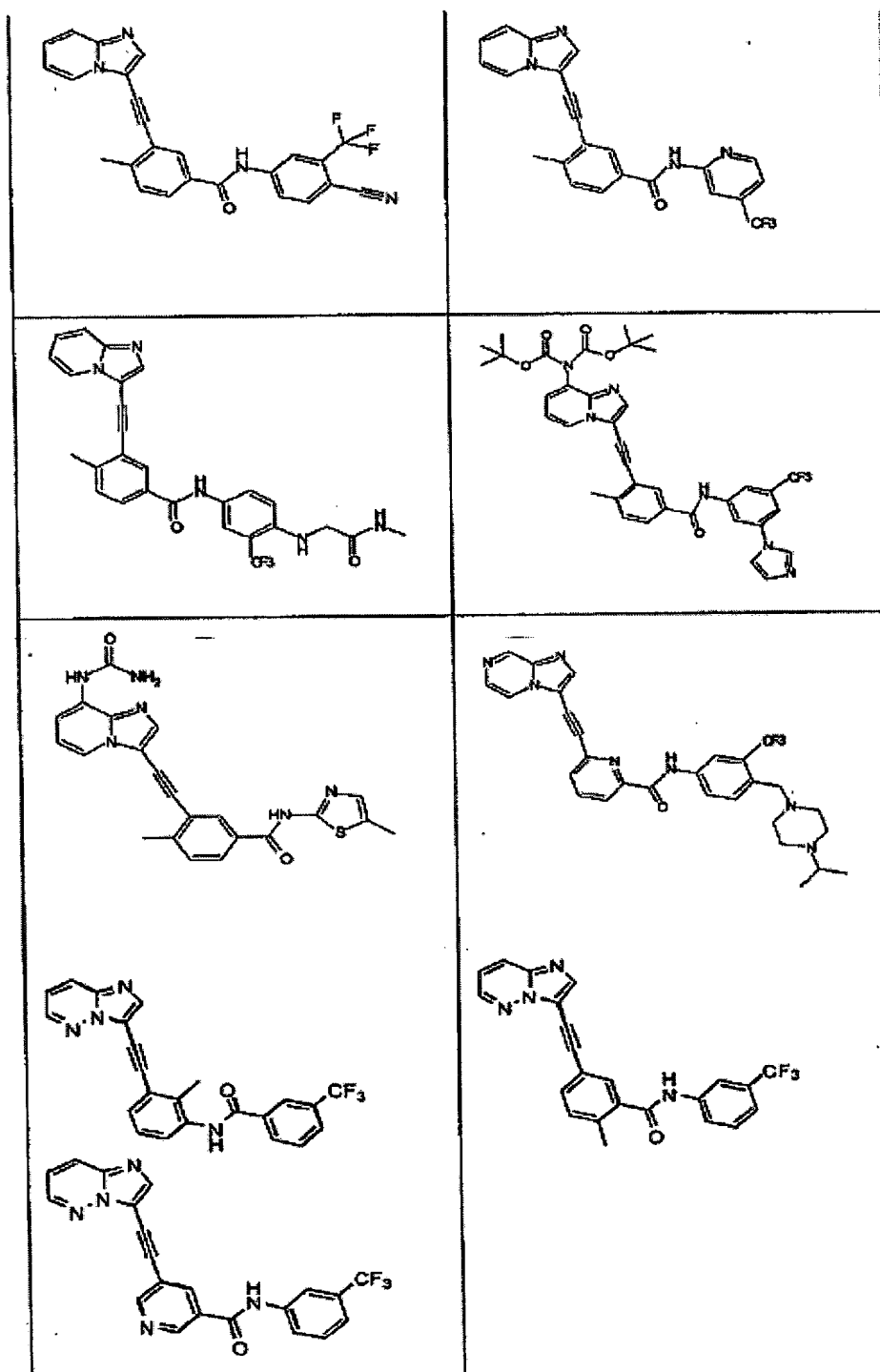
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000

	< 1000		< 1000
	< 1000		< 1000
	< 1000		







Inibição da Cinase

Mais especificamente, os compostos aqui descritos são projetados para inibição da atividade cinase como se mostrará. Adequadas cinases para uso no seguinte protocolo, incluem , mas não se limitam à: Abl, Lck, Lyn, Src, Fyn, Syk, Zap-70,

Itk, Tec, Btk, EGFR, ErbB2, Kdr, Fit1, Fit3, Tek, c-Met, InsR, e AKT. As cinases são expressas também no âmbito da cinase ou construídas em amplo tamanho fundidas à proteínas de fusão rotuladas como poli-Histidina ou glutathione S-transferase (GST) ou como E. coli ou sistemas de Expressão Baculovirus-High Five. Elas são purificadas próximas da homogeneidade pela afinidade cromatográfica como previamente descrito (Lehr et al., 1996; Gish et al., 1995). Em alguns exemplos, as cinases são expressas ou misturadas com polipéptidos regulatórios purificados ou parcialmente purificados antes da medição de sua atividade. A atividade e inibição da cinase poderão ser medidas pelos protocolos estabelecidos (ver por exemplo, Braunwalder et al., 1996). Em alguns casos, a transferência de $^{33}\text{PO}_4$ de ATP para substratos poli-sintéticos (Glu, Tyr) 4:1 ou poli (Arg, Ser) 3:1 anexados a superfície bioativa das placas de micro-padrão que é dada como uma medida da atividade da enzima. Após um período de incubação, a quantidade de fosfato transferida é medida pela primeira lavagem da placa com 0.5% de ácido fosfórico, adicionando líquido cintilante, e assim contando em um detector de cintilação líquida. O IC50 é determinado pela concentração do composto que causa uma redução de 50% na quantidade do ^{33}P incorporado na ligação do substrato à placa. Em um método, a cinase é incubada com um peptídeo substrato biotinilado (continuando tyr) com ou sem a presença de um composto da invenção. Após o período de incubação do teste da cinase, excesso de inibidor de cinase é adicionado para destruir ao longo da reação da cinase com um anticorpo anti-fosfotirosina rotulado Europium (Eu-Ab) e Streptavidin Alloficianina (AS-APC). O peptídeo substrato biotinilado (com ou sem Tirosina fosforilada) em solução liga ao AS-APC através do acoplador Biotin-Avidin. As ligações Eu-Ab somente para transferir energia da Europium para a APC quando elas estiverem em proximidade (ou seja, anexadas à mesma molécula do peptídeo substrato fosforilado e biotinilado. A APC quando fluoresce em um tamanho de onda de 665 nm. A excitação e a emissão ocorre em um leitor de placa Vitor²V onde a placa é lida fluoretricamente e nas absorvância em 615 e 665 nm sendo gravadas. Esses dados são então processados por uma placa processadora Excel que calcula o IC50 dos compostos testados pela conversão do fluorescente em quantidades de substrato fosforilado que são feitos pela determinação da concentração do

- composto testado que poderá ser requerido para inibir o desenvolvimento do substrato fosforilado em 50% (IC50). Outros métodos confiáveis relativos à transferência do fosfato para o substrato de peptídeo ou polipeptídeo contendo tirosina, serina, treonina ou histidina isolados ou em combinação com outro, ou
- 5** em combinação com outros aminoácidos, em solução ou imobilizados (ou seja, na fase sólida são também apropriados. Por exemplo, a transferência do fosfato em um peptídeo ou polipeptídeo poderá também ser detectada usando cintilação de proximidade, Polirração por Fluorescência ou Fluorescência homogênea por resolução de tempo. Alternativamente, a atividade da cinase
- 10** poderá ser medida usando um anticorpo baseado em métodos nos quais um anticorpo ou polipeptídeo é usado como um reagente para detectar o polipeptídeo rotulado fosforilado. Para uma maior informação dos testes da referidas metodologias, ver, por exemplo, Braunwalder et al., 1996, Anal Biochem, 234(1):32. Cleveland et al., 1990, Anal Biochem, 190(2):249 Gish et al. (1995),
- 15** Protein Eng. 8(6):609 Kolb et al (1998), Drug Discov. Toda V. 3:333 Lehr et al., (1996), Gene 169(2):27527 – 87 Seethala et al. (1998), Anal Biochem, 255 (2): 257 We et al (2000). Os valores IC50 em baixo limite nanomolar tem sido observados para compostos desta invenção contra várias cinases, incluindo Src, Abl e Kdr.
- 20** Testes baseados em células
- Certos compostos desta invenção têm sido também demonstrados como efeitos citotóxicos ou inibidores do crescimento de tumores e de outras linhas de células cancerosas e então podendo ser adequados no tratamento do câncer e outras doenças de células proliferativas. Os compostos são testados para atividade
- 25** antitumor usando ensaios in vivo e in vitro que são muito conhecidos pelo estado da técnica. Geralmente, iniciais projeções dos compostos para identificar drogas candidatas anticâncer são realizadas em análises celulares. Compostos identificados tendo atividade antiproliferativa nos referidos testes baseados em células poderão ser subsequentemente testados em inteiros organismos para
- 30** atividade antitumoral e toxicidade. Geralmente falando, as projeções baseadas em células poderão ser realizadas mais rapidamente e relativo custo baixo nos testes usados para inteiros organismos. Para propósitos desta invenção, os termos atividade “antitumor” e “anticâncer” são usados alternadamente. Os

métodos baseados em células para a medição da atividade antiproliferativa são muito conhecidos e poderão ser usados para a caracterização comparativa dos compostos desta invenção. Em geral, os testes de proliferação de células e viabilidade das células são designados para prover um sinal detectável quando as

5 células são ativas metabolicamente. Os compostos poderão ser testados para atividade antiproliferativa pela medição de qualquer diminuição observada na atividade metabólica das células após exposição das células ao composto. Comumente métodos usados, por exemplo, são medição da integridade da membrana (como medida da viabilidade da célula) (por exemplo usando exclusão

10 de tripana azul) ou medição da síntese de DNA (por exemplo, medição pela incorporação de BrdU ou ³H-timidina). Alguns métodos para análise da proliferação da célula usam um reagente que é convertido em um composto detectável durante a proliferação da célula. Particularmente os compostos preferidos são os sais tetrazólio e incluem sem limitação MTT (3-(4,5-dimetilatiazol-2-il)-2,5-brometo de difenilatetrazólio; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), MTS (3-(4,5-dimetilatiazol-2-il)-5-(3-carboximetilafenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazólio),

15 XTT (2,3-bis(2-Metoxil-4-nitro-5-sulfonil)-2H-tetrazólio-5-carboxanilida), INT, NBT e NTV (Bernas et al. Biochim Biophys Acta 1451(1):73-81, 1999). Preferidos ensaios utilizando sais tetrazólio para detectar a proliferação de células pela detecção do produto da conversão enzimática dos

20 sais tetrazólio nos derivados de formazan azul, que são rapidamente detectados por métodos espectroscópicos (Mosman. J. Immunol. Methods. 65:55-63, 1983). Geralmente, preferidos métodos para testar a proliferação de células envolvem a incubação de células em desejado crescimento médio com ou sem o composto a ser testado. As condições de crescimento para várias células procarióticas e

25 eucarióticas são muito conhecidas para um especialista na matéria, com relação ao estado da técnica (Ausubel et al. Current Protocols in Molecular Biology. Wiley and Sons, 1999; Bonifacino et al. Current Protocols in Cell Biology. Wiley and Sons 1999 ambos incorporados aqui por referência). Para detectar a

30 proliferação de células, os sais tetrazólio são usados às células cultivadas incubadas para permitir a conversão enzimática ao produto detectado pelas células ativas. As células são processadas, e a densidade óptica das células é determinada para medir a quantidade dos derivativos de formazan. Além disso,

kits viáveis comercialmente, incluindo reagentes e protocolos são viáveis por exemplo, de Promega Corporation (Madison, WI), Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) e Trevigen (Gaithersburg, MD). Mais especificamente, os ensaios ou testes para a proliferação de células normalmente é usado um kit de testes de Proliferação de Células Solução Aquosa Única CellTiter 96 (Promega, Cat#G3581). Esta análise é um método colorimétrico para determinar o número de células vivas na proliferação ou análises citotóxicas. A análise utilizando o sal tetrazólio detecta a proliferação de células pela detecção do produto da conversão em zimática dos sais tetrazólio em derivados do formazina azul, que poderão ser medidos pela absorção em 490 nm em uma placa leitora, Wallac Victor²V (PerkinElmer). Um exemplo de um teste baseado em célula será mostrado abaixo. As linhas de células usadas no teste são Ba/F3, uma linha de célula pró-B murino, que tenha estavelmente transfectado com um tipo selvagem de amplo atamanho Bcr-Abl ou Bcr-Abl com vários pontos no campo da cinase (incluindo T 3511, Y253F, E255K, H369P, M351T, etc.) A linha de célula parental Ba/F3 é usada como controle. Essas linhas de células foram obtidas a partir de Brian J. Druker (Howard Hughes Medical Institute, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA). As células Ba/F3 expressando Bcr-Abl ou Bcr-Abl mutantes foram mantidas em um crescimento médio RPMI 1640 com 200 µM L-glutamina, 10% FCS, penicilina (200 U/mL) e estreptomicina (200 µg/ml). Células parentais Ba/F3 foram cultivadas na mesma mídia suplementada com 10 ng/ml IL-3. As células parentais (suplementadas com IL-3) ou células Ba/F3 expressando WT ou mutantes Bcr-Abl são laminadas em duplicata em placas de células 1x10⁴ em 96 placas completas com os compostos em diferentes concentrações na mídia. Os compostos são primeiramente dissolvidos e diluídos em DMSO pela preparação da diluição 4-dobras; a seguir iguais volumes dos compostos com DMSO são transferidos na mídia e então transferidos para as placas de células. As concentrações finais dos compostos iniciam a partir de 10 µM a 6 nM. O DMSO no mesmo percentual é usado como controle. Após o composto ser incubado com células por 3 dias, o número de células ativas são medidos usando o kit de Proliferação de Células de Solução Aquosa Única CellTiter 96 seguindo as instruções do kit. Basicamente, os sais tetrazólio são adicionados às células cultivadas incubadas para permitir a

conversão enzimática para o produto detectado pelas células ativas. As células são processadas, e a densidade ótica das células é determinada para medir a quantidade dos derivados de formazan. A média $\pm$ SD é gerado nas nascentes duplicadas e reportadas como o percentula de absorção de controle. OS IC50s são calculados em curvas bem adaptadas usando o software Excel-fit Microsoft.

Em adição, uma ampla variedade de tipos de células poderá ser usada para projetar os compostos para a atividade antiproliferativa, incluindo as seguintes linhas de células; entre outras: COLO 25 (câncer de cólon), DLD-1 (câncer de cólon). HCT-15 (câncer de cólon), HT29 (câncer de cólon), HEP G2 (Hepatoma), K-562 (Leucemia). A549 (Pulmão). NCI-H249 (Pulmão), MCF7 (Mama), MDA-MB-231 (Mama), SAOS-2 (Osteosarcoma), OVCAR-3 (Ovário), PANC-1 (Pâncreas), DU-145 (Próstata), PC-3 (Próstata), ACHN (Renal), CAKI-1 (Renal), MG-63 (Sarcoma). Enquanto a linha de células é preferivelmente mamária, menor ordem de células eucarióticas, como fermentadas poderão também ser usadas para projetar os compostos. Preferidas linhas de células mamárias ou mamíferas são derivadas de humanos, ratos, camundongos, coelhos, macacos, hamsters, porcos da guinéia, uma vez que as linhas de células desses organismos são muito bem estudadas e caracterizadas. Entretanto, muitas outras poderão ser utilizadas também. Linhas de células mamíferas adequadas são frequentemente derivadas de tumores. Por exemplo, os seguintes tipos de células tumorais poderão ser fontes de cultura de células, tais como: melanoma, mielóide, leucemia, carcinomas do pulmão, mama, ovário, cólon, rins, próstata, pâncreas e outros), cardiomiocites, células endoteliais, células eptiteliais, linfócitos (célula-T e célula-B), células mastro, eosinófilis, células íntimas vasculares, hepatocites, leucócitos incluindo leucócitos mono-nucleares, células tronco como haemoppéticas, células tronco neural, de pele, de pulmão, de fígado, e rim, e miocite (para uso na projeção para diferenciação e não diferenciação de fatores), osteoclatos, condrócitos e outras células de tecidos conectivos, como ceratinócites, melanócitos, células do fígado, células dos rins e adipócitos. Exemplos mão limitativos de linha de células mamíferas que tem sido amplamente utilizadas em pesquisas incluem HeLa, NIH/3T3, HT1080, CHO, COS-1, 293T, WI-38 e CV1/EBNA-1. Outros exames de células poderão ser usados confiáveis que reportam um gene para detectar células ativas

metabólicas. Exemplos não limitativos de sistema de expressão do reportamento de um gene incluem proteína fluorescente verde (GFP) e luciferase. Como um exemplo do uso de GFP para projetar potenciais drogas antitumor, Sandman et al. (Chem. Biol. 6:541-51, aqui incorporado por referência) usaram células HeLa

5 contendo uma variante induzida de GFP para detectar compostos que inibem a expressão do GFP, e assim inibindo a proliferação de células. Compostos identificados pelos referidos testes celulares tendo atividade de proliferação anti-células são então testados para atividade antitumoral em todos os organismos. Preferivelmente, os organismos são mamíferos. Sistemas de mamíferos bem

10 caracterizados para estudo do câncer, incluem roedores, como ratos e camundongos. Tipicamente, um tumor de interesse é transplantado em um camundongo tendo uma habilidade reduzida para montar uma resposta imune ao tumor para reduzir a possibilidade de rejeição. Referido camundongo, inclui por exemplo, camundongo nú (atímico) e camundongo SCID (imunodeficiência

15 combinada severa). Outros camundongos transgênicos como camundongo contendo oncógeno poderão ser usados nos presentes testes (ver por exemplo a Patente Norte-Americana No. 4.736.866 e a Patente Norte-Americana No. 5.175.383). Para uma revisão e discussão no uso com modelos roedores para testes de droga antitumor ver Kerbel (Cancer Metastasis Ver. 17:303-304, 1998-

20 99). Em geral, os tumores de interesse são implantados em um organismo de teste, preferentemente de forma subcutânea. O organismo contendo o tumor é tratado com doses de compostos candidatos antitumorais. O tamanho do tumor é periodicamente medido para determinar os efeitos do composto testado no tumor. Alguns tipos de tumor são implantados em locais outros que locais

25 subcutâneos (por exemplo, locais intraperitoneais), e o sobrevivente é medido como ponto final. Parâmetros a serem analisados com a projeção rotineira incluem diferentes modelos de tumores, vários tumores, e rotinas de drogas, e quantidades de doses e cronogramas. Para uma revisão do uso do camundongo na detecção de compostos antitumor ver Corbett et al. (Invest New Drugs.

30 15:207-218, 1997); ora incorporado para referência.

Exemplo 23: Composições Farmacêuticas

Formas de dosagem farmacêuticas representativas dos compostos desta invenção (o ingrediente ativo sendo referido como “Composto”, são providas para uso terapêutico ou profilático em humanos:

(a) Comprimido I	mg/comprimido
Composto	100
Lactose Ph. Eur.	182.75
Sódio de Croscarmellose	12.0
Pasta de amido Maisena (5%w/v pasta).....	2.25
Estearato de Magnésio.....	3.0
(b) Comprimido II	mg/comprimido
Composto	50
Lactose Ph. Eur.	223.75
Sódio de Croscarmellose	6.0
Amido Maisena	15.0
Polivinilapifolidona (5% w/v pasta)	2.25
Estearato de Magnésio	3.0
(c) Comprimido III	mg/comprimido
Composto	1.0
Lactose Ph. Eur.	93.25
Sódio de Croscarmellose	4.0
Pasta de Amido Maisena (5% w/v pasta)	0.75
Estearato de Magnésio	1.0 – 76
(d) Cápsula	mg/cápsula
Composto	10
Lactose Ph. Eur.	488.5
Magnésio	1.5
(e) Injeção	(50 mg/ml)
Composto	5.0% w/v
1M de Solução de Hidróxido de Sódio	15.0% v/v
0.1M de Ácido Hidroclórico (para ajustar pH à 7.6)	
Glicol de polietileno 400	4.5% w/v
Água para injeção para 100%	

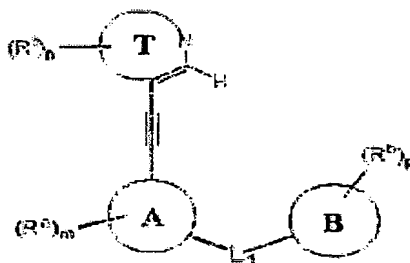
(f) Injeção II	(10 mg/ml)
Composto	1.0 % w/v
Fosfato de sódio BP	3.6% w/v
Solução de hidróxido de sódio O. 1M	15.0 v/v
(f) Injeção II	(10 mg/ml)
Composto	1.0 % w/v
Fosfato de sódio BP	3.6% w/v
Solução de hidróxido de sódio O. 1M	15.0 v/v
Água para Injeção para 100%	
(g) Injeção III	(1 mg/ml isolado para pH6)
Composto	0.1% w/v
Fosfato de sódio BP	2.26% w/v
Ácido cítrico	0.38% w/v
Glicol de polietileno 400	3.5% w/v
Água para Injeção para 100%	
(h) Aerosol	1 mg/ml
Composto	10.0
Triolato Sorbitano	13.5
Triclorofluorometano	910.0
Diclorodifluorometano	490.0
(i) Aerosol II	mg/ml
Composto	0.2
Triolado de Sorbitano	0.27
Triclorofluorometano	70.0
Diclorodifluorometano	280.0
Diclorotetrafluoroetano	1094.0
(j) Aerosol III	mg/ml
Composto	2.5
Triolato de Sorbitano	3.38
Triclorofluorometano	67.5
Diclorodifluorometano	1086.0
Diclorotetrafluoroetano	191.6

(k) Aerosol IV		mg/ml
Composto		2.5
Lecitina de soja		2.7
Triclorofluorometano		67.5
Diclorodifluorometano		1086.0
Diclorotetrafluoretano		191.6
(1) Ungüento	ml	
Composto	40 mg	
Etanol	300 µl	
Água	300 µl	
1-Dodecilazacicloheptano	50 µl	
Glicol de propileno	para 1 ml	

Nota: Essas formulações poderão ser preparadas usando convencionais procedimentos muito conhecidos pelo estado da técnica farmacêutica. Os comprimidos (a)-(c) poderão ser entéricos revestidos por meios convencionais, se desejado para prover um revestimento de ftalatato de acetato de celulose, por exemplo. As formulações de aerosol (h)-(k) poderão ser usadas em conjunto com dispensadores padrões, dispensadores aerosol com medidor de dose, e agentes de suspensão de trioleato de sorbitano e lecitina de soja que poderão ser substituídos como uma alternativa do agente suspensivo como mono-oleato de sorbitano, sesquiolato de sorbitano, polisorbato 80, oleato de poliglicerol ou ácido oléico.

5

10

REIVINDICAÇÕES**1. "COMPOSTO DA FÓRMULA I"**

ou um tautômero, ou um individual isômero ou uma mistura de isômeros, caracterizado por o:

- Anel T ser um anel heteroarila contendo 1 ou 2 nitrogênios com os remanescentes anéis de átomo sendo carbono, substituídos em ao menos dois anéis de átomo com grupos R^1 , ao menos dois dos quais sendo localizados nos adjacentes anéis de átomo, e juntamente com os átomos aos quais eles são anexados, formando um anel 5- ou 6- saturado, parcialmente saturado, ou não saturado (Anel E), contendo 0-3 heteroátomos selecionados a partir de O, N, e S e sendo opcionalmente substituídos com grupos 1-4 R^a ;

Anel A representar um arila membrado 5- ou 6- ou anel heteroarila;

Anel B representar um arila membrado 5- ou 6- ou anel heteroarila;

L^1 ser selecionado de $NR^1C(O)$, $C(O)NR^1$, $NR^1C(O)O$, $NR^1C(O)NR$, e $OC(O)NR^1$, cada ocorrência de R^a , R^b e R^1 sendo independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de halo, - CN, $-NO_2$, $-R^4$, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-SC(O)YR^2$, $-NR^2C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^3)YR^2$, $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)-Si(R^2)_3$, $NR^2SO_2R^2$, $-SO_2NR^2R^3$ e $-NR^2SO_2NR^2R^3$, onde cada Y é independentemente um elo, $-O-$, $-S-$, $-NR^3-$;

R^a , a cada ocorrência, é independentemente selecionado à partir do grupo consistindo de halo, $=O$, $-CN$, NO_2 , $-R^4$, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)YR^2$, $-OC(O)YR^2$, $-NR^2C(O)YR^2$, $-NR^2C(=S)YR^2$, $-OC(=S)YR^2$, $-C(=S)YR^2$, $-YC(=NR^3)YR^2$, $-YP(=O)(YR^4)(YR^4)$, $-Si(R^2)_3$, $-NR^2SO_2R^2$, $-S(O)_2R^2$, $-SO_2NR^2R^3$ e $-NR^2SO_2NR^2R^3$, onde cada Y é independentemente um elo, $-O-$, $-S-$ ou $-NR^3-$; R^1 , R^2 , R^3 são independentemente selecionados à partir de H, alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcelina, cicloalcinila, arila, heterocíclico e heteroarila; alternativamente, R^2 e R^3 levados juntos com o átomo ao qual eles são

anexados, formam um anel 5- ou 6-membrado saturado, parcialmente saturado ou não saturado, que poderá ser opcionalmente substituído e que contenha 0-2 heteroátomos selecionados à partir de N, O e S(O)_r, cada ocorrência de R⁴ sendo independentemente selecionada à partir de alcila, alcenila, cicloalcila, cicloalcelina, cicloalcinila, arila, heterocíclico e heteroarila; onde cada metade de alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcenila, cicloalcinila, arila, heterocíclico e heteroarila é opcionalmente substituída, sendo:

m = 0, 1, 2, 3, ou 4

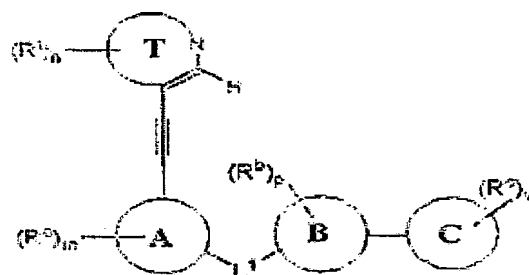
n = 2 ou 3

p = 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, e

r = 0, 1 ou 2,

ou um sal farmaceuticamente aceito, solvato, ou hidrato do mesmo.

2. "COMPOSTO", de acordo com a reivindicação 1 da fórmula:



Fórmula II

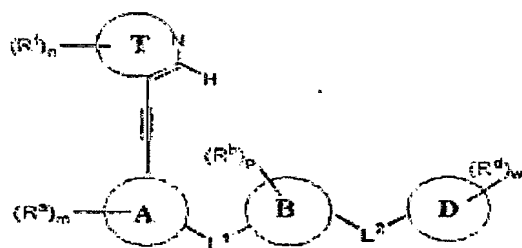
caracterizado por:

o Anel C ser um anel membrado 5- ou 6- heterocíclico ou heteroarila, compreendendo átomos de carbono, e 1-3 heteroátomos independentemente selecionados à partir de O, N e S(O);

R^c, à cada ocorrência, ser independentemente selecionado à parti de halo, =O, -CN, -NO₂, -R⁴, -OR², -NR²R³, -C(O)YR², -OC(=S)YR², -C(=S)YR², -YC(=NR³)YR², -YR², -YP(=O)(YR⁴), -NR²SO₂R², -S(O)_rR², -SO₂NR²R³ e -NR²-SO₂NR²R³, onde cada Y é independentemente um elo, -O-, -S- ou NR³; e

v sendo 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

3. "COMPOSTO", de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula



Formula III

caracterizado por:

o Anel D representar um anel 5-,6- heterocíclico ou heteroarila compreendendo átomos de carbono e 1-3 heteroátomos independentemente selecionados à partir de O, N e S(O)_r;

L² ser (CH₂)_z, O(CH₂)_x, NR³(CH₂)_x, S(CH₂)_x, ou (CH₂)_xNR³C(O)(CH₂)_x em qualquer direção;

R^d, a cada ocorrência, ser selecionado à partir do grupo consistindo de H, halo, -CN, -NO₂, -R⁴, -OR^c, -NR²R³, -C(O)YR², -OC(O)YR², -OC(O)YR², -NR²C(O)YR², -YP(=O)(YR¹)(YR⁴), Si(R^c)₃, -NR²SO₂R^c, -S(O)_rR², -SO₂NR²R³ e -NR²R³, onde Y é independentemente um elo, -O-, -S- ou -NR³-;

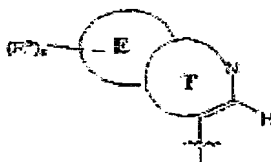
- R² e R³ serem independentemente selecionados à partir de H, alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcenila, cicloalcinila, arila, heterocíclico e heteroarila; alternativamente R² e R³ levando juntamente com o átomo ao qual eles são anexados, formando um anel membrado 5-, 6- saturado, parcialmente saturado ou não saturado, que podem ser opcionalmente substituídos e que contém 0-2 heteroátomos selecionados à partir de N, O e S(O)_r; cada ocorrência de R⁴ sendo independentemente selecionada à partir de alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcenila, cicloalcinila, arila, heterocíclico e heteroaril; cada uma das metades do alcila, alcenila, alcinila, cicloalcila, cicloalcenila, cicloalcinil, arila, heterocíclico, e heteroarila nesta Seção 1 podendo ser opcionalmente substituída, sendo:

w = 0, 1, 2, 3, 4 ou 5

x = 0, 1, 2 ou 3; e

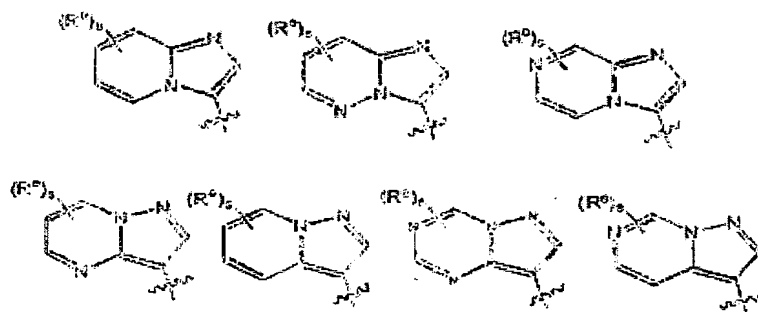
z = 1, 2, 3 ou 4.

4. "COMPOSTO", de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por o Anel T ter a seguinte estrutura:



na qual o Anel E é um anel não saturado membrado 5- ou 6- compreendendo 0.3 heteroátomos selecionados à partir de O, N, e S, e s é 0,1, 2, 3 ou 4.

5. "COMPOSTO", de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o Anel T ser uma anel heteroarila bicíclico selecionado à partir de:

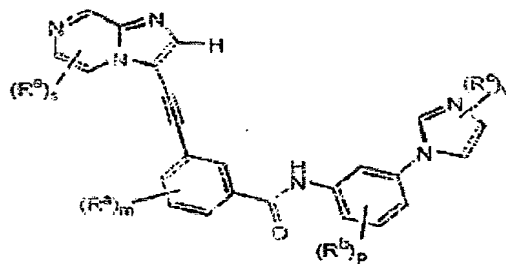


e, sendo 0, 1, 2, 3 ou 4.

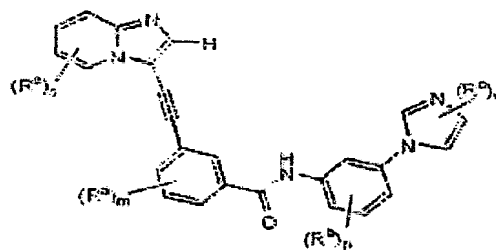
6. "COMPOSTO", de acordo com as reivindicações 4 ou 5, caracterizado por os Anéis A e B da Fórmula II ou III serem arila.

- 10 7. "COMPOSTO", de acordo com qualquer das reivindicações 4 a 6, caracterizado por o Anel C ser um anel imidazol.

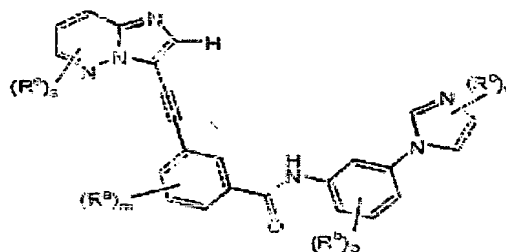
8. "COMPOSTO", de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por ser selecionado à partir das Fórmulas Iia, Iib, e IIC.



Formula IIa



Formula IIb

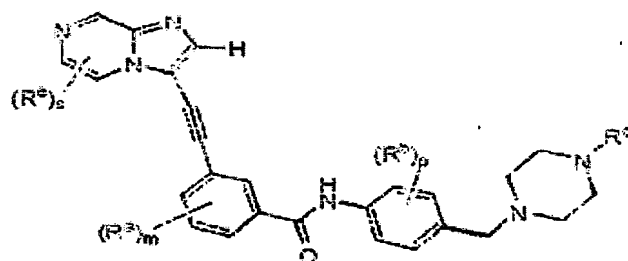


Formula IIc

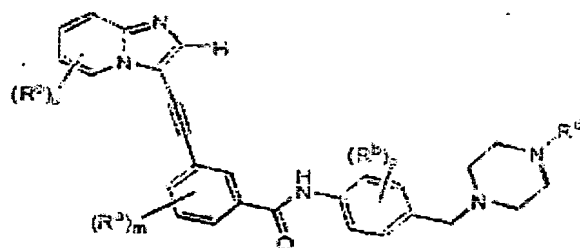
9. "COMPOSTO", de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por s ser 0; m, p e v serem 1; R^a e R^c serem metila; e R^b ser CF₃.

10. "COMPOSTO", de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado por o Anel D ser um anel piperazina e L^c ser CH₂.

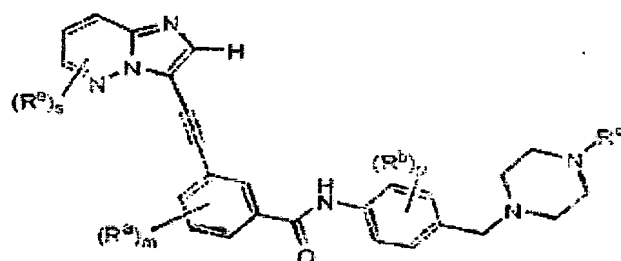
11. "COMPOSTO", de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por ser selecionado pelas fórmulas IIIa, IIIb e IIIc.



Formula IIIa



Formula IIIb



Formula IIIc

12. "COMPOSTO", de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por s ser 0, m ser 1, p ser 1, R^a ser metila, R^b ser CF₃, e R_d ser metila ou -CH₂CH₂OH.

5 13. "COMPOSIÇÃO", caracterizado por compreender um composto de quaisquer das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceito, solvato ou hidrato do mesmo, e um condutor farmaceuticamente aceito, diluente ou outro veículo.

10 14. "COMPOSTO", de acordo com quaisquer das reivindicações de 1 a 12 ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou hidrato do mesmo, caracterizado por ser utilizado no tratamento do câncer em um mamífero na sua necessidade.

RESUMO**"COMPOSTOS HETEROARILA BICÍCLICOS"**

A presente invenção refere-se à compostos da fórmula geral (I) na qual grupos variáveis são definidos neles, bem como para sua preparação e uso.

