



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

(11) PI 0915417-5 B1

(22) Data do Depósito: 25/05/2009

(45) Data de Concessão: 11/02/2020



(54) Título: DERIVADOS DE 3-(3-PIRIMIDIN-2-IL-BENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO [4,3-B]PIRIDAZINA

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61P 35/02; A61K 31/5025.

(30) Prioridade Unionista: 18/06/2008 DE 10 2008 028 905.1.

(73) Titular(es): MERCK PATENT GMBH.

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

(86) Pedido PCT: PCT EP2009003675 de 25/05/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/152920 de 23/12/2009

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

(57) Resumo: DERIVADOS DE 3-(3-PIRIMIDIN-2-IL-BENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-B]PIRIDAZINA A presente invenção se refere aos compostos da Fórmula (I), na qual R1, R2, R3, R3', R4 são, cada um, como definidos no relatório descritivo, são inibidores das tirosina quinases, especialmente da Met quinase, e podem ser usados no tratamento de tumores, dentre outros usos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"DERIVADOS DE 3-(3-PIRIMIDIN-2-IL-BENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO
[4,3-B]PIRIDAZINA".**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção tinha o objetivo de encontrar novos compostos que tivessem propriedades valiosas, em particular os que pudessem ser usados para a preparação de medicamentos.

[002] A presente invenção se refere aos compostos e ao uso dos compostos nos quais a inibição, a regulação e/ou a modulação da transdução do sinal pelas quinases, em particular as tirosina quinases e/ou as serina/treonina quinases, desempenha uma função, além disso, às composições farmacêuticas que compreendem estes compostos, e ao uso dos compostos para o tratamento das doenças induzidas pelas quinases.

[003] Em particular, a presente invenção se refere aos compostos e ao uso dos compostos nos quais a inibição, a regulação e/ou a modulação da transdução do sinal pela Met quinase desempenha uma função.

[004] Um dos principais mecanismos pelos quais se afeta a regulação celular é através da transdução de sinais extracelulares através da membrana que, por sua vez, modulam as vias bioquímicas dentro da célula. A fosforilação da proteína representa um curso pelo qual se propagam os sinais intracelulares de molécula para molécula, resultando finalmente em uma resposta celular. Estas cascatas de transdução de sinal são altamente reguladas e frequentemente se sobrepõem, conforme é evidente a partir da existência de muitas quinases proteicas, bem como fosfatases. A fosforilação das proteínas ocorre predominantemente nos resíduos de serina, treonina ou tirosina, e as quinases proteicas têm, portanto, sido classificadas por sua especificidade de local de fosforilação, isto é, serina/treonina quinases e tirosina

quinases. Visto que a fosforilação é um processo generalizado dentro das células e visto que os fenótipos celulares são grandemente influenciados pela atividade destas vias, acredita-se atualmente que diversos estados de doença e/ou doenças sejam atribuíveis à ativação anormal ou às mutações funcionais nos componentes moleculares das cascatas das quinases. Consequentemente, atenção considerável tem sido dedicada à caracterização destas proteínas e aos compostos que são capazes de modular a sua atividade (quanto a uma revisão, vide: Weinstein-Oppenheimer e outros *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

[005] A função da tirosina quinase receptora Met na oncogênese humana e a possibilidade de inibição da ativação da Met dependente do HGF (fator do crescimento de hepatócito) são descritas por S. Berthou e outros em *Oncogene*, Vol. 23, No 31, páginas 5387-5393 (2004). O inibidor SU11274 descrito neste documento, um composto de pirrol-indolina, é potencialmente adequado para combater o câncer. Um outro inibidor da Met quinase para a terapia do câncer é descrito por J. G. Christensen e outros em *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55. Um inibidor adicional da tirosina quinase para combater o câncer é descrito por H. Hov e outros em *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). O composto PHA-665752, um derivado de indol, é dirigido contra a c-Met receptora de HGF. É, além disso, descrito neste documento que o HGF e a Met contribuem consideravelmente para o processo maligno de diversas formas de câncer, tais como, por exemplo, o mieloma múltiplo.

[006] A síntese de pequenos compostos que especificamente inibem, regulam e/ou modulam a transdução de sinal por tirosina quinases e/ou serina/treonina quinase, em particular a Met quinase, é, portanto, desejável e um objetivo da presente invenção.

[007] Verificou-se que os compostos de acordo com a invenção e

os sais deles têm propriedades farmacológicas muito valiosas, ao mesmo tempo sendo bem tolerados.

[008] A presente invenção especificamente se refere aos compostos da Fórmula I que inibem, regulam e/ou modulam a transdução de sinal pela Met quinase, às composições que compreendem estes compostos, e aos processos para o seu uso para o tratamento de doenças e enfermidades induzidas pela Met quinase, tais como a angiogênese, o câncer, a formação, o crescimento e a propagação do tumor, a arteriosclerose, as doenças oculares, tais como a degeneração macular induzida pela idade, a neovascularização coroide e a retinopatia diabética, as doenças inflamatórias, a artrite, a trombose, a fibrose, a glomerulonefrite, a neurodegeneração, a psoríase, a reestenose, a cicatrização da ferida, a rejeição ao transplante, as doenças metabólicas e as doenças do sistema imunológico, também as doenças autoimunes, a cirrose, a diabetes e as doenças dos vasos sanguíneos, também a instabilidade e a permeabilidade e similares, nos mamíferos.

[009] Os tumores sólidos, em particular os tumores de crescimento rápido, podem ser tratados com os inibidores da Met quinase. Estes tumores sólidos incluem a leucemia monocítica, o carcinoma do cérebro, urogenital, do sistema linfático, estômago, laríngeo e do pulmão, incluindo o adenocarcinoma do pulmão e o carcinoma do pulmão de células pequenas.

[0010] A presente invenção é dirigida aos processos para a regulação, a modulação ou a inibição da Met quinase, para a prevenção e/ou o tratamento de doenças em conexão com a atividade da Met quinase desregulada ou perturbada. Em particular, os compostos da Fórmula I podem também ser empregados no tratamento de certas formas de câncer. Os compostos da Fórmula I podem, além disso, ser usados para proporcionar efeitos aditivos ou sinérgicos em certas quimioterapias do câncer existentes, e/ou podem ser usados para resta-

belecer a eficácia de certas quimioterapias e radioterapias do câncer existentes.

[0011] Os compostos da Fórmula I podem, além disso, ser usados para o isolamento e a investigação da atividade ou da expressão da Met quinase. Ademais, eles são particularmente valiosos para uso em métodos diagnósticos para doenças em conexão com a atividade da Met quinase desregulada ou perturbada.

[0012] Pode ser mostrado que os compostos de acordo com a invenção têm uma ação antiproliferativa in vivo em um modelo de tumor de xenotransplante. Os compostos de acordo com a invenção são administrados a um paciente tendo uma doença hiperproliferativa, por exemplo, para inibir o crescimento do tumor, reduzir a inflamação associada com uma doença linfoproliferativa, inibir a rejeição ao transplante ou o dano neurológico devido à restauração do tecido, etc. Os presentes compostos são adequados para propósitos profiláticos ou terapêuticos. Conforme usado neste documento, o termo "tratamento" é usado para referir-se tanto à prevenção das doenças quanto ao tratamento das condições preexistentes. A prevenção da proliferação é obtida por administração dos compostos de acordo com a invenção antes do desenvolvimento da doença observável, por exemplo, para impedir o crescimento dos tumores, impedir o crescimento metastático, diminuir a reestenose associada com a cirurgia cardiovascular, etc. Alternativamente, os compostos são usados para o tratamento de doenças existentes estabilizando ou melhorando os sintomas clínicos do paciente.

[0013] O hospedeiro ou o paciente pode pertencer a qualquer espécie mamífera, por exemplo, uma espécie de primata, particularmente os seres humanos; rodentes, incluindo os camundongos, os ratos e os hamsters; coelhos; cavalos, vacas, cães, gatos, etc. Os modelos de animais são de interesse para as investigações experimentais, pro-

porcionando um modelo para o tratamento de doença humana.

[0014] A suscetibilidade de uma célula particular ao tratamento com os compostos de acordo com a invenção pode ser determinada por testes in vitro. Tipicamente, uma cultura da célula é combinada com um composto de acordo com a invenção em diversas concentrações, por um período de tempo que seja suficiente para permitir que os agentes ativos induzam a morte da célula ou inibam a migração, normalmente entre cerca de uma hora e uma semana. O teste in vitro pode ser realizado usando células cultivadas a partir de uma amostra de biopsia. As células viáveis que permanecem após o tratamento são então contadas.

[0015] A dose varia dependendo do composto específico usado, da doença específica, da condição do paciente, etc. Uma dose terapêutica é, de modo típico, consideravelmente suficiente para reduzir a população de células indesejada no tecido-alvo, ao mesmo tempo que a viabilidade do paciente é mantida. O tratamento é geralmente continuado até que uma redução considerável tenha ocorrido, por exemplo, uma redução de pelo menos cerca de 50% na carga de células, e pode ser continuado até que essencialmente não mais células indesejadas sejam detectadas no corpo.

[0016] Para a identificação da via de transdução de sinal e para a detecção das interações entre as diversas vias de transdução de sinal, vários cientistas desenvolveram modelos ou sistemas de modelos adequados, por exemplo, os modelos de culturas de células (por exemplo, Khwaja e col, EMBO, 1997, 16, 2783-93) e os modelos de animais transgênicos (por exemplo, White e outros, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para a determinação de certos estágios na cascata de transdução de sinal, podem ser utilizados compostos que interagem para modular o sinal (por exemplo, Stephens e outros, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Os compostos de acordo com a invenção podem

também ser usados como reagentes para testar as vias de transdução de sinal dependentes das quinases em animais e/ou modelos de culturas de células ou nas doenças clínicas mencionadas neste pedido.

[0017] A medição da atividade da quinase é uma prática que é bastante conhecida para a pessoa versada na técnica. Os sistemas de testes genéricos para a determinação da atividade da quinase que utilizam substratos, por exemplo, a histona (por exemplo, Alessi e outros, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) ou a proteína de mielina básica, são descritos na literatura (por exemplo, Campos-González, R. e Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

[0018] Para a identificação dos inibidores da quinase, estão disponíveis diversos sistemas de ensaios. No ensaio da proximidade da cintilação (Sorg e outros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) e no ensaio da placa de cintilação, mede-se a fosforilação radioativa de uma proteína ou peptídeo como substrato com o γ ATP. Na presença de um composto inibitório, um sinal radioativo diminuído, ou nada absolutamente, é detectável. Além disso, as tecnologias de transferência de energia de fluorescência por ressonância resolvida no tempo homogênea (HTR-FRET) e polarização de fluorescência (FP) são adequadas como métodos de ensaio (Sills e outros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[0019] Os outros métodos de ensaio de ELISA não radioativa utilizam fosfo anticorpos (fosfo ABs) específicos. O fosfo AB liga somente o substrato fosforilado. Esta ligação pode ser detectada por quimioluminescência usando um segundo anticorpo antiovelha conjugado à peroxidase (Ross e outros, 2002, BioChem. J.).

[0020] Existem muitas doenças associadas com a desregulação da proliferação celular e da morte das células (apoptose). As condições de interesse incluem, porém não estão limitadas às que seguem.

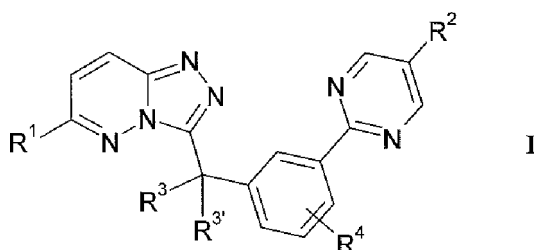
Os compostos de acordo com a invenção são adequados para o tratamento de diversas condições onde haja proliferação e/ou migração das células do músculo liso e/ou das células inflamatórias para a camada íntima de um vaso, resultando no fluxo sanguíneo restringido através deste vaso, por exemplo, no caso das lesões oclusivas neoíntimas. As doenças vasculares de enxerto oclusivas de interesse incluem a aterosclerose, a doença vascular coronária após o enxerto, a estenose por enxerto da veia, a reestenose prostética perianastomática, a reestenose após angioplastia ou colocação de stent, e similar.

TÉCNICA ANTERIOR

[0021] Os outros derivados de triazolopiridazina são descritos como inibidores da Met quinase no WO 2007/064797, WO 2007/075567, WO 2007/138472, WO 2008/008539, WO 2008/051805.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0022] A invenção se refere aos compostos da Fórmula I



[0023] na qual

[0024] R¹ significa Ar, Het ou A,

[0025] R² significa H, A, Hal, OR⁵, N(R⁵)₂, N=CR⁵N(R⁵)₂, SR⁵, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, SO₂N(R⁵)₂, S(O)_mA, Het, -[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, -[C(R⁵)₂]_nHet, O[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, O[C(R⁵)₂]_nHet, S[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, S[C(R⁵)₂]_nHet, -NR⁵[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, -NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet, NHCON(R⁵)₂, NHCONH[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, NHCONH[C(R⁵)₂]_nHet, NHCO[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, NHCO[C(R⁵)₂]_nHet, CON(R⁵)₂, CONR⁵[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, CONR⁵[C(R⁵)₂]_nHet, COHet ou COA,

[0026] R³, R³', cada um, independentemente um do outro,

significam H, F ou A, juntos também significam alquileno tendo 2-5 átomos de C,

[0027] R^4 significa H, A ou Hal,

[0028] R^5 significa H ou A,

[0029] A significa alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-10 átomos de C, em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br,

[0030] e/ou em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por grupos O, NH, S, SO, SO_2 e/ou $CH=CH$

[0031] ou

[0032] alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C,

[0033] Ar significa fenila, naftila ou bifenila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, OR^5 , $N(R^5)_2$, SR^5 , NO_2 , CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , $SO_2N(R^5)_2$ e/ou $S(O)_mA$,

[0034] Het significa um heterociclo saturado, insaturado ou aromático, mono-, bi- ou tricíclico, tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por Hal, A, OR^5 , $N(R^5)_2$, SR^5 , NO_2 , CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_mA$, $CO-Het^1$, Het^1 , $[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $[C(R^5)_2]_nHet^1$, $O[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $O[C(R^5)_2]_nHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^5)_2$, $NHCOO[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $NHCOO[C(R^5)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$, $CONH[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $CONH[C(R^5)_2]_nHet^1$, $CO-Het^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA e/ou =O (oxigênio da carbonila),

[0035] Het^1 significa um heterociclo saturado monocíclico tendo 1 a 2 átomos de N e/ou O, que pode ser mono- ou dissustituído por A, OA, OH, Hal e/ou =O (oxigênio da carbonila),

[0036] Hal significa F, Cl, Br ou I,

[0037] m significa 0, 1 ou 2,

[0038] n significa 1, 2, 3 ou 4,

[0039] e seus sais farmaceuticamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões.

[0040] Os compostos da Fórmula I são também verificados significar os hidratos e os solvatos destes compostos, além disso, os derivados farmaceuticamente utilizáveis. A invenção também se refere às formas opticamente ativas (estereoisômeros), aos enantiômeros, aos racematos, aos diastereoisômeros e aos hidratos e solvatos destes compostos. Os solvatos dos compostos são verificados significar as aduções das moléculas de solventes inertes sobre os compostos que se formam, devido à sua força de atração mútua. Os solvatos são, por exemplo, os mono- ou di-hidratos ou os alcoolatos.

[0041] Os derivados farmaceuticamente utilizáveis são verificados significar, por exemplo, os sais dos compostos de acordo com a invenção e também os assim chamados compostos de profármaco.

[0042] Os derivados de profármacos são verificados significar os compostos da Fórmula I que tenham sido modificados por meio de, por exemplo, grupos alquila ou acila, açúcares ou oligopeptídeos e que são rapidamente clivados no organismo para formar os compostos efetivos de acordo com a invenção.

[0043] Estes também incluem os derivados de polímeros biodegradáveis dos compostos de acordo com a invenção, conforme descritos, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

[0044] A expressão "quantidade efetiva" significa a quantidade de um medicamento ou de um ingrediente ativo farmacêutico que causa em um tecido, sistema, animal ou ser humano uma resposta biológica ou médica que é buscada ou desejada, por exemplo, por um pesquisador ou médico.

[0045] Além disso, a expressão "quantidade terapeuticamente efetiva" significa uma quantidade que, comparada com um paciente cor-

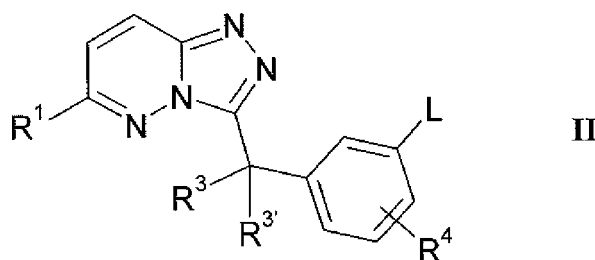
respondente que não tenha recebido esta quantidade, tem a seguinte consequência: tratamento melhorado, cicatrização, prevenção ou eliminação de uma doença, síndrome, condição, enfermidade, distúrbio ou efeitos colaterais ou também a redução no avanço de uma doença, enfermidade ou distúrbio.

[0046] O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" também inclui as quantidades que são efetivas para aumentar a função fisiológica normal.

[0047] A invenção também se refere ao uso das misturas dos compostos da Fórmula I, por exemplo, as misturas de dois diastereoisômeros, por exemplo, na razão 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000. Estas são particular e preferivelmente misturas de compostos estereoisoméricos.

[0048] A invenção se refere aos compostos da Fórmula I e aos seus sais e a um processo para a preparação dos compostos da Fórmula I de acordo com as reivindicações 1-12 e dos seus sais farmacologicamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros, caracterizado pelo fato de que

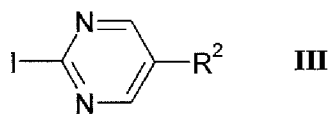
a) um composto da Fórmula II



[0049] na qual R¹, R³, R³' e R⁴ têm os significados indicados na reivindicação 1 e

[0050] L significa um radical de ácido de boro ou de éster de ácido de boro,

[0051] é reagido com um composto da Fórmula III



[0052] na qual R^2 tem o significado indicado na reivindicação 1,

[0053] ou

b) um radical R^2 é substituído por um outro radical R^2 substituindo-se um átomo de halogênio por um radical amino, alcóxi ou arila

[0054] uma base ou ácido da Fórmula I é convertido em um de seus sais.

[0055] Acima e abaixo, os radicais R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$ e R^4 têm os significados indicados para a Fórmula I, salvo determinação expressa em contrário.

[0056] A significa alquila, é não ramificado (linear) ou ramificado, e tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de C. A preferivelmente significa metila, além disso, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla ou terc-butyla, além disso, também pentila, 1-, 2- ou 3-metilbutyla, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropyla, 1-etilpropyla, hexyla, 1-, 2-, 3- ou 4-metilpentyla, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutyla, 1- ou 2-etilbutyla, 1-etil-1-metilpropyla, 1-etil-2-metilpropyla, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropyla, adicional e preferivelmente, por exemplo, trifluormetila.

[0057] A muito particular e preferivelmente significa alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, preferivelmente metila, etila, propyla, isopropyla, butyla, isobutyla, sec-butyla, terc-butyla, pentyla, hexyla, trifluormetila, pentafluoretila ou 1,1,1-trifluoretila.

[0058] A alquila cíclica (cicloalquila) preferivelmente significa ciclopropyla, ciclobutyla, ciclopentyla, ciclohexyla ou cicloheptyla.

[0059] R^1 particular e preferivelmente significa tiazolila, tiofenila, furanila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, pirazolila, imidazolila, tiadiazolila, piridazinila, pirazinila, piridinila ou pirimidinila, onde os radicais podem também ser mono-, di- ou trissubstituídos por

Hal, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ e/ou A,

[0060] ou

[0061] fenila que é mono-, di- ou trissubstituída por Hal e/ou CN

[0062] ou

A.

[0063] R^2 preferivelmente significa H, OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nOR^5$, Hal, Het, $-[C(R^5)_2]_nHet$ ou $O[C(R^5)_2]_nHet$.

[0064] R^4 preferivelmente significa H.

[0065] Ar significa, por exemplo, fenila, o-, m- ou p-tolila, o-, m- ou p-etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-etilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorfenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilsulfonil)fenila, o-, m- ou p-metilsulfanilfenila, o-, m- ou p-cianofenila, o-, m- ou p-carboxifenila, o-, m- ou p-metoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-aminossulfonilfenila, adicional e preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorfenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4- N,N-dimetilaminofenila, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-flúor-3-clorofenila, 2-flúor-4-bromofenila, 2,5-diflúor-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-

6-metoxifenila, 3-cloro-4-acetamidofenila, 3-flúor-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila.

[0066] Ar particular e preferivelmente significa fenila, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal e/ou CN.

[0067] Independente de substituições adicionais, Het significa, por exemplo, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, além disso, preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, indazolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, adicional e preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ou -5-ila, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila ou dibenzofuranila.

[0068] Os radicais heterocíclicos podem também ser parcial ou totalmente hidrogenados. Independente de substituições adicionais, Het pode, assim, também significar, por exemplo, 2,3-di-hidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-di-hidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetraidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetraidro-2- ou -3-tienila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetraidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-,

-4- ou -5-pirazolila, tetraidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-di-hidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetraidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexaidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexaidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-3,4-di-hidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, adicional e preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluormetilenodióxi)fenila, 2,3-di-hidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou também 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além disso, preferivelmente, 2,3-di-hidrobenzofuranila, 2,3-di-hidro-2-oxofuranila, 3,4-di-hidro-2-oxo-1*H*-quinazolinila, 2,3-di-hidrobenzoxazolila, 2-oxo-2,3-di-hidrobenzoxazolila, 2,3-di-hidrobenzimidazolila, 1,3-di-hidroindol, 2-oxo-1,3-di-hidroindol ou 2-oxo-2,3-di-hidrobenzimidazolila.

[0069] Het particular e preferivelmente significa um heterociclo saturado, insaturado ou aromático, monocíclico, tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por A, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ e/ou $[C(R^5)_2]_nHet^1$.

[0070] Het muito particular e preferivelmente significa piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila, isoxazolila ou imidazolidinila, onde os radicais podem também ser mono- ou dissubstituídos por A, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ e/ou $[C(R^5)_2]_nHet^1$.

[0071] Het¹ preferivelmente significa piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais podem também ser mono- ou dissubstituídos por =O e/ou A.

[0072] Hal preferivelmente significa F, Cl ou Br, porém também I, particular e preferivelmente F ou Cl.

[0073] Por toda a invenção, todos os radicais que ocorrem mais do que uma vez podem ser idênticos ou diferentes, isto é, são independentes um do outro.

[0074] Os compostos da Fórmula I podem ter um ou mais centros quirais e podem, portanto, ocorrer em diversas formas estereoisoméricas. A Fórmula I inclui todas estas formas.

[0075] Desse modo, a invenção se refere, em particular, aos compostos da Fórmula I na qual pelo menos um dos ditos radicais tem um dos significados preferidos indicados acima. Alguns grupos de compostos preferidos podem ser expressos pelas seguintes subFórmulas la a lj, que correspondem à Fórmula I e nas quais os radicais não especificados em maior detalhe têm o significado indicado para a Fórmula I, porém nas quais

[0076] em la R2 significa H, OH, OA, O[C(R5)2]_nOR5, Hal, Het, -[C(R5)2]_nHet ou O[C(R5)2]_nHet;

[0077] em lb Ar significa fenila, a qual é mono-, di- ou trissubstituída por Hal e/ou CN;

[0078] em lc A significa alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C;

[0079] em ld R4 significa H;

[0080] em le R1 significa tiazolila, tiofenila, furanila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, pirazolila, imidazolila, tiadiazolila, piridazinila, pirazinila, piridinila ou pirimidinila,

[0081] onde os radicais podem também ser mono-, di- ou trissubstituídos por Hal, [C(R⁵)₂]_nOR⁵ e/ou A,

[0082] ou

[0083] fenila, que é mono-, di- ou trissubstituída por Hal e/ou CN

[0084] ou

A;

[0085] em lf Het significa um heterociclo saturado, insaturado

ou aromático, monocíclico, tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por A, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ e/ou $[C(R^5)_2]_nHet^1$;

[0086] em Ig Het significa piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila, isoxazolila ou imidazolidinila, onde os radicais podem também ser mono- ou dissustituídos por A, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ e/ou $[C(R^5)_2]_nHet^1$;

[0087] em lh Het¹ significa piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais podem também ser mono- ou dissustituídos por =O e/ou A;

[0088] em li R¹ significa Ar, Het ou A,

[0089] R² significa H, OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nOR^5$, Hal, Het, - $[C(R^5)_2]_nHet$ ou $O[C(R^5)_2]_nHet$,

[0090] R³, R^{3'}, cada um, independentemente um do outro, significam H, F ou A, juntos também significam alquileno tendo 2-5 átomos de C,

[0091] R⁴ significa H,

[0092] R⁵ significa H ou A,

[0093] A significa alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C,

[0094] Ar significa fenila, a qual é mono-, di- ou trissubstituída por Hal e/ou CN,

[0095] Het significa um heterociclo saturado, insaturado ou aromático, monocíclico, tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por A, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ e/ou $[C(R^5)_2]_nHet^1$,

[0096] Het¹ significa piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais podem também ser mono- ou dissustituídos por =O e/ou A,

[0097] Hal significa F, Cl, Br ou I,

[0098] n significa 1, 2, 3 ou 4;

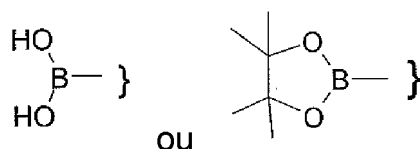
[0099] e os seus sais farmaceuticamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões.

[00100] Os compostos da Fórmula I e também os materiais de partida para a sua preparação são, além disso, preparados por métodos conhecidos per se, conforme descritos na literatura (por exemplo, nos documentos padrões, tais como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgânica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), falando no sentido exato, sob condições de reação que são conhecidas e adequadas para as ditas reações. Também pode ser feito uso aqui de variantes conhecidas per se, as quais não são mencionadas aqui em maior detalhe.

[00101] Os compostos da Fórmula I podem preferivelmente ser obtidos por reação de um composto da Fórmula II com um composto da Fórmula III.

[00102] A reação é realizada sob as condições como são conhecidas para a pessoa versada na técnica para uma reação de Suzuki.

[00103] Os compostos de partida das Fórmulas II e III são, em geral, conhecidos. Se eles forem novos, entretanto, eles podem ser preparados por métodos conhecidos per se. Nos compostos da Fórmula II, L preferivelmente significa



[00104] A reação é realizada sob as condições padrões de um acoplamento de Suzuki. Dependendo das condições usadas, o tempo de reação é entre alguns minutos e 14 dias, a temperatura de reação é entre cerca de -30° e 140°, normalmente entre 0° e 100°, em particular entre cerca de 60° e cerca de 90°.

[00105] Os solventes inertes adequados são, por exemplo, os hidrocarbonetos, tais como o hexano, o éter de petróleo, o benzeno, o tolueno ou o xileno; os hidrocarbonetos clorados, tais como o tricloroetileno, o 1,2-dicloroetano, o tetracloreto de carbono, o clorofórmio ou o diclorometano; os alcoóis, tais como o metanol, o etanol, o isopropanol, o n-propanol, o n-butanol ou o terc-butanol; os éteres, tais como o éter dietílico, o éter diisopropílico, o tetraidrofurano (THF) ou a dioxano; os éteres de glicol, tais como o éter monometílico ou monoetílico de etileno glicol, o éter dimetílico de etileno glicol (diglime); as cetonas, tais como a acetona ou a butanona; as amidas, tais como a acetamida, a dimetilacetamida ou a dimetilformamida (DMF); as nitrilas, tais como a acetonitrila; os sulfóxidos, tais como o sulfóxido de dimetila (DMSO); o dissulfeto de carbono; os ácidos carboxílicos, tais como o ácido fórmico ou o ácido acético; os compostos nitro, tais como o nitrometano ou o nitrobenzeno; os ésteres, tais como o acetato de etila, ou as misturas dos ditos solventes.

[00106] É dada preferência particular ao etanol, ao tolueno, ao dimetoxietano.

[00107] Os compostos da Fórmula I podem, além disso, de preferência, ser obtidos substituindo um radical R₂ por um outro radical R₂. De preferência, um átomo de halogênio é substituído por um radical amino, alcóxi ou arila. A reação é preferivelmente realizada sob as condições de um acoplamento de Suzuki.

[00108] Além disso, é possível converter um composto da Fórmula I em um outro composto da Fórmula I por conversão de um radical R₂ em um outro radical R₂, por exemplo, reduzindo os grupos nitro para grupos amino (por exemplo, através de hidrogenação sobre níquel Raney ou Pd/carbono, em um solvente inerte, tal como o metanol ou o etanol).

[00109] Ademais, os grupos amino livres podem ser acilados em

um modo convencional usando um cloreto ou anidrido de ácido, ou alquilados usando um halogeneto de alquila não substituída ou substituída, vantajosamente em um solvente inerte, tal como o diclorometano ou o THF, e/ou na presença de uma base, tal como a trietilamina ou a piridina, em temperaturas entre -60 e +30°.

[00110] Os compostos da Fórmula I podem, além disso, ser obtidos liberando-os de seus derivados funcionais por solvólise, em particular hidrólise, ou por hidrogenólise.

[00111] Os materiais de partida preferidos para a solvólise ou a hidrogenólise são aqueles que contêm grupos amino e/ou hidroxila protegidos correspondentes, em vez de um ou mais grupos amino e/ou hidroxila livres, preferivelmente aqueles que carregam um grupo protetor de amino, em vez de um átomo de H ligado a um átomo de N, por exemplo, aqueles que correspondem à Fórmula I, porém contêm um grupo NHR' (em que R' é um grupo protetor de amino, por exemplo, BOC ou CBZ) em vez de um grupo NH₂.

[00112] É dada preferência, além disso, aos materiais de partida que carregam um grupo protetor de hidroxila, em vez do átomo de H de um grupo hidroxila, por exemplo, aqueles que correspondem à fórmula I, porém contêm um grupo R''O-fenila (em que R'' é um grupo protetor de hidroxila) em vez de um grupo hidróxi-fenila.

[00113] Também é possível para uma pluralidade de grupos amino e/ou hidroxila protegidos - idênticos ou diferentes - estar presente na molécula do material de partida. Se os grupos protetores presentes forem diferentes um do outro, eles podem, em muitos casos, ser clivados seletivamente.

[00114] O termo "grupo protetor de amino" é conhecido em termos gerais e se refere aos grupos que são adequados para proteger (bloquear) um grupo amino contra as reações químicas, porém são fáceis de remover após a reação química desejada ter sido realizada em ou-

tra parte na molécula. São típicos de tais grupos, em particular, os grupos acila, arila, aralcoximetila ou aralquila não substituídos ou substituídos. Visto que os grupos protetores de amino são removidos após a reação (ou sequência de reações) desejada, o seu tipo e tamanho não são, além disso, fundamentais; entretanto, é dada preferência àqueles tendo 1-20, em particular 1-8, átomos de carbono. O termo "grupo acila" é para ser entendido no sentido mais amplo em conexão com o presente processo. Ele inclui os grupos acila derivados de ácidos carboxílicos ou ácidos sulfônicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos, e, em particular, os grupos alcóxicarbonila, ariloxicarbonila e especialmente aralcoxicarbonila. Os exemplos de tais grupos acila são a alcanoíla, tal como acetila, propionila e butirila; a aralcanoíla, tal como fenilacetila; a aroíla, tal como benzoíla e tolila; a ariloxialcanoíla, tal como POA; a alcóxicarbonila, tal como metoxicarbonila, etoxicarbonila, 2,2,2-tricloroetoxicarbonila, BOC e 2-iodoetoxicarbonila; a aralcoxicarbonila, tal como CBZ ("carbobenzóxi"), 4-metoxibenziloxicarbonila e FMOC; e a arilsulfonila, tal como Mtr, Pbf e Pmc. Os grupos protetores de amino preferidos são BOC e Mtr, além disso, CBZ, Fmoc, benzila e acetila.

[00115] O termo "grupo protetor de hidroxila" é também conhecido em termos gerais e se refere aos grupos que são adequados para proteger um grupo hidroxila contra as reações químicas, porém são fáceis de remover após a reação química desejada ter sido realizada em outra parte na molécula. São típicos de tais grupos os grupos arila, aralquila ou acila não substituídos ou substituídos acima mencionados, além disso, também os grupos alquila. A natureza e o tamanho dos grupos protetores de hidroxila não são fundamentais, visto que eles são removidos novamente após a reação química ou a sequência de reações desejada; é dada preferência aos grupos tendo 1-20, em particular 1-10, átomos de carbono. Os exemplos de grupos protetores

de hidroxila são, inter alia, a terc-butoxicarbonila, a benzila, a p-nitrobenzoíla, a p-toluenossulfonila, a terc-butila e a acetila, onde a benzila e a terc-butila são particularmente preferidas. Os grupos CO-OH no ácido aspártico e no ácido glutâmico são preferivelmente protegidos na forma de seus ésteres terc-butílicos (por exemplo, Asp(OBut)).

[00116] Os compostos da Fórmula I são liberados de seus derivados funcionais - dependendo do grupo protetor usado - por exemplo, usando ácidos fortes, vantajosamente usando o TFA ou o ácido perclórico, porém também usando outros ácidos inorgânicos fortes, tais como o ácido clorídrico ou o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tais como o ácido tricloroacético, ou ácidos sulfônicos, tais como o ácido benzeno- ou p-toluenossulfônico. A presença de um solvente inerte adicional é possível, porém não é sempre necessária. Os solventes inertes adequados são preferivelmente os ácidos carboxílicos orgânicos, por exemplo, tais como o ácido acético, os éteres, tais como o tetraidrofurano ou a dioxano, as amidas, tais como a DMF, os hidrocarbonetos halogenados, tais como o diclorometano, além disso, também os alcoóis, tais como o metanol, o etanol ou o isopropanol, e a água. As misturas dos solventes acima mencionados são, além disso, adequadas. O TFA é preferivelmente usado em excesso, sem a adição de um solvente adicional, e o ácido perclórico é preferivelmente usado na forma de uma mistura de ácido acético e 70% de ácido perclórico na razão 9:1. As temperaturas de reação para a clivagem estão vantajosamente entre cerca de 0 e cerca de 50°, preferivelmente entre 15 e 30° (temperatura ambiente).

[00117] Os grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc e Mtr podem, por exemplo, preferivelmente ser clivados usando o TFA em diclorometano ou usando HCl a aproximadamente 3 a 5N em dioxano, a 15-30°, e o grupo FMOC pode ser clivado usando uma solução aproximadamente 5 a

50% de dimetilamina, dietilamina ou piperidina, em DMF, a 15-30°.

[00118] O grupo tritila é empregado para proteger os aminoácidos histidina, asparagina, glutamina e cisteína. Eles são clivados, dependendo do produto final desejado, usando TFA / 10% de tiofenol, com o grupo tritila sendo clivado de todos os ditos aminoácidos; no uso de TFA / anisol ou TFA / tioanisol, somente o grupo tritila de His, Asn e Gln é clivado, enquanto que ele permanece sobre a cadeia lateral de Cys.

[00119] O grupo Pbf (pentametilbenzofuranila) é empregado para proteger Arg. Ele é clivado usando, por exemplo, o TFA em diclorometano.

[00120] Os grupos protetores removíveis hidrogenoliticamente (por exemplo, CBZ ou benzila) podem ser clivados, por exemplo, através de tratamento com hidrogênio na presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de metal nobre, tal como o paládio, vantajosamente sobre um suporte, tal como carbono). Os solventes adequados aqui são aqueles indicados acima, em particular, por exemplo, os alcoóis, tais como o metanol ou o etanol, ou as amidas, tais como a DMF. A hidrogenólise é geralmente realizada em temperaturas entre cerca de 0 e 100° e pressões entre cerca de 100 e 20.000 kPa (1 e 200 bar), preferivelmente a 20-30° e 100-1000 kPa (1-10 bar). A hidrogenólise do grupo CBZ surte efeito bem, por exemplo, sobre 5 a 10% de Pd/C em metanol ou usando o formiato de amônio (em vez do hidrogênio) sobre Pd/C em metanol/DMF, a 20-30°.

Sais farmacêuticos e outras formas

[00121] Os referidos compostos de acordo com a invenção podem ser usados em sua forma final que não seja de sal. Por outro lado, a presente invenção também inclui o uso destes compostos na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, que podem ser derivados a partir de diversos ácidos e bases orgânicos e inorgânicos, por proce-

dimentos conhecidos na técnica. As formas de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I são, para a maior parte, preparadas por métodos convencionais. Se o composto da Fórmula I contiver um grupo carboxila, um de seus sais pode ser formado por reação do composto com uma base adequada, para dar o sal de adição de base correspondente. Tais bases são, por exemplo, os hidróxidos de metais alcalinos, incluindo o hidróxido de potássio, o hidróxido de sódio e o hidróxido de lítio; os hidróxidos de metais alcalinoterosos, tais como o hidróxido de bário e o hidróxido de cálcio; os alcóxidos de metais alcalinos, por exemplo, o etóxido de potássio e o propóxido de sódio; e as diversas bases orgânicas, tais como a piperidina, a dietanolamina e a N-metil-glutamina. Os sais de alumínio dos compostos da Fórmula I estão também incluídos. No caso de certos compostos da Fórmula I, os sais de adição de ácidos podem ser formados tratando-se estes compostos com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, os halogenetos de hidrogênio, tais como o cloreto de hidrogênio, o brometo de hidrogênio ou o iodeto de hidrogênio, outros ácidos minerais e seus sais correspondentes, tais como o sulfato, o nitrato ou o fosfato e similar, e alquil- e monoarilsulfonatos, tais como etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e seus sais correspondentes, tais como o acetato, o trifluoracetato, o tartarato, o maleato, o succinato, o citrato, o benzoato, o salicilato, o ascorbato e similar. Desse modo, os sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I incluem os que seguem: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforasulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, di-hidrogenofosfato, dinitrobenzoato, sulfato de dodecila, etanossulfonato, fumarato, galacterato (a partir do ácido mú-

cico), galacturonato, glicoeptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, benzoato de metila, monohidrogenofosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, acetato de fenila, propionato de 3-fenila, fosfato, fosfonato, ftalato, porém, isto não representa uma restrição.

[00122] Além disso, os sais de bases dos compostos de acordo com a invenção incluem os sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, ferro(III), ferro(II), lítio, magnésio, manganês(III), manganês(II), potássio, sódio e zinco, porém, isto não é pretendido representar uma restrição. Dos sais acima mencionados, é dada preferência ao amônio; aos sais de metais alcalinos sódio e potássio, e aos sais de metais alcalinoterrosos cálcio e magnésio. Os sais dos compostos da Fórmula I que são derivados de bases não tóxicas orgânicas, farmacologicamente aceitáveis, incluem os sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, também incluindo as aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, e resinas trocadoras de íons básicas, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina (benzatina), dicicloexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), porém isto não é pretendido representar uma restrição.

[00123] Os compostos da presente invenção, os quais contêm gru-

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

[00124] Os sais farmacêuticos acima mencionados que são preferidos incluem o acetato, o trifluoracetato, o besilato, o citrato, o fumarato, o gliconato, o hemissuccinato, o hipurato, o cloridrato, o bromidrato, o isetionato, o mandelato, a meglumina, o nitrato, o oleato, o fosfonato, o pivalato, o fosfato de sódio, o estearato, o sulfato, o sulfossalicilato, o tartarato, o tiomalato, o tosilato e a trometamina, porém, isto não é pretendido representar uma restrição.

[00125] É dada preferência particular ao cloridrato, dicloridrato, bromidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato e succinato.

[00126] Os sais de adição de ácidos dos compostos básicos da Fórmula I são preparados colocando-se a forma de base livre em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado, causando a formação do sal em um modo convencional. A base livre pode ser regenerada colocando-se a forma de sal em contato com uma base e isolando-se a base livre em um modo convencional. As formas de bases livres diferem em certo aspecto das suas formas de sais correspondentes em relação a certas propriedades físicas, tais como a solubilidade em solventes polares; para os propósitos da invenção, entretanto, os sais normalmente correspondem às suas respectivas formas de bases livres.

[00127] Conforme mencionado, os sais de adição de bases farmacologicamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I são formados com metais ou aminas, tais como os metais alcalinos e os metais alcalinoterrosos ou as aminas orgânicas. Os metais preferidos são o sódio, o potássio, o magnésio e o cálcio. As aminas orgânicas preferidas são a N,N'-dibenziletilenodiamina, a cloroprocaína, a colina, a dietanolamina, a etilenodiamina, a N-metil-D-glucamina e a procaína.

[00128] Os sais de adição de bases dos compostos ácidos de acordo com a invenção são preparados colocando-se a forma de ácido livre em contato com uma quantidade suficiente da base desejada, causando a formação do sal em um modo convencional. O ácido livre pode ser regenerado colocando-se a forma de sal em contato com um ácido e isolando-se o ácido livre em um modo convencional. As formas de ácidos livres diferem em certo aspecto das suas formas de sais correspondentes em relação a certas propriedades físicas, tais como a solubilidade em solventes polares; para os propósitos da invenção, entretanto, os sais normalmente correspondem às suas respectivas formas de ácidos livres.

[00129] Se um composto de acordo com a invenção contiver mais do que um grupo que seja capaz de formar sais farmacologicamente aceitáveis deste tipo, a invenção também inclui os sais múltiplos. As formas de sais múltiplos típicas incluem, por exemplo, o bitartarato, o diacetato, o difumarato, a dimeglumina, o difosfato, o dissódio e o tricloridrato, porém, isto não é pretendido representar uma restrição.

[00130] Em relação ao estabelecido acima, pode ser visto que a expressão "sal farmacologicamente aceitável" na presente conexão é verificada significar um ingrediente ativo que compreende um composto da Fórmula I na forma de um de seus sais, em particular se esta forma de sal conferir propriedades farmacocinéticas melhoradas sobre o ingrediente ativo, em comparação com a forma livre do ingrediente

ativo ou qualquer outra forma de sal do ingrediente ativo usada anteriormente. A forma de sal farmacologicamente aceitável do ingrediente ativo pode também prover este ingrediente ativo, pela primeira vez, com uma propriedade farmacocinética desejada, a qual ele não tinha anteriormente e pode até ter uma influência positiva sobre a farmacodinâmica deste ingrediente ativo em relação à sua eficácia terapêutica no corpo.

[00131] A invenção, além disso, se refere aos medicamentos que compreendem pelo menos um composto da Fórmula I e/ou os seus sais farmacologicamente utilizáveis e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

[00132] As formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Tal unidade pode compreender, por exemplo, 0,5 mg a 1 g, preferivelmente 1 mg a 700 mg, particular e preferivelmente 5 mg a 100 mg, de um composto de acordo com a invenção, dependendo da condição tratada, do método de administração e da idade, peso e condição do paciente, ou as formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. As formulações das unidades de dosagem preferidas são aquelas que compreendem uma dose ou parte da dose diária, como indicado acima, ou uma fração dela correspondente de um ingrediente ativo. Ademais, as formulações farmacêuticas deste tipo podem ser preparadas usando um processo que é geralmente conhecido na técnica farmacêutica.

[00133] As formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para a administração por meio de qualquer método adequado desejado, por

exemplo, através de métodos orais (incluindo bucais ou sublinguais), retais, nasais, tópicos (incluindo bucais, sublinguais ou transdérmicos), vaginais ou parenterais (incluindo subcutâneos, intramusculares, intra-venosos ou intradérmicos). Tais formulações podem ser preparadas usando todos os processos conhecidos na técnica farmacêutica, por exemplo, combinando-se o ingrediente ativo com o(s) excipiente(s) ou o(s) adjuvante(s).

[00134] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração oral podem ser administradas como unidades separadas, tais como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas comestíveis ou alimentos de espuma; ou emulsões líquidas de óleo em água ou emulsões líquidas de água em óleo.

[00135] Assim, por exemplo, no caso da administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de ingrediente ativo pode ser combinado com um excipiente inerte oral, não tóxico e farmacologicamente aceitável, tal como, por exemplo, o etanol, o glicerol, a água e similar. Os pós são preparados pulverizando o composto até um tamanho fino adequado e misturando-o com um excipiente farmacêutico pulverizado em um modo similar, tal como, por exemplo, um carboidrato comestível, tal como, por exemplo, o amido ou o manitol. Podem também estar presentes uma essência, um conservante, um dispersante e um corante.

[00136] As cápsulas são produzidas preparando-se uma mistura de pós, conforme descrito acima, e enchendo-se as cápsulas de gelatina moldadas com ela. Os agentes de deslizamento e os lubrificantes, tais como, por exemplo, o ácido silícico altamente disperso, o talco, o estearato de magnésio, o estearato de cálcio ou o polietileno glicol na forma sólida, podem ser adicionados à mistura de pós antes da operação de encher. Um desintegrante ou solubilizador, tal como, por

exemplo, o ágar-ágar, o carbonato de cálcio ou o carbonato de sódio, pode também ser adicionado para melhorar a disponibilidade do medicamento após a cápsula ter sido ingerida.

[00137] Além disso, se desejado ou necessário, podem também ser incorporados na mistura aglutinantes, lubrificantes e desintegrantes adequados, bem como corantes. Os aglutinantes adequados incluem o amido, a gelatina, os açúcares naturais, tais como, por exemplo, a glicose ou a beta-lactose, os adoçantes feitos a partir de maís, a borracha natural e sintética, tal como, por exemplo, a acácia, o tragacanto ou o alginato de sódio, a carboximetilcelulose, o polietileno glicol, as ceras, e similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem o oleato de sódio, o estearato de sódio, o estearato de magnésio, o benzoato de sódio, o acetato de sódio, o cloreto de sódio e similar. Os desintegrantes incluem, sem estar restrito a eles, o amido, a metilcelulose, o ágar, a bentonita, a goma xantana e similar. Os comprimidos são formulados, por exemplo, preparando-se uma mistura de pós, granulando-se ou prensando-se a seco a mistura, adicionando-se um lubrificante e um desintegrante e prensando-se a mistura inteira para dar os comprimidos. Uma mistura de pós é preparada misturando-se o composto, pulverizado em um modo adequado, com um diluente ou uma base, conforme descrito acima, e opcionalmente com um aglutinante, tal como, por exemplo, a carboximetilcelulose, um alginato, a gelatina ou a polivinilpirrolidona, um retardador de dissolução, tal como, por exemplo, a parafina, um acelerador de absorção, tal como, por exemplo, um sal quaternário, e/ou um absorvente, tal como, por exemplo, a bentonita, o caulim ou o fosfato de dicálcio. A mistura de pós pode ser granulada umedecendo-a com um aglutinante, tal como, por exemplo, o xarope, a pasta de amido, a mucilagem de acácia ou as soluções de materiais de celulose ou polímero, e comprimindo-a através de uma peneira. Como uma alternativa à granulação, a

mistura de pós pode ser passada por uma máquina de formação de comprimidos, dando agregados de formato não uniforme que são fragmentados para formar grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados por adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco ou óleo mineral, para impedir a aderência aos moldes de modelagem de comprimidos. A mistura lubrificada é então prensada para dar os comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser combinados com um excipiente inerte de escoamento livre e então prensados diretamente para dar os comprimidos sem realizar as etapas de granulação ou prensagem a seco. Uma camada protetora transparente ou opaca consistindo em uma camada de vedação de goma-laca, uma camada de açúcar ou material de polímero e uma camada de brilho de cera pode estar presente. Os corantes podem ser adicionados a estes revestimentos para ser capaz de diferenciar entre unidades de dosagem diferentes.

[00138] Os líquidos orais, tais como, por exemplo, a solução, os xaropes e os elixires, podem ser preparados na forma de unidades de dosagem, de modo que uma dada quantidade compreenda uma quantidade pré-especificada do composto. Os xaropes podem ser preparados por dissolução do composto em uma solução aquosa com uma essência adequada, enquanto os elixires são preparados usando um veículo alcoólico não tóxico. As suspensões podem ser formuladas por dispersão do composto em um veículo não tóxico. Os solubilizadores e os emulsificantes, tais como, por exemplo, os alcoóis isoestearílicos etoxilados e os éteres de polioxietileno sorbitol, os conservantes, os aditivos aromatizantes, tais como, por exemplo, o óleo de hortelã-pimenta, ou os adoçantes naturais ou a sacarina, ou outros adoçantes artificiais e similares, podem também ser adicionados.

[00139] As formulações de unidades de dosagens para a administração oral podem, se desejado, ser encapsuladas em microcápsulas.

A formulação pode também ser preparada em um modo tal que a liberação seja prolongada ou retardada, tal como, por exemplo, por revestimento ou incorporação de material particulado em polímeros, cera e similares.

[00140] Os compostos da Fórmula I e os seus sais podem também ser administrados na forma de sistemas de distribuição de lipossomos, tais como, por exemplo, pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares e vesículas multilamelares. Os lipossomos podem ser formados a partir de diversos fosfolipídios, tais como, por exemplo, o colesterol, a estearilamina ou as fosfatidilcolinas.

[00141] Os compostos da Fórmula I e os seus sais podem também ser distribuídos usando anticorpos monoclonais como veículos individuais, aos quais estão acopladas as moléculas dos compostos. Os compostos podem também ser acoplados a polímeros solúveis como veículos de medicamentos alvejados. Tais polímeros podem incluir a polivinilpirrolidona, o copolímero de pirano, o poliidroxiopropilmetacrilamido-fenol, o poli-hidroxietilaspirtamido-fenol ou o polióxido de etileno polilisina, substituído por radicais de palmitoíla. Os compostos podem adicionalmente ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis que são adequados para obter a liberação controlada de um medicamento, por exemplo, o poli(ácido láctico), a poli-épsilon-caprolactona, o poli(ácido hidroxibutírico), os poliortoésteres, os poliacetais, os polidi-hidroxipiranos, os policianoacrilatos e os copolímeros em blocos reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

[00142] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração transdérmica podem ser administradas como emplastos independentes, para o contato exato, prolongado com a epiderme do receptor. Assim, por exemplo, o ingrediente ativo pode ser distribuído a partir do emplastro por iontoforese, conforme descrito em termos gerais no *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

[00143] Os compostos farmacêuticos adaptados para a administração tópica podem ser formulados como unguentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, sprays, aerossóis ou óleos.

[00144] Para o tratamento do olho ou de outro tecido externo, por exemplo, a boca e a pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como unguento ou creme tópico. No caso da formulação para dar um unguento, o ingrediente ativo pode ser empregado com uma base parafínica ou uma de creme miscível com água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado para dar um creme com uma base de creme de óleo em água ou uma base de água em óleo.

[00145] As formulações farmacêuticas adaptadas para a aplicação tópica ao olho incluem os colírios, em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, em particular um solvente aquoso.

[00146] As formulações farmacêuticas adaptadas para a aplicação tópica na boca incluem os tabletes, as pastilhas e os colutórios.

[00147] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração retal podem ser administradas na forma de supositórios ou enemas.

[00148] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração nasal, nas quais a substância veículo é um sólido, compreendem um pó grosso tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 20-500 micra, que é administrado no modo no qual o rapé é usado, isto é, por inalação rápida por meio das passagens nasais a partir de um recipiente contendo o pó mantido próximo ao nariz. As formulações adequadas para a administração como spray nasal ou gotas nasais, com um líquido como a substância veículo, incluem as soluções de ingredientes ativos em água ou óleo.

[00149] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração por inalação incluem os pós ou as névoas finamente particula-

das, que podem ser geradas por diversos tipos de distribuidores pressurizados com aerossóis, nebulizadores ou insufladores.

[00150] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração vaginal podem ser administradas como pessários, tampões de algodão, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de spray.

[00151] As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração parenteral incluem as soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas que compreendem antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos, por meio dos quais a formulação é tornada isotônica com o sangue do receptor a ser tratado; e as suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem compreender meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser administradas em recipientes de uma única dose ou de múltiplas doses, por exemplo, as ampolas vedadas e os frascos, e armazenadas no estado dessecado por congelação (liofilizado), de modo que seja necessária somente a adição do líquido veículo estéril, por exemplo, a água para propósitos de injeção, imediatamente antes do uso. As soluções de injeção e as suspensões preparadas de acordo com a Fórmula podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis.

[00152] É óbvio que, além dos constituintes particularmente mencionados acima, as formulações podem também compreender outros agentes usuais na técnica em relação ao tipo particular de formulação; assim, por exemplo, as formulações que são adequadas para a administração oral podem compreender essências.

[00153] Uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da Fórmula I depende de diversos fatores, incluindo, por exemplo, a idade e o peso do animal, a condição exata que requer o tratamento, e a sua gravidade, a natureza da formulação e o método de administração, e é basicamente determinada pelo médico ou veterinário que está tratando. Entretanto, uma quantidade efetiva de um composto de

acordo com a invenção, para o tratamento de crescimento neoplástico, por exemplo, o carcinoma de cólon ou mama, está geralmente na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso do corpo do receptor (mamífero) por dia e particular e tipicamente na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso do corpo por dia. Assim, a quantidade real por dia para um mamífero adulto pesando 70 kg é normalmente entre 70 e 700 mg, onde esta quantidade pode ser administrada como uma dose individual por dia ou normalmente em uma série de partes das doses (tal como, por exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) por dia, de modo que a dose diária total seja a mesma. Uma quantidade efetiva de um sal ou solvato ou de um derivado fisiologicamente funcional dele pode ser determinada como a fração da quantidade efetiva do composto de acordo com a invenção per se. Pode ser pressuposto que doses similares sejam adequadas para o tratamento das outras condições mencionadas acima.

[00154] A invenção, além disso, se refere aos medicamentos compreendendo pelo menos um composto da Fórmula I e/ou os seus sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões, e pelo menos um ingrediente ativo de medicamento adicional.

[00155] A invenção também se refere a um conjunto (kit) consistindo em acondicionamentos separados de

(a) uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula I e/ou os seus sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões,

e

(b) uma quantidade efetiva de um ingrediente ativo de medicamento adicional.

[00156] O conjunto compreende recipientes adequados, tais como caixas, frascos individuais, sacos ou ampolas. O conjunto pode, por exemplo, compreender ampolas separadas, cada uma contendo uma

quantidade efetiva de um composto da Fórmula I e/ou os seus sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões,

[00157] e uma quantidade efetiva de um ingrediente ativo de medicamento adicional na forma dissolvida ou liofilizada.

USO

[00158] Os presentes compostos são adequados como ingredientes ativos farmacêuticos para mamíferos, especialmente para os seres humanos, no tratamento de doenças induzidas pela tirosina quinase. Estas doenças incluem a proliferação das células de tumor, a neovascularização patológica (ou angiogênese) que promove o crescimento dos tumores sólidos, a neovascularização ocular (retinopatia diabética, degeneração macular induzida pela idade e similar) e a inflamação (psoríase, artrite reumatoide e similar).

[00159] A presente invenção inclui o uso dos compostos da Fórmula I e/ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de câncer. Os carcinomas preferidos para o tratamento originam-se do grupo carcinoma cerebral, carcinoma do trato urogenital, carcinoma do sistema linfático, carcinoma do estômago, carcinoma laríngeo e carcinoma do pulmão. Um grupo adicional de formas preferidas de câncer são a leucemia monocítica, o adenocarcinoma do pulmão, os carcinomas do pulmão de células pequenas, o câncer pancreático, os glioblastomas e o carcinoma da mama.

[00160] Está também incluído o uso dos compostos de acordo com a reivindicação 1 de acordo com a invenção e/ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma doença na qual esteja envolvida a angiogênese.

[00161] Tal doença na qual a angiogênese está envolvida é uma

doença ocular, tal como a vascularização retinal, a retinopatia diabética, a degeneração macular induzida pela idade e similar.

[00162] O uso dos compostos da Fórmula I e/ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de doenças inflamatórias também incide no escopo da presente invenção. Os exemplos de tais doenças inflamatórias incluem a artrite reumatoide, a psoríase, a dermatite de contato, a reação de hipersensibilidade retardada e similar.

[00163] Está também incluído o uso dos compostos da Fórmula I e/ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma doença induzida pela tirosina quinase ou uma condição induzida pela tirosina quinase, em um mamífero, em que para este método administra-se uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a invenção a um mamífero doente que necessita de tal tratamento. A quantidade terapêutica varia de acordo com a doença específica e pode ser determinada pela pessoa versada na técnica, sem esforço indevido.

[00164] A presente invenção também inclui o uso dos compostos da Fórmula I e/ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de vascularização retinal.

[00165] Os métodos para o tratamento ou a prevenção de doenças oculares, tais como a retinopatia diabética e a degeneração macular induzida pela idade, são também parte da invenção. O uso para o tratamento ou a prevenção de doenças inflamatórias, tais como a artrite reumatoide, a psoríase, a dermatite de contato e a reação de hipersensibilidade retardada, bem como para o tratamento ou a prevenção de patologias dos ossos a partir do grupo osteossarcoma, osteoartrite e raquitismo, também incide no escopo da presente invenção.

[00166] A expressão "doenças ou condições induzidas pela tirosina quinase" se refere às condições patológicas que dependem da atividade de uma ou mais tirosina quinases. As tirosina quinases participam direta ou indiretamente nas vias de transdução de sinal de uma variedade de atividades celulares, incluindo a proliferação, a adesão e a migração e a diferenciação. As doenças associadas com a atividade da tirosina quinase incluem a proliferação das células de tumor, a neovascularização patológica que promove o crescimento dos tumores sólidos, a neovascularização ocular (retinopatia diabética, degeneração macular induzida pela idade e similar) e a inflamação (psoríase, artrite reumatoide e similar).

[00167] Os compostos da Fórmula I podem ser administrados aos pacientes para o tratamento de câncer, em particular os tumores de crescimento rápido.

[00168] A invenção, desse modo, se refere ao uso dos compostos da Fórmula I, e de seus sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças nas quais a inibição, a regulação e/ou a modulação da transdução de sinal pela quinase desempenham uma função.

[00169] É dada preferência aqui à Met quinase.

[00170] É dada preferência ao uso dos compostos da Fórmula I, e de seus sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros, incluindo as suas misturas em todas as razões, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que são influenciadas pela inibição das tirosina quinases pelos compostos de acordo com a reivindicação 1.

[00171] É dada preferência particular ao uso para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que são influenciadas pela inibição da Met quinase pelos compostos de acordo com a reivin-

dicação 1.

[00172] É dada preferência especial ao uso para o tratamento de uma doença, onde a doença é um tumor sólido.

[00173] O tumor sólido é preferivelmente selecionado a partir do grupo de tumores do pulmão, epitélio escamoso, da bexiga, do estômago, dos rins, da cabeça e pescoço, do esôfago, da cérvix, da tireoide, do intestino, do fígado, do cérebro, da próstata, do trato urogenital, do sistema linfático, do estômago e/ou da laringe.

[00174] O tumor sólido é, além disso, preferivelmente selecionado a partir do grupo adenocarcinoma do pulmão, carcinomas do pulmão de células pequenas, câncer pancreático, glioblastomas, carcinoma do cólon e carcinoma da mama.

[00175] É dada preferência, além disso, ao uso para o tratamento de um tumor do sangue e do sistema imunológico, preferivelmente para o tratamento de um tumor selecionado a partir do grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfática aguda e/ou leucemia linfática crônica.

[00176] Os compostos da Fórmula I descritos podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos conhecidos, incluindo os agentes anticâncer. Conforme usado aqui, o termo "agente anticâncer" se refere a qualquer agente que seja administrado a um paciente com câncer, para os propósitos de tratar o câncer.

[00177] O tratamento anticâncer definido neste documento pode ser aplicado como uma única terapia ou pode envolver, além do composto da invenção, a cirurgia ou a radioterapia ou a quimioterapia convencional. Tal quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de agentes antitumor:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásticos/danosos ao DNA e suas combinações, como usados na oncologia médica, tais como agentes alquilantes (por exemplo, cisplatina, carboplatina,

ciclofosfamida, mostarda nitrogenada, melfalan, clorambucil, bussulfam e nitrosoureias); antimetabólitos (por exemplo, antifolatos, tais como fluorpirimidinas, como 5-fluorouracil e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosídeo, hidroxiauureia e gencitabina); antibióticos antitumor (por exemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo, alcaloides vinca, como vincristina, vimblastina, vindesina e vinorelbina, e taxoides, como taxol e taxotere); inibidores da topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas, como etoposida e teniposida, ansacrina, topotecano, irinotecano e camptotecina) e agentes diferenciadores de células (por exemplo, ácido retinoico todo trans, ácido 13-cis-retinoico e fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, tais como antiestrogênicos (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), infrarreguladores do receptor para estrogênio (por exemplo, fulvestrant), antiandrogênicos (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamid e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorelina e buserelina), progesteronas (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores da aromatase (por exemplo, como o anastrozol, o letrozol, o vorazol e o exemestano) e inibidores da 5 α -redutase, tais como finasterida;

(iii) agentes que inibem a invasão das células de câncer (por exemplo, os inibidores da metaloproteinase, como marimastat, e os inibidores da função de receptor ativador de plasminogênio uroquinase);

(iv) inibidores da função do fator do crescimento, por exemplo, tais inibidores incluem os anticorpos do fator do crescimento, os anticorpos do receptor para o fator do crescimento (por exemplo, o

anticorpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin®] e o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), os inibidores da farnesil transferase, os inibidores da tirosina quinase e os inibidores da serina/treonina quinase, por exemplo, os inibidores da família do fator do crescimento epidérmico (por exemplo, os inibidores da tirosina quinase da família do EGFR, tais como a N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), a N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) e a 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolino-propóxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por exemplo, os inibidores da família do fator do crescimento dos derivados plaquetários e, por exemplo, os inibidores da família do fator do crescimento de hepatócitos;

(v) agentes antiangiogênicos, tais como aqueles que inibem os efeitos do fator do crescimento endotelial vascular (por exemplo, o anticorpo antifator do crescimento das células endoteliais vasculares bevacizumab [Avastin®], os compostos tais como os descritos nos pedidos de patentes internacionais publicados WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO98/13354 e os compostos que funcionam por outros mecanismos (por exemplo, a linomida, os inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$ e a angiostatina);

(vi) agentes danosos aos vasos, tais como combrestatina A4 e os compostos descritos nos pedidos de patentes internacionais WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) terapias antissentido, por exemplo, as que são dirigidas para os alvos listados acima, tais como ISIS 2503, um antissentido anti-Ras;

(viii) abordagens de terapia gênica, incluindo, por exemplo, as abordagens para a substituição de genes anormais, tais como as abordagens de p53 anormal ou BRCA1 ou BRCA2 anormal,

GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida para o gene), tais como as que utilizam a citosina desaminase, a timidina quinase ou uma enzima nitrorredutase bacteriana, e as abordagens para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou à radioterapia, tais como a terapia do gene da resistência aos múltiplos fármacos; e

(ix) abordagens de imunoterapia, incluindo, por exemplo, as abordagens *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade das células de tumor do paciente, tais como a transfecção com citocinas, tais como a interleucina 2, a interleucina 4 ou o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, as abordagens para diminuir a inatividade das células T, as abordagens usando células imunes transfectadas, tais como as células dendríticas transfectadas com citocinas, as abordagens utilizando linhagens de células de tumor transfectadas com citocinas, e as abordagens utilizando anticorpos anti-idiotípicos.

[00178] Os medicamentos da Tabela 1 abaixo são preferivelmente, porém não exclusivamente, combinados com os compostos da Fórmula I.

Tabela 1.		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Bussulfam	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalan	Fosfato de
	Hexametilmelamina	estramustina
	Tiotepa	Mecloroetamina
	Clorambucil	Estreptozocina
	Dacarbazina	Temozolomida
	Carmustina	Semustina

Agentes de platina	Cisplatina Oxaliplatina Espiropatina Carboxiftalatoplatina Tetraplatina Ormiplatina Iproplatina	Carboplatina ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatina (Aetema) Satraplatina (Johnson Matthe BBR-3464 (Hoffmann- La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabólitos	Azacitidina Gencitabina Capecitabina 5-fluorouracil Floxuridina 2- clorodesoxiadenosin a 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Desoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiureia Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulvem (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inibidores da topoisomerase	Ansacrina Epirrubicina Etoposida	Rubitecano (SuperGen) Mesilato de exatecano

	Teniposida ou mitoxantrona Irinotecano (CPT-11) 7-etil-10- hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	(Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumor	Dactinomicina (Actinomicina) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirrubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarrubicina Idarrubicina	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomícínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C

	Rubidazom Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorr ubicina Mitoxantrom (Novantron)	MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colquicina Vimblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner- Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre)	SB 408075 (GlaxoSmithKline E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Iso-homoalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena)

	Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilom B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-prodrug (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inibidores da aromatase	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inibidores da timidilato sintase	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor® (BioKeys)
Antagonistas do DNA	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Soluções de Isótopos) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzilguanina (Paligent)

Inibidores da farnesil transferase	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Álcool perilílico (DOR BioPharma)
Inibidores da bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Tricloridrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inibidores da histona acetil transferase	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloiloimetila (Titan) Depsipeptídeo (Fujisawa)
Inibidores da metaloproteinase Inibidores da ribonucleosídeo redutase	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de gálio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas do TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)

Antagonistas do receptor para endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas do receptor para o ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Imunomoduladores	Interferon Oncofago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacina de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacinas de Sinchrovax (CTL Immuno) Vacina de melanoma (CTL Immuno) Vacina de p21-RAS (GemVax)	Terapia de dexossoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacina de câncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

Agentes hormonais e anti-hormonais	Estrogênios	Prednisona
	Estrogênios conjugados	Metilprednisolona
	Etinilestradiol	Prednisolona
	clorotrianiseno	Aminoglutetimida
	Idenestrol	Leuprolida
	Caproato de	Goserelina
	hidroxiprogesterona	Leuporelina
	Medroxiprogesterona	Bicalutamida
	Testosterona	Flutamida
	Propionato de	Octreotida
	testosterona	Nilutamida
	Fluoximesterona	Mitotano
	Metiltestosterona	P-04 (Novogen)
	Dietilestilbestrol	2-Metoxiestradiol (EntreMed)
	Megestrol	Arzoxifeno (Eli Lilly)
	Tamoxifeno	
	Toremofina	
	Dexametasona	
Agentes fotodinâmicos	Talaporfina (Light Sciences)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	Lutécio-Texafirina (Pharmacyclics)
	Motexafina-Gadolínio (Pharmacyclics)	Hipericina
Inibidores da tirosina quinase	Imatinib (Novartis)	Kahalide F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cefalon)

	ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Esqualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	CEP-751 (Cefalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diversos agentes	SR-27897 (inibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ripapharm) Alvocidib (inibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inibidor de COX-2, Ivy Medical)	BCX-1777 (inibidor de PNP, BioCryst) Rampirase (estimulante de ribonuclease, Alfacell) Galarrubicina (inibidor da síntese de RNA, Dong-A) Tirapazamina (agente redutor, SRI)

	P54 (inibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell® (estimulador de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Imunógeno de G17DT (inibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, Allo Therapeutics) PI-88 (inibidor de heparanase, Progen) Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista do receptor para histamina H2, Maxim) Tiazofurina (inibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de	International) N-Acetilcisteína (agente redutor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inibidor de NF-capa B, Encore) 3CPA (inibidor de NF-capaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista do receptor para vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de DNA, TransMolecular) Eflornitina (inibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticorpo de CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticorpo de CD33, Wyeth Ayerst)
--	--	---

integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inibidor de mTOR quinase, Wyeth) Exisulind (inibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inibidor do ativador de plasminogênio, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inibidor de proteassoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de células T, S Pharma)	PG2 (promotor da hematopoese, Pharmagenesis) Immunol [®] (colutório de triclosam, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107 [®] (imunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor da apoptose, Procyon) Doranidazol (promotor da apoptose, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido transretínico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor da apoptose, MAXIA) Apomina (promotor da apoptose, ILEX Oncology) Urocidina (promotor da apoptose, Bioniche)
--	--

	TLK-286 (inibidor da glutatona-S transferase, Telik) PT-100 (agonista do fator do crescimento, Point Therapeutics) Midostaurina (inibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor da apoptose, Everlife) SDX-101 (promotor da apoptose, Salmedix) Ceflatonina (promotor da apoptose, ChemGenex)	Ro-31-7453 (promotor da apoptose, La Roche) Brostalicina (promotor da apoptose, Pharmacia)
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Bussulfam Ifosfamida Melfalan Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de estramustina Mecloroetamina Estreptozocina Temozolomida Semustina

Agentes de platina	Cisplatina Oxaliplatina Espiropatina Carboxiftalatoplatina Tetraplatina Ormiplatina Iproplatina	Carboplatina ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatina (Aetema) Satraplatina (Johnson Matthe BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabólitos	Azacitidina Gencitabina Capecitabina 5-fluorouracil Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Desoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiureia Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulvem (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)

Inibidores da topoisomerase	Ansacrina Epirubicina Etoposida Teniposida ou mitoxantrona Irinotecano (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimitecano (Sigma-Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumor	Dactinomicina (Actinomicina) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomícínico

	Epirubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazom Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorr ubicina Mitoxantrom (Novantron)	Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colquicina Vimblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner- Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik)	SB 408075 (GlaxoSmithKline E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isoomoalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel

	Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	(Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilom B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-prodrug (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inibidores da aromatase	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inibidores da timidilato sintase	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor® (BioKeys)
Antagonistas do DNA	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Soluções de Isótopos) Timectacina (NewBiotics)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzilguanina (Paligent)

	Edotreotida (Novartis)	
Inibidores da farnesil transferase	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Álcool perilílico (DOR BioPharma)
Inibidores da bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Tricloridrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inibidores da histona acetil transferase	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloilo oximetila (Titan) Depsipeptídeo (Fujisawa)
Inibidores da metaloproteinase Inibidores da ribonucleosídeo redutase	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de gálio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)

Agonistas/antagonistas do TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas do receptor para endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas do receptor para o ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Imunomoduladores	Interferon Oncofago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacina de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacinas de Sinchrovax (CTL Immuno) Vacina de melanoma (CTL Immuno) Vacina de p21-RAS	Terapia de dexossoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacina de câncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

	(GemVax)	
Agentes hormonais e anti-hormonais	Estrogênios Estrogênios conjugados Etinilestradiol clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinâmicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafina-Gadolínio (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutécio-Texafirina (Pharmacyclics) Hipericina

Inibidores da tirosina quinase	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Esqualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cefalon) CEP-751 (Cefalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diversos agentes	SR-27897 (inibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ripapharm) Alvocidib (inibidor de	BCX-1777 (inibidor de PNP, BioCryst) Rampirase (estimulante de ribonuclease, Alfacell) Galarrubicina (inibidor da síntese de RNA,

CDK, Aventis)	Dong-A)
CV-247 (inibidor de	Tirapazamina (agente
COX-2, Ivy Medical)	reductor, SRI
P54 (inibidor de	International)
COX-2, Phytopharm)	N-Acetilcisteína
CapCell®	(agente reductor,
(estimulador de	Zambon)
CYP450, Bavarian	R-Flurbiprofeno
Nordic)	(inibidor de NF-capaB,
GCS-IOO	Encore)
(antagonista de gal3,	3CPA (inibidor de NF-
GlycoGenesys)	capaB, Active Biotech)
Imunógeno de	Seocalcitol (agonista
G17DT (inibidor de	do receptor para
gastrina, Aphton)	vitamina D, Leo)
Efaproxiral	131-I-TM-601
(oxigenador, Allo	(antagonista de DNA,
Therapeutics)	TransMolecular)
PI-88 (inibidor de	Eflornitina (inibidor de
heparanase, Progen)	ODC, ILEX Oncology)
Tesmilifeno	Ácido minodrônico
(antagonista de	(inibidor de
histamina, YM	osteoclastos,
BioSciences)	Yamanouchi)
Histamina (agonista	Indisulam (estimulante
do receptor para	de p53, Eisai)
histamina H2,	Aplidina (inibidor de
Maxim)	PPT, PharmaMar)
Tiazofurina (inibidor	Rituximab (anticorpo
de IMPDH,	de CD20, Genentech)

Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inibidor de mTOR quinase, Wyeth) Exisulind (inibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inibidor do ativador de plasminogênio, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inibidor de proteassoma, Millennium)	Gemtuzumab (anticorpo de CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor da hematopoese, Pharmagenesis) Immunol [®] (colutório de triclosam, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107 [®] (imunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor da apoptose, Procyon) Doranidazol (promotor da apoptose, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retínico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor da apoptose, MAXIA) Apomina (promotor da apoptose, ILEX Oncology)
--	---

	SRL-172 (estimulante de células T, S Pharma) TLK-286 (inibidor da glutathione-S transferase, Telik) PT-100 (agonista do fator do crescimento, Point Therapeutics) Midostaurina (inibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor da apoptose, Everlife) SDX-101 (promotor da apoptose, Salmedix) Ceflatonina (promotor da apoptose, ChemGenex)	Urocidina (promotor da apoptose, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor da apoptose, La Roche) Brostalicina (promotor da apoptose, Pharmacia)
--	---	---

[00179] Um tratamento combinado deste tipo pode ser obtido com o auxílio da distribuição simultânea, consecutiva ou separada dos componentes individuais do tratamento. Os produtos da combinação deste tipo empregam os compostos de acordo com a invenção.

ENSAIOS

[00180] Os compostos da Fórmula I descritos nos exemplos foram testados pelos ensaios descritos abaixo e foram verificados terem

atividade inibitória da quinase. Outros ensaios são conhecidos da literatura e poderiam prontamente ser efetuados pela pessoa versada na técnica (vide, por exemplo, Dhanabal e outros, *Cancer Res.* 59:189-197; Xine outros, *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu e outros, *Anticancer Res.* 18:4435-4441 ; Ausprunk e outros, *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone e outros, *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia e outros, *In Vitro* 18:538- 549).

Medição da atividade da Met quinase

[00181] De acordo com os dados do fabricante (Met, ativa, Upstate, catálogo nº 14-526), a Met quinase é expressa para os propósitos de produção de proteínas nas células de insetos (Sf21; *S. frugiperda*) e purificação cromatográfica por afinidade subsequente como proteína humana recombinante "marcada com 6His N-terminal" em um vetor de expressão de baculovírus.

[00182] A atividade da quinase pode ser medida usando diversos sistemas de medição disponíveis. No método da proximidade da cintilação (Sorg e outros, *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19), no método da placa de cintilação ou no teste da ligação do filtro, mede-se a fosforilação radioativa de uma proteína ou peptídeo como substrato usando ATP marcado radioativamente (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP). No caso da presença de um composto inibitório, um sinal radioativo reduzido, ou nada absolutamente, pode ser detectado. Além disso, as tecnologias de transferência de energia de fluorescência por ressonância resolvida no tempo homogênea (HTR-FRET) e polarização de fluorescência (FP) podem ser usadas como métodos de ensaio (Sills e outros, *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214).

[00183] Os outros métodos de ensaio de ELISA não radioativa utilizam fosfo anticorpos (fosfo ABs) específicos. O fosfo anticorpo liga somente o substrato fosforilado. Esta ligação pode ser detectada por quimioluminescência usando um segundo anticorpo conjugado à pero-

xidase (Ross e outros, 2002, BioChem. J.).

Método FlashPlate (Met quinase)

[00184] As placas de teste usadas são placas de microtítulo Flashplate® de 96 poços da Perkin Elmer (Nº do Cat. SMP200). Os componentes da reação da quinase descrita abaixo são pipetados para a placa de ensaio. A Met quinase e o substrato poli Ala-Glu-Lys-Try, (pAGLT, 6:2:5:1), são incubados por 3 h na temperatura ambiente com ^{33}P -ATP marcado radioativamente, na presença e na ausência das substâncias de teste, em um volume total de 100 µl. A reação é terminada usando 150 µl de uma solução de EDTA a 60 mM. Após a incubação por uns 30 minutos mais, na temperatura ambiente, os sobrenadantes são filtrados com sucção, e os poços são lavados três vezes com 200 µl de solução de NaCl a 0,9%, cada vez. A medição da radioatividade ligada é realizada por meio de um instrumento de medição da cintilação (Topcount NXT, Perkin-Elmer).

[00185] O valor total usado é a reação da quinase sem inibidor. Este deve estar aproximadamente na faixa de 6000-9000 cpm. O valor zero farmacológico usado é a estauroesporina em uma concentração final de 0,1 mM. Os valores inibitórios (IC50) são determinados usando o programa RS1_MTS.

[00186] Condições da reação da quinase por poço:

30 µl de tampão de ensaio

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

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

50 µl de mistura de Met quinase/substrato no tampão de ensaio;

(10 ng de enzima/poço, 50 ng de pAGLT/poço)

[00187] Soluções usadas:

- Tampão de ensaio: HEPES a 50 mM
- cloreto de magnésio a 3 mM
- ortovanadato de sódio a 3 μ M
- cloreto de manganês(II) a 3 mM
- ditiotreitól (DTT) a 1 mM
- pH = 7,5 (a ser ajustado usando hidróxido de sódio)

[00188] Solução de interrupção:

Titriplex III (EDTA) a 60 mM

- ^{33} P-ATP: Perkin-Elmer;
- Met quinase: Upstate, Nº do Cat. 14-526, Estoque 1 μ g/10 μ l; atividade espec. 954 U/mg;
- Poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6 : 2 : 5 : 1 : Nº do Cat. da Sigma P1152

Testes in-vivo

[00189] Procedimento experimental: os camundongos Balb/C fêmeos (criador: Charles River Wiga) eram de 5 semanas na chegada. Eles foram aclimatizados para as nossas condições de manutenção por 7 dias. Cada camundongo foi subsequentemente injetado subcutaneamente na área pélvica com 4 milhões de células TPR-Met/NIH3T3 em 100 μ l de PBS (sem Ca^{++} e Mg^{++}). Após 5 dias, os animais foram escolhidos a esmo para 3 grupos, de modo que cada grupo de 9 camundongos tivesse um volume de tumor médio de 110 μ l (faixa: 55 - 165). 100 μ l de veículo (0,25% de metilcelulose/ tampão de acetato a 100 mM, pH 5,5) foram administrados diariamente ao grupo de controle, e 200 mg/kg de "A56" ou "A91" dissolvido no veículo (volume igualmente 100 μ l/animal) foram administrados diariamente aos grupos de tratamento, em cada caso por tubo gástrico. Após 9 dias, os controles tinham um volume médio de 1530 μ l e o experimento foi terminado.

[00190] Medição do volume do tumor: o comprimento (L) e a largura

(B) foram medidos usando um calibre de Vernier, e o volume do tumor foi calculado a partir da Fórmula $L \times B \times B/2$.

[00191] Condições de manutenção: 4 ou 5 animais por gaiola, alimentação com alimento para camundongo comercial (Sniff).

[00192] Acima e abaixo, todas as temperaturas são indicadas em °C. Nos exemplos a seguir, a "preparação convencional" significa: a água é adicionada, se necessário, o pH é ajustado, se necessário, para valores entre 2 e 10, dependendo da constituição do produto final, a mistura é extraída com acetato de etila ou diclorometano, as fases são separadas, a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada, e o resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica-gel e/ou por cristalização. Valores de R_f sobre sílica-gel; eluente: acetato de etila/metanol 9:1.

[00193] Espectrometria de massa (MS): EI (ionização de impacto de elétrons) M⁺

FAB (bombardeio rápido de átomos) (M+H)⁺

ESI (ionização por eletropulverização) (M+H)⁺

[00194] APCI-MS (ionização química em pressão atmosférica - espectrometria de massa) (M+H)⁺

p.f. = ponto de fusão [°C]

Métodos de HPLC:

Método A: Gradiente: 4,5 min/ fluxo: 3 ml/min 99:01 - 0:100

Água + 0,1% (vol.) de TFA : acetonitrila + 0,1% (vol.) de TFA

0,0 a 0,5 min: 99:01

0,5 a 3,5 min: 99:01 ---> 0:100

3,5 a 4,5 min: 0:100

Coluna: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6

Comprimento de ondas: 220 nm

Método B: Gradiente: 4,2 min/ fluxo: 2 ml/min 99:01 - 0:100

Água + 0,1% (vol.) de TFA : acetonitrila + 0,1% (vol.) de TFA

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

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

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

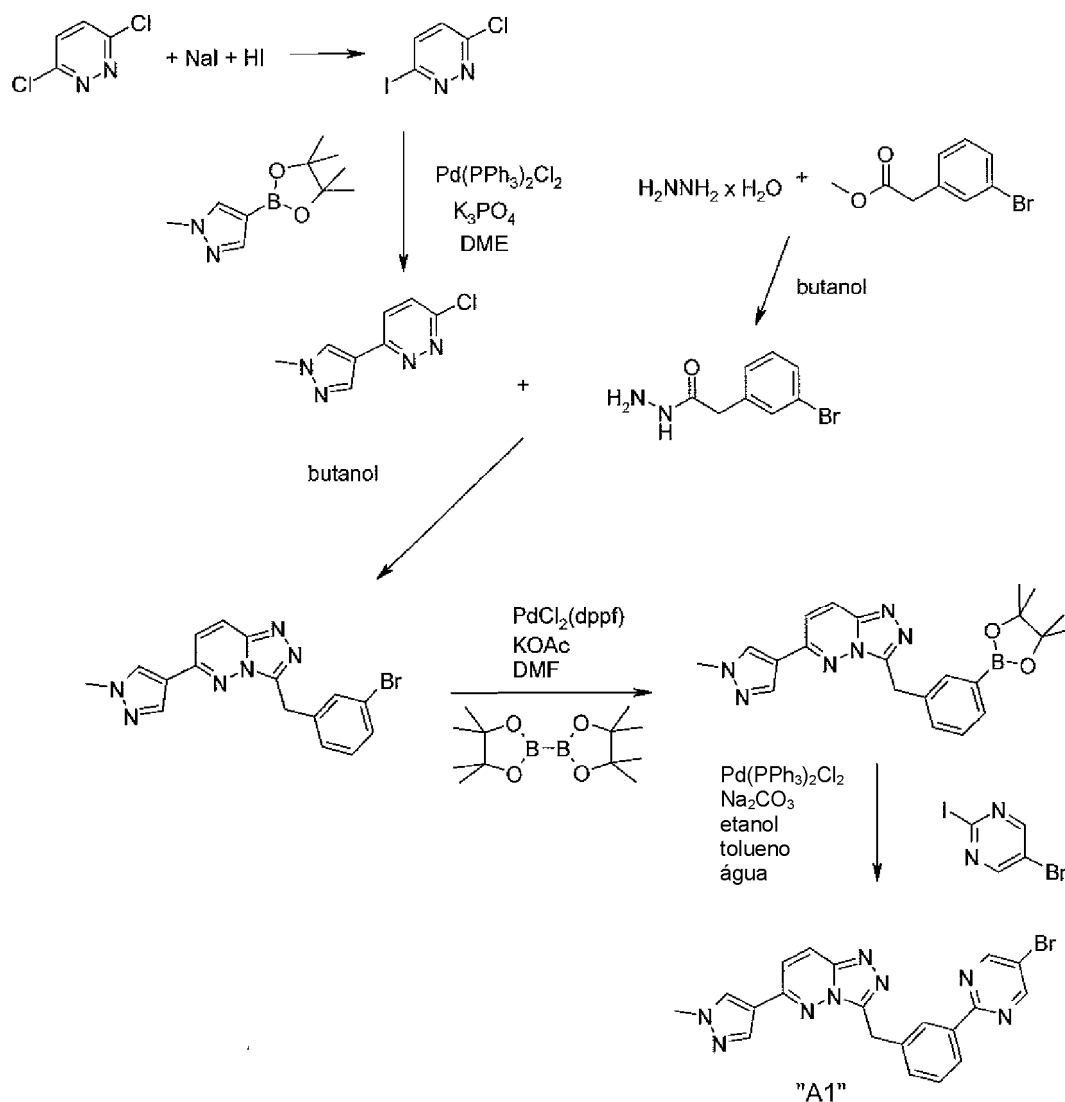
[00195] Coluna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de comprimento, diâmetro interno 3 mm

[00196] Comprimento de ondas: 220 nm

[00197] Tempo de Retenção T_R . em minutos [min].

Exemplo 1

[00198] A preparação da 3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A1") é realizada analogamente ao esquema a seguir



[00199] 1.1 2,70 kg (18,0 mols) de iodeto de sódio são adicionados, em porções, na temperatura ambiente, a uma mistura de 5,0 l de água e 11,3 l de ácido iodídrico aquoso a 57% (75,2 mols). 2,00 kg (13,4 mols) de 3,6-dicloropiridazina são subsequentemente adicionados, em porções, à solução mantida a 20°C. A mistura de reação é agitada a 20°C por 18 horas. 10 l de éter terc-butil metílico e 4 l de água são adicionados à mistura de reação. A fase orgânica é separada, lavada com água e solução aquosa de sulfito de sódio. A fase orgânica é evaporada, o heptano é adicionado, o sólido resultante é filtrado com sucção e lavado com heptano. O resíduo é seco em vácuo: 3-cloro-6-iodopiridazina como cristais incolores no formato de folhas;

ESI 241.

[00200] 1.2 705 g (3,39 mols) de 1-metil-1H-pirazol-4-boronato de pinacolila e 1,44 kg de tri-hidrato de fosfato de tripotássio são adicionados a uma solução de 815 g (3,39 mols) de 3-cloro-6-iodopiridazina em 3,8 l de 1,2-dimetoxietano. A suspensão resultante é aquecida para 80°C, sob nitrogênio e com agitação, e 59,5 g (85 mmols) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são adicionados. A mistura de reação é agitada a 80°C por 3 horas. A mistura é deixada esfriar até a temperatura ambiente, e 9 l de água são adicionados. O precipitado resultante é filtrado com sucção, lavado com água e seco em vácuo: 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazina como cristais marrons; ESI 195.

[00201] 1.3 4,86 mL (100 mmols) de hidróxido de hidrazínio são adicionados a uma solução de 11,5 g (50,0 mmols) de 3-bromofenilacetato de metila em 35 mL de 1-butanol, e a mistura é aquecida na fervura por 90 minutos. A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente. O precipitado resultante é filtrado com sucção, lavado com éter de petróleo e seco em vácuo: (3-bromofenil)acetoidrazida como agulhas finas incolores; ESI 229, 231.

[00202] 1.4 Uma suspensão de 3,89 g (20,0 mmols) de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazina e 4,58 g (20,0 mmols) de (3-bromofenil)acetoidrazida em 40 mL de 1-butanol é aquecida a 130°C por 18 horas. A mistura de reação é esfriada e dividida entre o acetato de etila e a solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado sobre uma coluna de sílica-gel com diclorometano / éter terc-butil metílico / metanol como eluente: 3-(3-bromobenzil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais beges; ESI 369, 371.

[00203] 1.5 1,57 mg (16,0 mmols) de acetato de potássio são

adicionados a uma solução de 2,10 g (5,35 mmols) de 3-(3-bromobenzil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina e 1,77 g (6,95 mmols) de bis(pinacolato)-diboro em 11 mL de DMF, e a mistura é aquecida para 80°C sob nitrogênio. 118 mg (0,16 mmol) de dicloreto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) são então adicionados, e a mistura é agitada a 80°C por 3 horas. A mistura de reação é dividida entre a água e o diclorometano. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é aquecido com éter terc-butil metílico, deixado esfriar e filtrado com sucção e lavado com éter terc-butil metílico e seco em vácuo: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais cinzas; ESI 417.

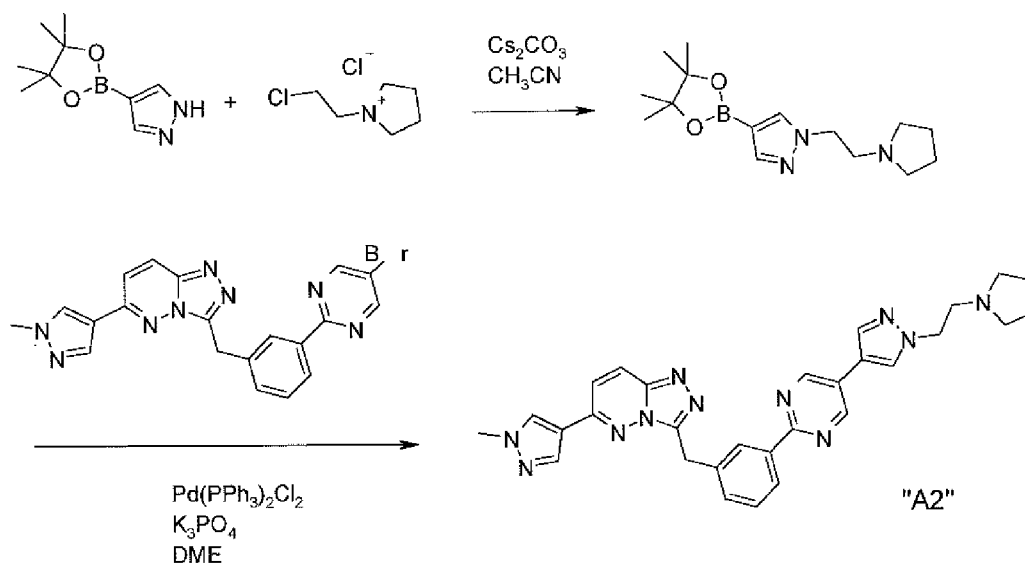
[00204] 1.6 Uma solução de 581 mg (5,48 mmols) de carbonato de sódio em 2,7 mL de água é adicionada a uma suspensão de 1,14 g (2,74 mmols) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina em 2,7 mL de tolueno e 5,4 mL de etanol, e a mistura é aquecida para 80°C, sob nitrogênio. 780 mg (2,74 mmols) de 5-bromo-2-iodopirimidina e 38,4 mg (0,06 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são então adicionados, e a mistura de reação é agitada a 80°C, sob nitrogênio, por 18 horas. A mistura de reação é dividida entre a água e o diclorometano. A fase orgânica é evaporada, e o resíduo é cromatografado sobre uma coluna de sílica-gel com éter de petróleo/diclorometano/metanol como eluente: 3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A1") como cristais incolores; ESI 447/449;

[00205] ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 3,93 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (dt, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,23 (dt, J₁ = 7,4 Hz, J₂ = 1,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,48 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,06 (s,

2H).

Exemplo 2

[00206] A preparação da 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A2") é realizada analogamente ao esquema a seguir



[00207] 2.1 17,5 g (101 mmols) de cloridrato de N-(2-cloroetil)pirrolidina e 49,4 g (152 mmols) de carbonato de césio são adicionados a uma solução de 10,0 g (50,5 mmols) de pirazol-4-boronato de pinacolila em 100 mL de acetonitrila. A suspensão resultante é agitada na temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação é filtrada com sucção e lavada com acetonitrila. O filtrado é evaporado e dividido entre o acetato de etila e a solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada: 1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborotan-2-il)-1H-pirazol como óleo laranja claro, que gradualmente se cristaliza;

[00208] ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1,25 (s, 12H), 1,65 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,79 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

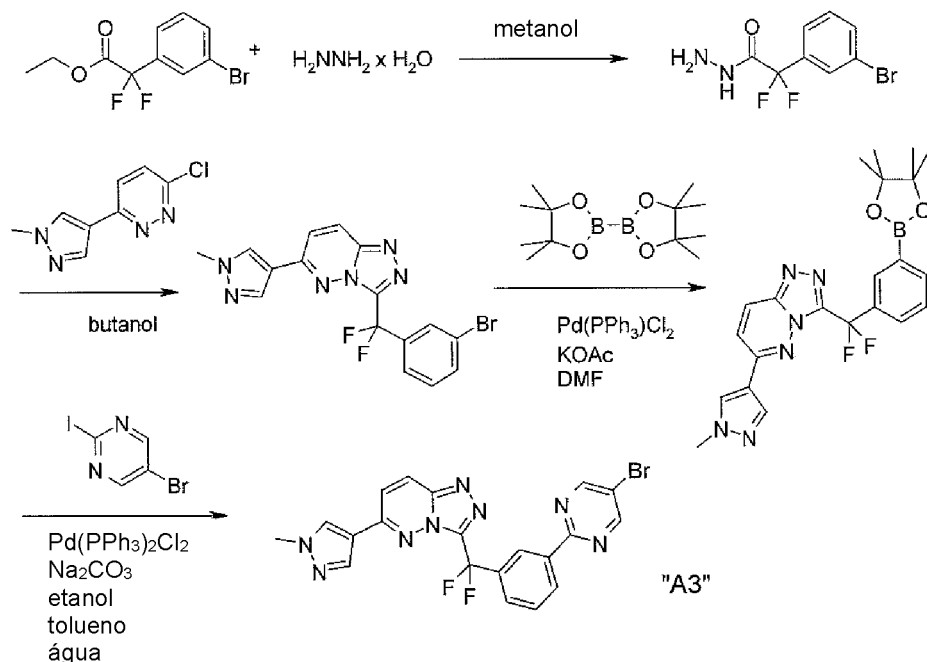
[00209] 2.2 Uma suspensão de 112 mg (0,25 mmol) de 3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-

b]piridazina, 100 mg (0,30 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborotan-2-il)-1H-pirazol e 106 mg (0,50 mmol) de tri-hidrato de fosfato de tripotássio em 2 mL de 1,2-dimetoxietano é aquecida para 80°C, sob nitrogênio. 14 mg (20 μmols) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) e uma gota de trietilamina são então adicionados, e a mistura é agitada a 80°C por 6 horas. A mistura de reação é esfriada e dividida entre a água e o diclorometano. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado sobre uma coluna de sílica-gel com diclorometano / metanol como eluente: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A2") como cristais incolores; ESI 532;

[00210] ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,67 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,27 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,48 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,12 (s, 2H).

Exemplo 3

[00211] A preparação da 3-{[3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]difluormetil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A3") é realizada analogamente ao esquema a seguir



[00212] 3.1 12,3 mL (253 mmols) de hidróxido de hidrazínio são adicionados a uma solução de 15,0 g (50,5 mmols) de (3-bromofenil)difluoracetato de etila (preparada de acordo com WO2007/014454) em 200 mL de metanol, e a mistura é agitada a 45°C por 10 minutos. A mistura de reação é evaporada. O resíduo é absorvido em diclorometano e filtrado. O resíduo é absorvido em água, filtrado, lavado com água e seco em vácuo: (3-bromofenil)difluoracetoidrazida como cristais ligeiramente amarelados; ESI 265/267.

[00213] 3.2 Uma suspensão de 4,18 g (20,0 mmols) de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazina e 5,46 g (20,0 mmols) de (3-bromofenil)difluoracetoidrazida em 87 mL de 1-butanol é aquecida a 30°C por 18 horas. A mistura de reação é esfriada e agitada na temperatura ambiente por 4 dias. O precipitado resultante é filtrado com sucção, e o resíduo é cromatografado sobre uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 3-[(3-bromofenil)difluormetil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como sólido incolor; ESI 405/407.

[00214] ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 3,95 (s, 3H), 7,55 (t, J = 7,8

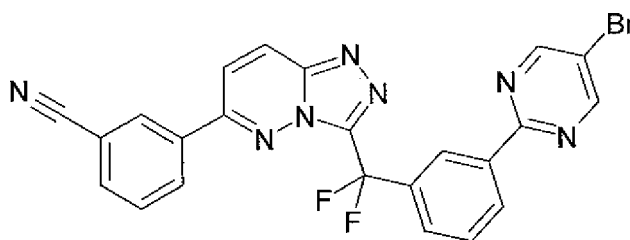
Hz, 1H), 7,76 10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,49 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H).

[00215] 3.3 2,45 g (25,0 mmols) de acetato de potássio são adicionados a uma solução de 3,38 g (8,33 mmols) de 3-[(3-bromofenil)difluormetil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina e 2,65 g (10,4 mmols) de bis(pinacolato)diboro em 17 mL de DMF, e a mistura é aquecida para 80°C, sob nitrogênio. 175 mg (0,25 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são então adicionados, e a mistura é agitada a 80°C por 18 horas. A mistura de reação é dividida entre a água e o diclorometano. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é aquecido com éter terc-butil metílico, deixado esfriar e filtrado com sucção e lavado com éter terc-butil metílico e seco em vácuo: 3-{difluor-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais incolores; ESI 453.

[00216] 3.4 Uma solução de 1,07 g (10,1 mmols) de carbonato de sódio em 5 mL de água é adicionada a uma suspensão de 2,31 g (5,06 mmols) de 3-{difluor-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina em 5 mL de tolueno e 10 mL de etanol, e a mistura é aquecida para 80°C sob nitrogênio. 1,44 g (5,06 mmols) de 5-bromo-2-iodopirimidina e 71 mg (0,10 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são então adicionados, e a mistura de reação é agitada a 80°C, sob nitrogênio, por 18 horas. A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente, a água é adicionada, e a mistura é filtrada com sucção. O resíduo é absorvido em etanol, agitado por alguns minutos e filtrado com sucção novamente. O resíduo é seco em vácuo: 3-{[3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]difluormetil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como pó bege; ESI 483, 485;

[00217] ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 3,92 (s, 3H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,46 (s, 2H), 8,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,80 (bs, 1H), 9,18 (s, 2H).

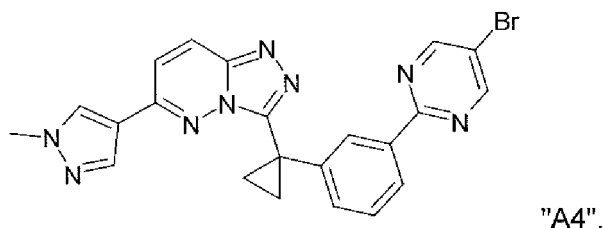
[00218] O composto 3-(3-{[3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]difluormetil}-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzonitrila ("A3a")



[00219] ESI 504/506, é obtido analogamente.

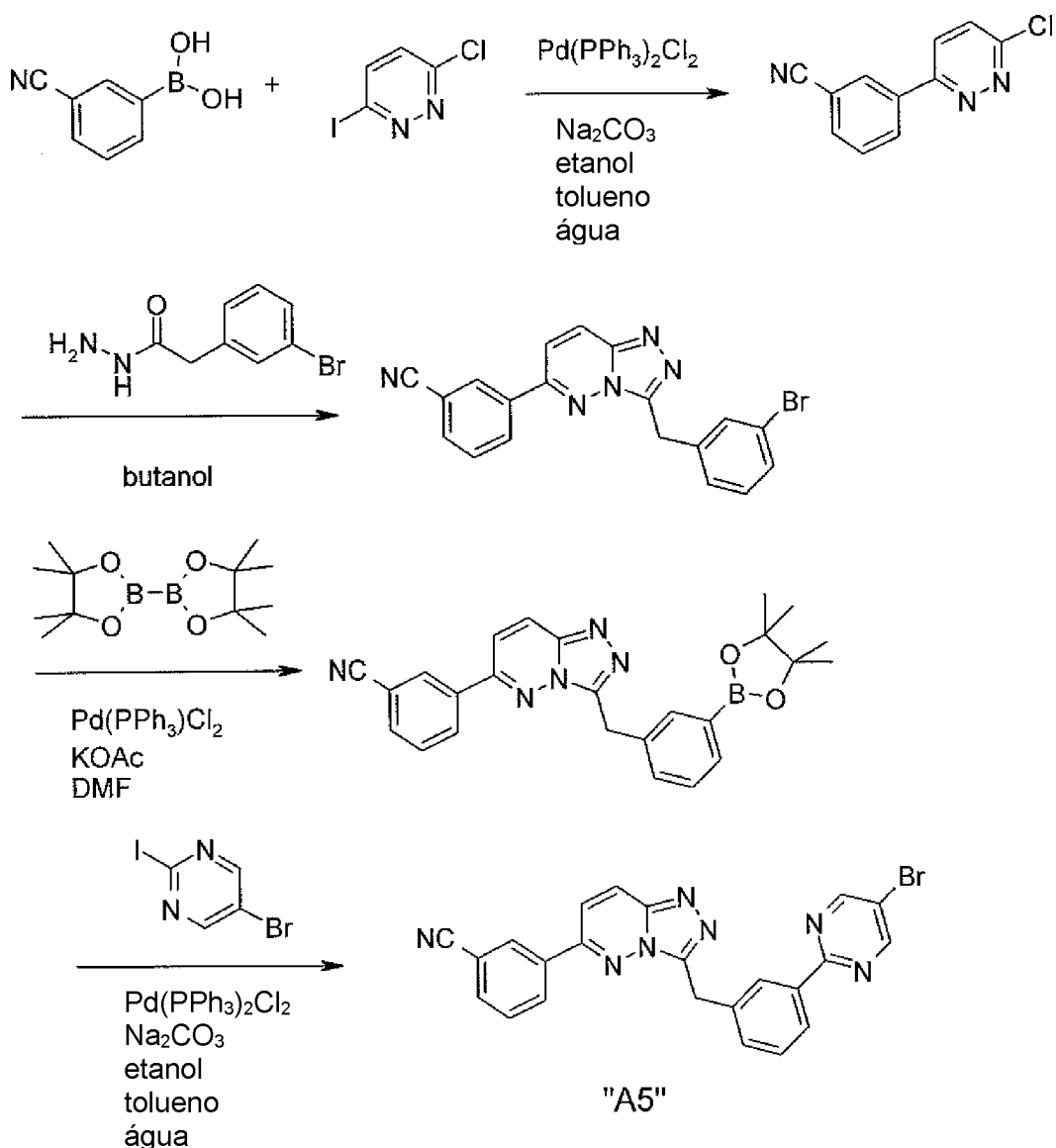
Exemplo 4

[00220] Analogamente à preparação de "A1", o composto "A4" é obtido começando a partir do 1-(3-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de metila



Exemplo 5

[00221] A preparação de 3-{3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}benzonitrila ("A5") é realizada analogamente ao esquema a seguir



[00222] 5.1 Uma solução de 10,6 g (100 mmols) de carbonato de sódio em 50 mL de água é adicionada a uma solução de 7,34 g (50,0 mmols) de ácido 3-cianobenzeno-borônico e 12,0 g (50,0 mmols) de 3-cloro-6-iodopiridazina em 100 mL de etanol e 50 mL de tolueno, e a mistura é aquecida para 80°C, sob nitrogênio. 351 mg (0,50 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são então adicionados. A mistura de reação é agitada a 80°C por 18 horas. A mistura é deixada esfriar até a temperatura ambiente, o precipitado resultante é filtrado com sucção e lavado com água. O resíduo é recristalizado a partir do 2-propanol: 3-(6-cloropiridazin-3-il)benzonitrila como cristais marrons;

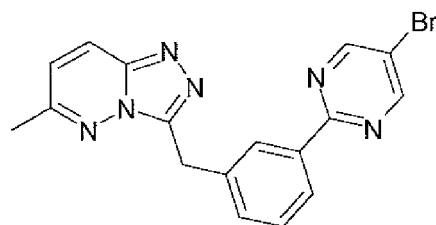
ESI 216.

[00223] 5.2 Uma suspensão de 3,33 g (15,0 mmols) de 3-cloro-6-(3-cianofenil)-piridazina e 3,47 g (15,0 mmols) de (3-bromofenil)acetoidrazida em 30 mL de 1-butanol é aquecida a 130°C, por 18 horas. A mistura de reação é esfriada, o acetato de etila e a água são adicionados. O precipitado resultante é filtrado com sucção, lavado bem com água e seco em vácuo: 3-[3-(3-bromobenzil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]benzonitrila como cristais marrons; ESI 390/392.

[00224] 5.3 Além disso, como na preparação de "A3", obtém-se a 3-{3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}benzonitrila ("A5"), ESI 468/470.

Exemplo 6

[00225] Analogamente à preparação de "A1", o composto "A6" é obtido começando a partir da 1-cloro-4-metilpiridazina (preparação de acordo com a EP1422218)

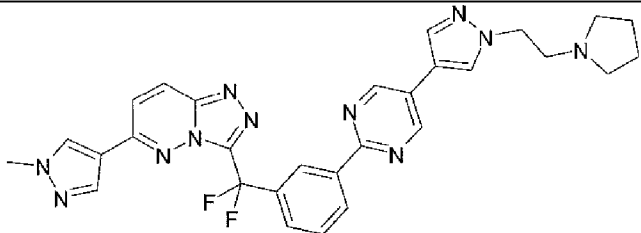
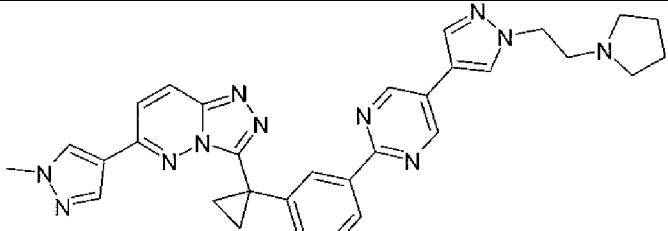
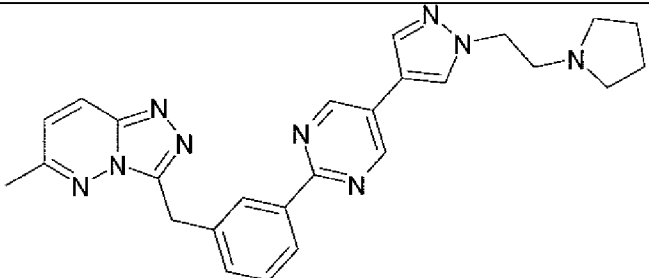


"A6", ESI 381/383.

Exemplo 7

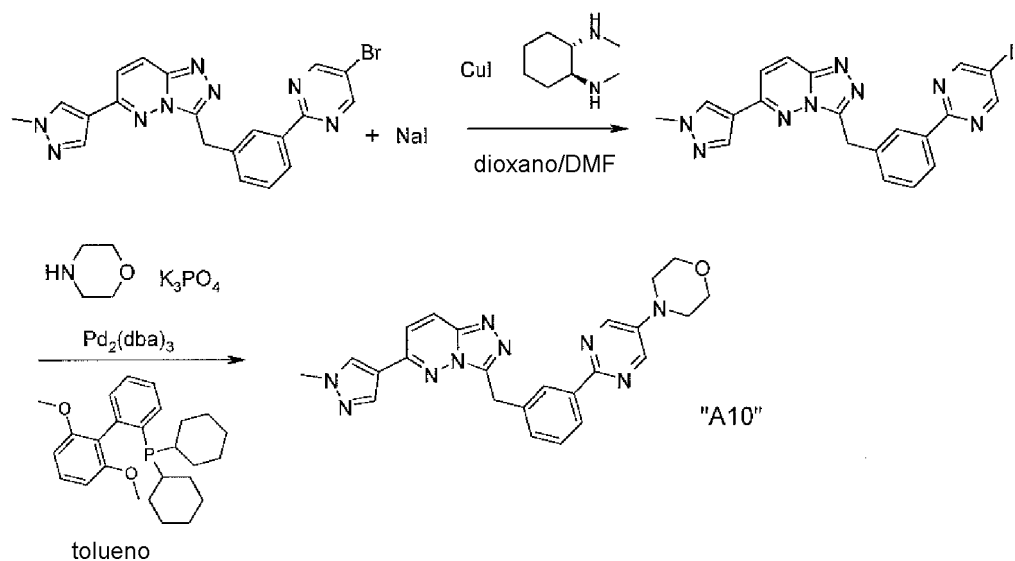
[00226] Os compostos a seguir são obtidos analogamente à preparação de "A2".

Nº do Composto	Nome e/ou estrutura	ESI

"A7"		568
	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1,68 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,89 (bs, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,29 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,46 (s, 2H), 8,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,80 (bs, 1H), 9,18 (s, 2H)	
"A8"		558
	¹ H-RMN (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1,57 (s, 2H), 1,68 (m, 6H), 2,50 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,28 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,52 (bs, 1H), 9,13 (s, 2H)	
"A9"		466

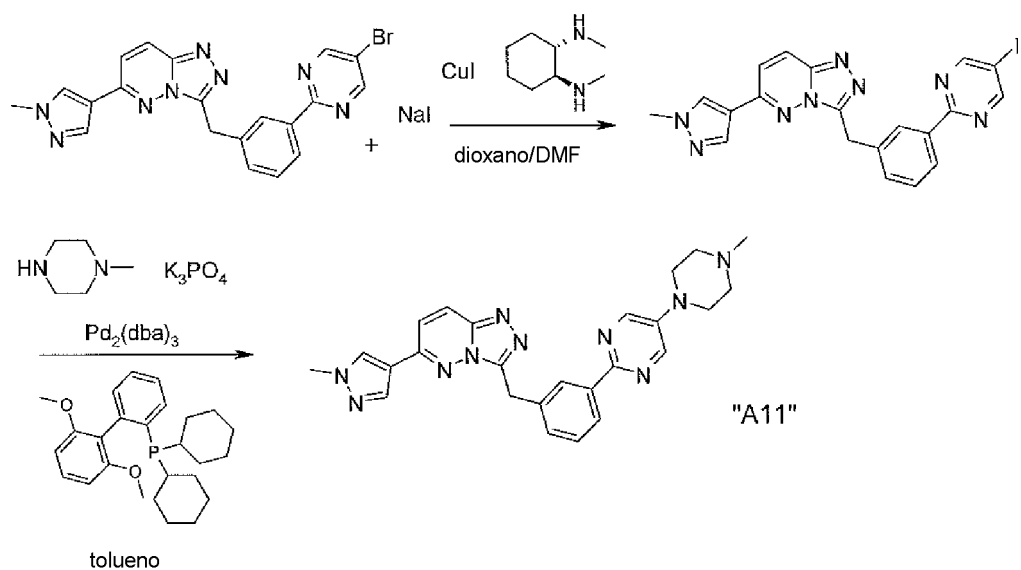
Exemplo 8

[00227] A preparação da 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[3-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A10") é realizada analogamente ao esquema a seguir



Exemplo 8a

[00228] A preparação do composto 3-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A11") é realizada analogamente ao esquema a seguir



[00229] Uma suspensão de 546 mg (1,22 mmol) de 3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina e 366 mg (2,44 mmols) de iodeto de sódio em 6 mL de DMF é aquecida até 80°C, sob nitrogênio. 26 mg (0,18 mmol) de trans-N,N'-dimetil-1,2-cicloexanodiamina, 18,6 mg (0,100 mmol) de iodeto de cobre(I) e 6 mL de dioxano são então adicionados, e a sus-

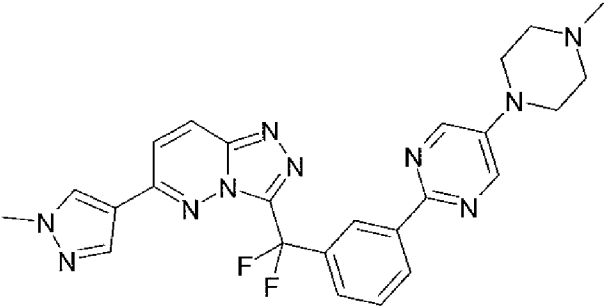
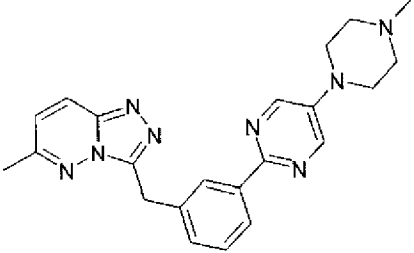
pensão resultante é agitada em uma temperatura de 95°C, sob nitrogênio, por 18 horas. A mistura de reação é dividida entre a água e o diclorometano. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado sobre uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 3-[3-(5-iodopirimidin-2-il)benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais marrons; ESI 495.

[00230] Uma suspensão de 288 mg (0,582 mmol) de 3-[3-(5-iodopirimidin-2-il)benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina em 1,5 mL de tolueno é aquecida para 110°C, sob nitrogênio, e esfriada até a temperatura ambiente. 178 mg (0,815 mmol) de fosfato de tripotássio, 97 µl (0,874 mmol) de 1-metilpiperazina, 19,7 mg (0,047 mmol) de 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila e 10,7 mmols (0,012 mmol) de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio são então adicionados, e a suspensão resultante é agitada a 110°C, sob nitrogênio, por 18 horas. A mistura de reação é esfriada até a temperatura ambiente, e o acetato de etila é adicionado. O precipitado resultante é filtrado com sucção, e o resíduo é cromatografado sobre uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 3-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais beges; ESI 467;

[00231] ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2,31 (s, 3H)₁ 2,58 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,39 (bs, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,58 (s, 2H).

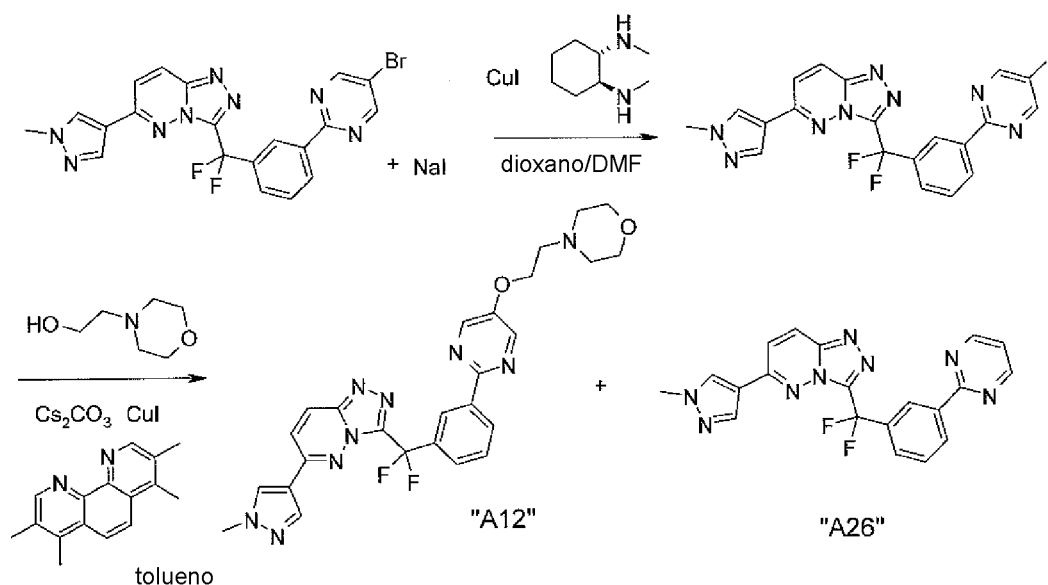
[00232] Os compostos a seguir são obtidos de modo análogo:

Nº do Composto	Nome e/ou estrutura	
"A10"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-[3-(5-morfolin-4-	

	ilpirimidin-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina	
"A16"		503
¹ H-RMN (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 2,30 (s, 3H), 2,56 (m, 4H), 3,36 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 7,67 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,69 (bs, 1H)		
"A17"		401

Exemplo 9

[00233] A preparação da 3-(difluor-3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)pirimidin-2-il]-fenil)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A12") e da 3-[difluor-(3-pirimidin-2-ilfenil)metil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A26") é realizada analogamente ao esquema a seguir



[00234] 20 mg (0,105 mmol) de iodeto de cobre(I) e 25 μ l (0,16 mmol) de trans-N,N'-dimetil-1,2-cicloexanodiamina são adicionados a uma suspensão, mantida sob argônio, de 700 mg (1,41 mmol) de 3-{[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]difluormetil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina e 449 mg (2,93 mmols) de iodeto de sódio em 3 mL de dioxano, e a mistura é agitada a 110°C por 18 horas. A mistura de reação é esfriada até a temperatura ambiente, a água é adicionada, e o precipitado resultante é filtrado com sucção. O resíduo é agitado com acetonitrila, filtrado com sucção, e o resíduo é seco em vácuo: 3-{diflúor-[3-(5-iodopirimidin-2-il)fenil]metil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais beges; ESI 531.

[00235] 207 μ l (1,68 mmol) de 2-morfolinoetanol são adicionados a uma suspensão, mantida sob argônio, de 593 mg (1,12 mmol) de 3-{diflúor-[3-(5-iodopirimidin-2-il)fenil]metil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina, 547 mg (1,68 mmol) de carbonato de cézio, 21,3 mg (0,11 mmol) de iodeto de cobre(I) e 53 mg (0,22 mmol) de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina em 4 mL de tolueno, e a mistura é agitada a 100°C por 18 horas. A mistura de reação é esfriada até a temperatura ambiente, a água e o diclorometano são adicionados, e a

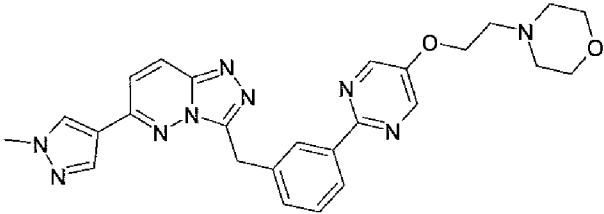
mistura é filtrada com sucção através de terra diatomácea. A fase orgânica é separada, lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado sobre uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente, dando dois produtos:

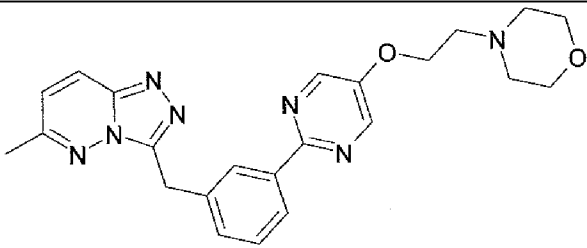
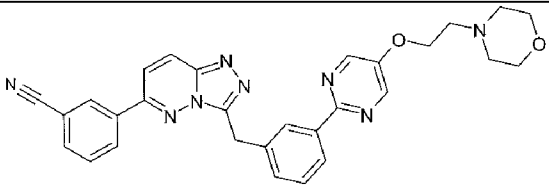
[00236] 3-(difluor-{3-[5-(2-morfolin-4-iletóxi)pirimidin-2-il]fenil}metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais incolores; ESI 534; ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 2,50 (m, 4H), 2,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,34 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,73 (bs, 1H) e

[00237] 3-[difluor-(3-pirimidin-2-ilfenil)metil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais incolores; ESI 406; ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 3,90 (s, 3H), 7,52 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,46 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,85 (bs, 1H), 8,96 (d, J = 4,7 Hz, 2H).

[00238] Literatura relevante: R. A. Altman e outros, J. Org. Chem. 73, pág. 284 (2008).

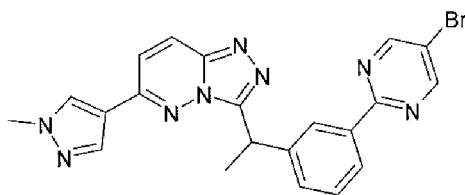
[00239] Os compostos a seguir são obtidos de modo análogo:

Nº do Composto	Nome e/ou estrutura	
"A13"		

"A14"		
"A15"		

Exemplo 10

[00240] O composto 3-{1-[3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]etil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A18")



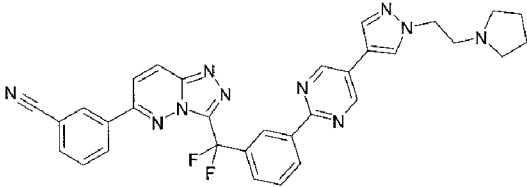
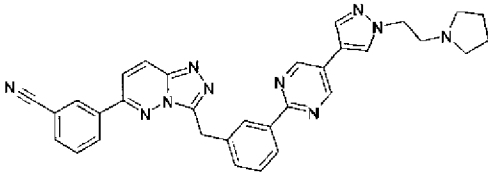
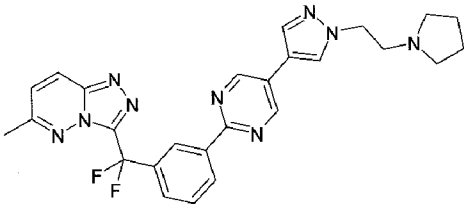
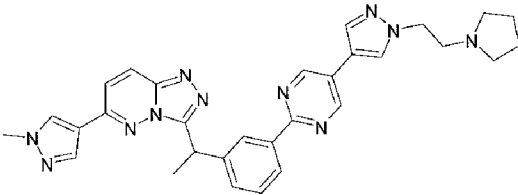
[00241] ESI 462,

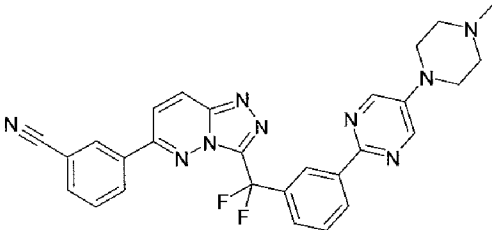
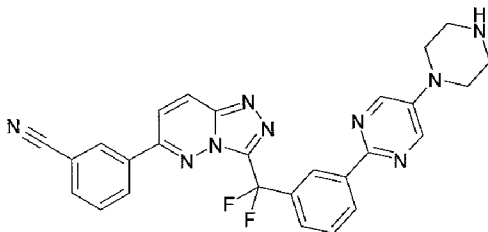
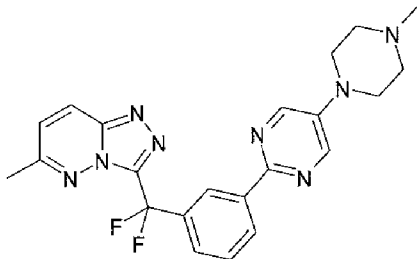
[00242] é obtido analogamente à preparação de "A4", começando a partir do 2-(3-bromofenil)propionato de metila.

Exemplo 11

[00243] Os compostos a seguir são obtidos analogamente à preparação de "A7":

Nº do Composto	Nome e/ou estrutura	ESI
"A19"	3-{3-[Difluór-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}fenil)metil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}benzonitrila	589

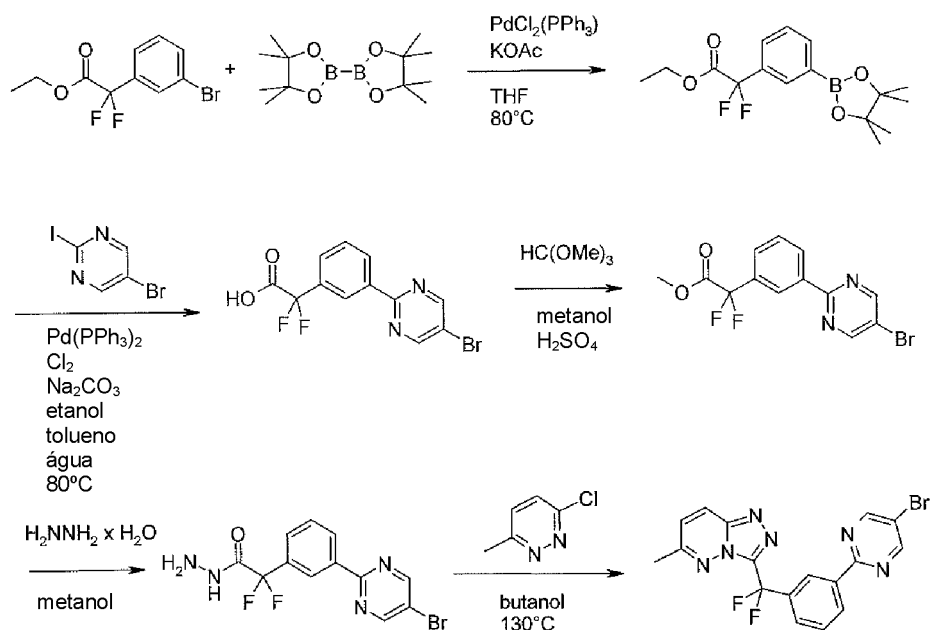
		
"A20"	3-[3-(3-{5-[1-(2-Pirrolidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]benzonitrila 	553
"A21"	Trifluoracetato de 3-[difluor-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}fenil)metil]-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina 	502
"A22"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-fenil)etil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina 	546
¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,69 (m, 4H), 1,90 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,54 (m, 4H), 2,91 (bs, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,96 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H), 9,13 (s, 2H)		

"A23"	3-[3-(Difluór-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]fenil}metil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]benzonitrila	524
		
"A24"	3-(3-{Difluór-[3-(5-piperazin-1-ilpirimidin-2-il)-fenil]metil}-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzonitrila	509/5 11
		
¹ H-RMN (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 2,65 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,07 Hz (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,66 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,70 (bs, 1H)		
"A25"	3-(Difluór-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]fenil}metil)-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina	437
		

Exemplo 12

[00244] A preparação da 3-([3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]difluormetil)-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A27") é reali-

zada analogamente ao esquema a seguir

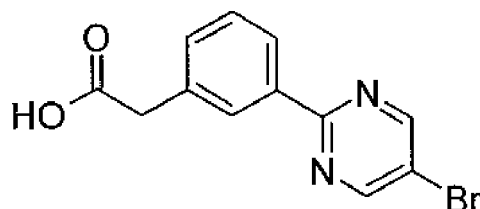


1. 29,4 g (300 mmols) de acetato de potássio são adicionados a uma solução, mantida sob nitrogênio, de 27,9 g (100 mmols) de (3-bromofenil)difluoracetato de etila (preparada de acordo com WO2007/014454) e 31,7 g (125 mmols) de bis(pinacolato)diboro em 200 mL de THF, e a mistura é aquecida para 80°C. 2,11 g (3,00 mmols) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são então adicionados, e a mistura é agitada a 90°C por 42 horas. A mistura de reação é esfriada para a temperatura ambiente, e a solução saturada de cloreto de sódio é adicionada. A fase orgânica é separada, seca sobre sulfato de sódio e evaporada: diflúor-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato de etila bruto (ESI 327) como óleo laranja amarronzado, que é empregado na reação subsequente, sem purificação adicional.

2. Uma solução de 21 g (198 mmols) de carbonato de sódio em 100 mL de água é adicionada a uma solução, mantida sob nitrogênio, de 54,7 g (aproximadamente 99 mmols) de diflúor-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato de etila em 100 mL de tolueno e 200 mL de etanol, e a mistura é aquecida para 80°C.

33,8 g (119 mmols) de 5-bromo-2-iodopirimidina e 1,39 g (1,98 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são então adicionados, e a mistura de reação é agitada a 80°C, sob nitrogênio, por 66 horas. A mistura de reação é evaporada e dividida entre o THF e a solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é evaporada, e o resíduo é agitado com o 2-propanol: ácido 3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]difluoracético como cristais beges; ESI 329/331.

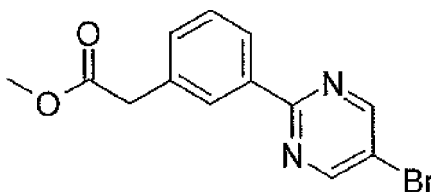
[00245] Uma preparação análoga começando a partir do [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetato de metila, o qual é preparado de acordo com J. Med. Chem. 50(6), 1101-115 (2007), dá:



[00246] ácido 3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]acético (ponto de fusão 211-213°C)

3. 15,2 mL de ortoformato de trimetila e 1,8 mL de ácido sulfúrico conc. são adicionados a uma suspensão de 15,2 g (46,2 mmols) de ácido 3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]difluoracético em 45 mL de metanol, e a mistura é agitada a 35°C por 24 horas. A água é adicionada à mistura de reação. O precipitado resultante é filtrado com sucção, lavado com água e seco em vácuo: [3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]difluoracetato de metila como cristais bege; ESI 343/345.

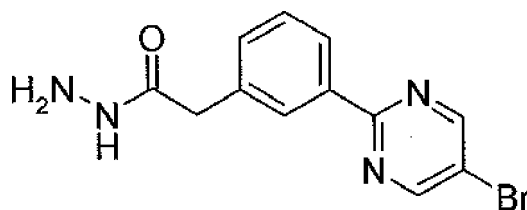
[00247] O que segue é preparado analogamente:



4. Uma suspensão de 12,1 g (35,2 mmols) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]difluoracetato de metila em 140 mL de metanol

é aquecida para 45°C, e 8,57 mL (176 mmols) de hidróxido de hidrazí-
nio são adicionados. Uma solução clara se forma inicialmente, então
novamente um precipitado. Após a mistura de reação ter sido agitada
a 45°C por 18 horas, a água é adicionada, o precipitado é filtrado com
sucção, lavado com água e seco em vácuo: [3-(5-bromopirimidin-2-
il)fenil]difluoracetoidrazida como cristais amarronzados; ESI 343, 345;
[00248] ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 4,58 (bs, 2H), 7,71 (t, J = 7,8
Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H),
9,13 (s, 2H), 10,4 (bs, 1H).

[00249] O que segue é preparado analogamente (temperatura da
reação 70°C):



[00250] [3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]acetoidrazida: ESI 307/309;
p.f. 229-231°C.

5. Uma solução de 900 mg (7,0 mmols) de 3-cloro-6-
metilpiridazina e 2,40 g (7,00 mmols) de [3-(5-bromopirimidin-2-
il)fenil]difluoracetoidrazida em 28 mL de 1-butanol é aquecida a 130°C
por 18 horas. A mistura de reação é esfriada até a temperatura ambi-
ente. O precipitado resultante é filtrado com sucção, lavado com 2-
propanol e seco em vácuo: 3-[[3-(5-bromopirimidin-2-
il)fenil]difluormetil]-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais
cinzas; ESI 417/419;

[00251] ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 2,64 (s, 3H), 7,51 (d, J = 9,6
Hz, 1H), 7,82, (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J =
9,3 Hz, 1H), 8,63, (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,76 (bs, 1H), 9,19 (s, 2H).

[00252] Os que seguem são também preparados por este método:

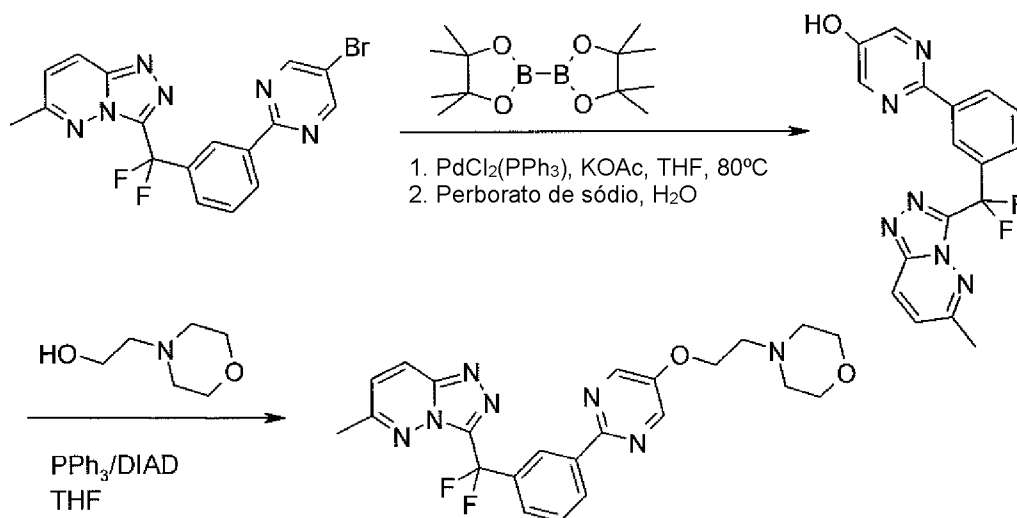
[00253] 3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-

1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A1") e

[00254] 3-{[3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]difluormetil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A3").

Exemplo 13

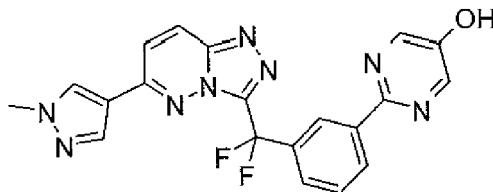
[00255] A preparação da 3-(difluor-{3-[5-(2-morfolin-4-iletóxi)pirimidin-2-il]-fenil}metil)-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A28") é realizada analogamente ao esquema a seguir



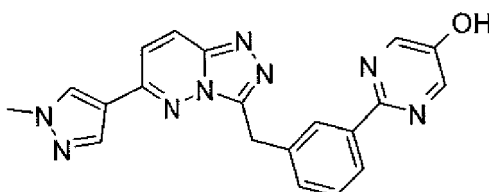
1. 827 mg (8,43 mmols) de acetato de potássio são adicionados a uma solução, mantida sob nitrogênio, de 1,17 g (2,81 mmols) de 3-{[3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]difluormetil}-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina e 892 mg (3,51 mmols) de bis(pinacolato)diboro em 6 mL de THF, e a mistura é aquecida para 80°C. 30 mg (0,056 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são então adicionados, e a mistura de reação é agitada a 80°C por 18 horas. A mistura de reação é esfriada até a temperatura ambiente, filtrada e enxaguada com um pouco de THF. 10 mL de água e 476 mg (3,09 mmols) de tetraidrato de perborato de sódio são adicionados ao filtrado, e a mistura é agitada na temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação é acidificada usando HCl a 1 N, e o THF é removido em vácuo. O precipitado resultante é filtrado com sucção, lavado com água e seco em vácuo: 2-{3-(difluor(6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-

b]piridazin-3-il)metil]fenil}pirimidin-5-ol como cristais marrons; ESI 355.

[00256] Os que seguem são preparados analogamente:



[00257] 2-(3-{difluor-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil}fenil)pirimidin-5-ol ("A29"); cristais incolores, ESI 421;



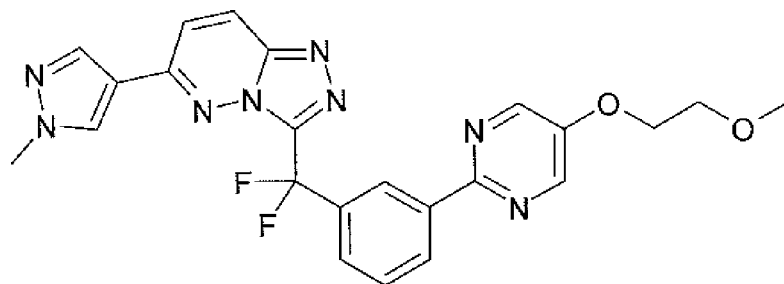
[00258] 2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-il-metil]fenil}pirimidin-5-ol ("A30"); cristais incolores, ESI 385.

2. 119 μ l (0,60 mmol) de azodicarboxilato de diisopropila são lentamente adicionados, gota a gota, com agitação, a uma suspensão de 177 mg (0,50 mmol) de 2-{3-(difluor(6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]fenil}pirimidin-5-ol, 80,4 μ l (0,65 mmol) de 2-morfolinoetanol e 157 mg (0,60 mmol) de trifenilfosfina em 1 mL de THF. A solução resultante é agitada na temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação é evaporada e cromatografada sobre uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 3-(difluor-{3-[5-(2-morfolin-4-iletóxi)pirimidin-2-il]fenil}metil)-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais incolores; ESI 468;

[00259] ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 2,51 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,75 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,33 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,69 (s, 2H).

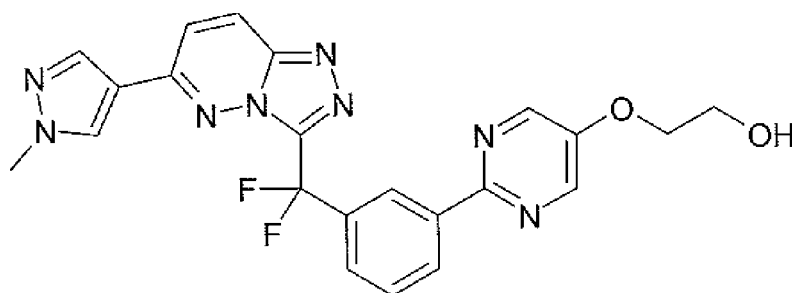
[00260] Os que seguem são preparados analogamente:

[00261] 3-(diflúor-{3-[5-(2-metoxietóxi)pirimidin-2-il]fenil}metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A31")



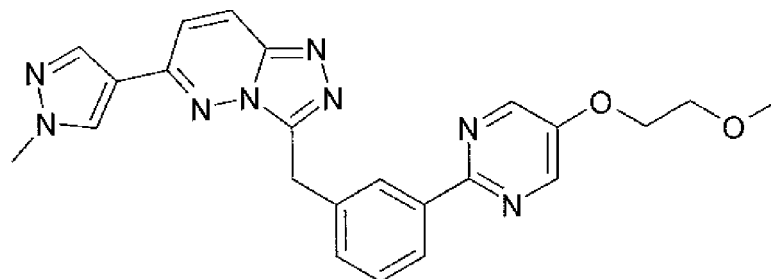
[00262] ESI 479;

[00263] 2-[2-(3-{diflúor-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil}fenil)pirimidin-5-ilóxi]etanol ("A32") (por meio do derivado de 2-acetoxietóxi e hidrólise do éster usando o hidróxido de sódio/metanol)



[00264] ESI 465;

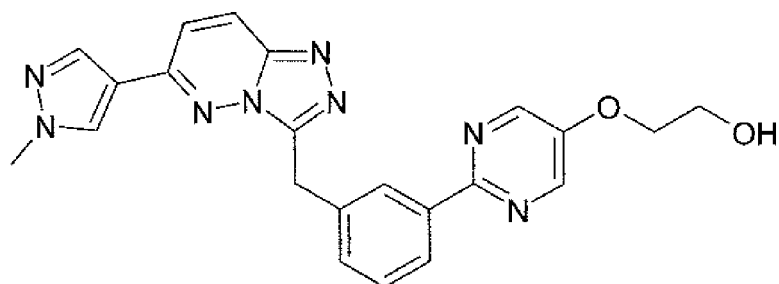
[00265] 3-{3-[5-(2-metoxietóxi)pirimidin-2-il]benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A33")



[00266] ESI 443;

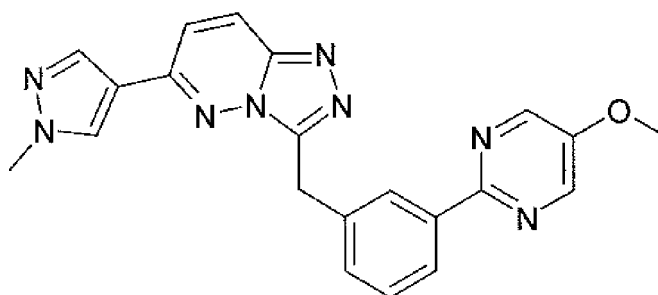
[00267] 2-(2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-fenil}pirimidin-5-ilóxi)-etanol ("A34") (por meio do derivado de 2-acetoxietóxi e hidrólise do éster usando o hidróxido de

sódio/metanol)



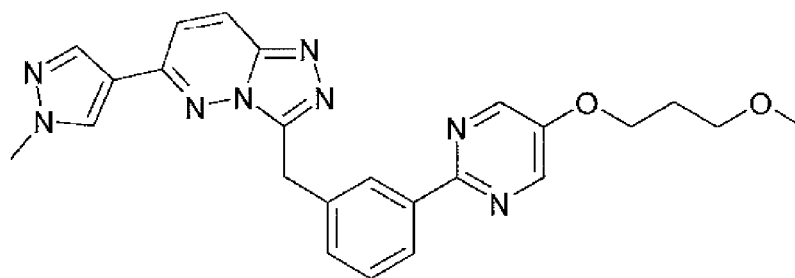
[00268] ESI 429;

[00269] 3-[3-(5-metoxipirimidin-2-il)benzil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A35")



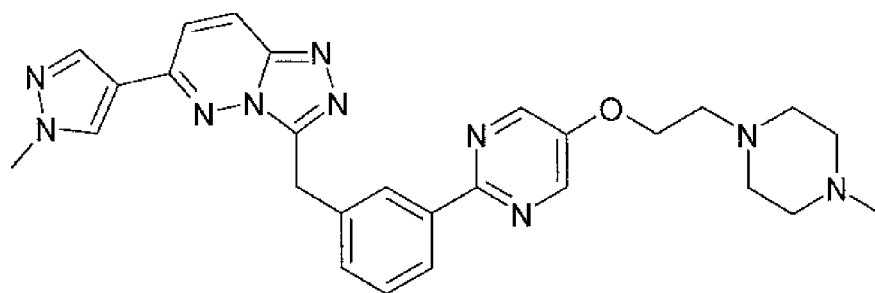
[00270] ESI 399;

[00271] 3-{3-[5-(3-metoxipropóxi)pirimidin-2-il]benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A36")

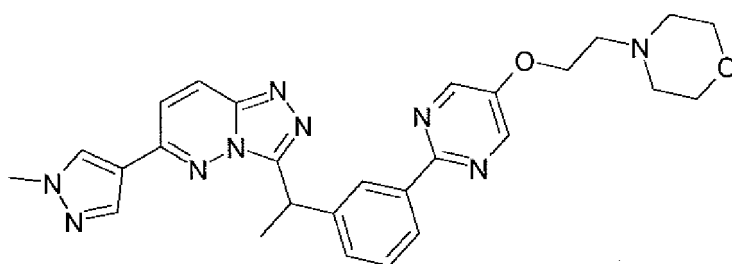


[00272] ESI 457;

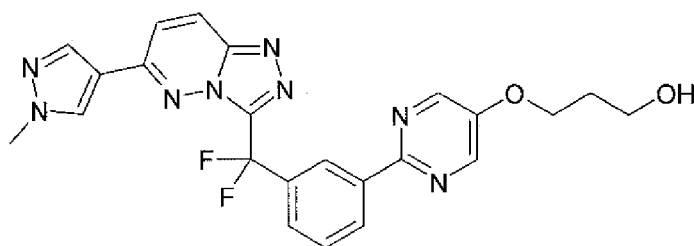
[00273] 3-(3-{5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etóxi]pirimidin-2-il}benzil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A37")



ESI 511;

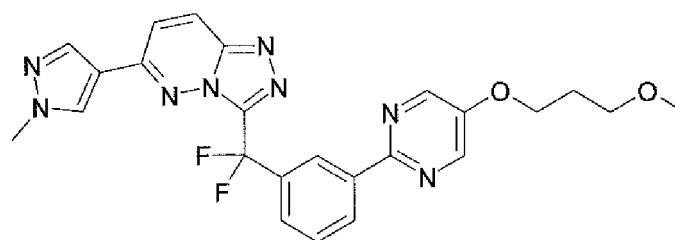


("A38");



("A39"),

(por meio do derivado de 3-acetoxipropóxi e hidrólise do éster usando o hidróxido de sódio/metanol)

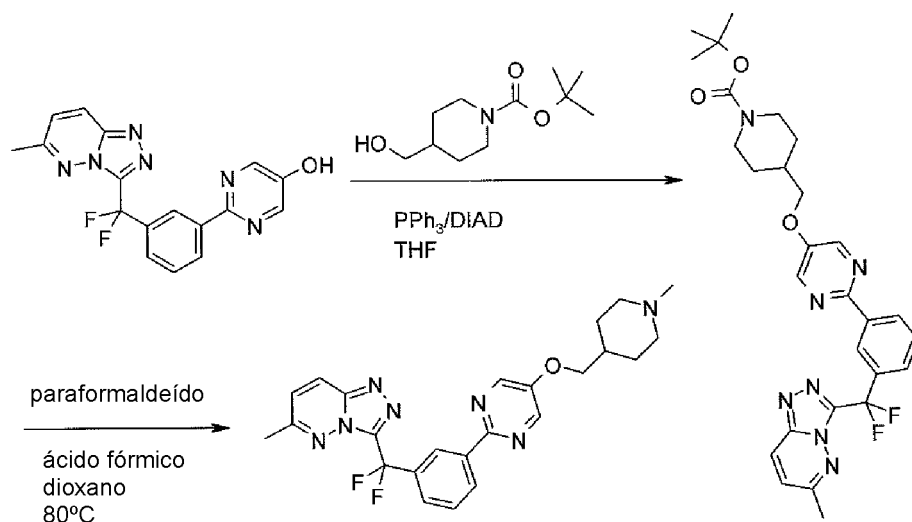


("A40").

Exemplo 14

[00274] A preparação de 3-(difluor-{3-[5-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)pirimidin-2-il]fenil}metil)-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

("A41") é realizada analogamente ao esquema a seguir



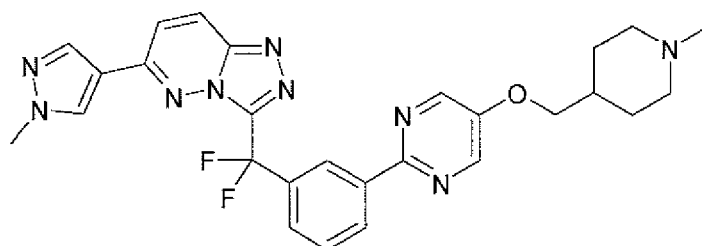
1. 109 μ l (0,55 mmol) de azodicarboxilato de diisopropila são lentamente adicionados, gota a gota, com agitação, a uma suspensão de 177 mg (0,50 mmol) de 2-{3-[difluor(6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]fenil}pirimidin-5-ol, 129 mg (0,60 mmol) de 4-hidroximetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila e 144 mg (0,55 mmol) de trifenilfosfina em 1 mL de THF, e a mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação é diluída com o 2-propanol e esfriada para 0°C. O precipitado resultante é filtrado com sucção, lavado com 2-propanol e seco em vácuo: 4-(2-{3-[difluor(6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]fenil}pirimidin-5-iloximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como cristais beges; ESI 552.

2. Uma solução de 20 mg de paraformaldeído em 1 mL de ácido fórmico é agitada a 80°C por 1 hora, esfriada até a temperatura ambiente e então adicionada, gota a gota, a uma suspensão, mantida a 80°C, de 195 mg (0,353 mmol) de 4-(2-{3-[difluor(6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]fenil}pirimidin-5-iloximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila em 1 mL de dioxano. A mistura de reação é agitada a 80°C por 18 horas. A mistura de reação é esfriada para a

temperatura ambiente, o THF, a solução saturada de cloreto de sódio e 1,7 mL de solução a 50% de hidróxido de sódio são adicionados. A fase orgânica é separada, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é purificado por HPLC preparativa: trifluoracetato de 3-(difluor-3-[5-(1-metilpiperidin-4-il-metóxi)pirimidin-2-il]fenil}metil)-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina como cristais incolores; ESI 466;

[00275] ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1,53 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 4,12 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,49 (bs, 1H).

[00276] O composto 3-(difluor-3-[5-(1-metilpiperidin-4-il-metóxi)pirimidin-2-il]-fenil}metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina ("A42")



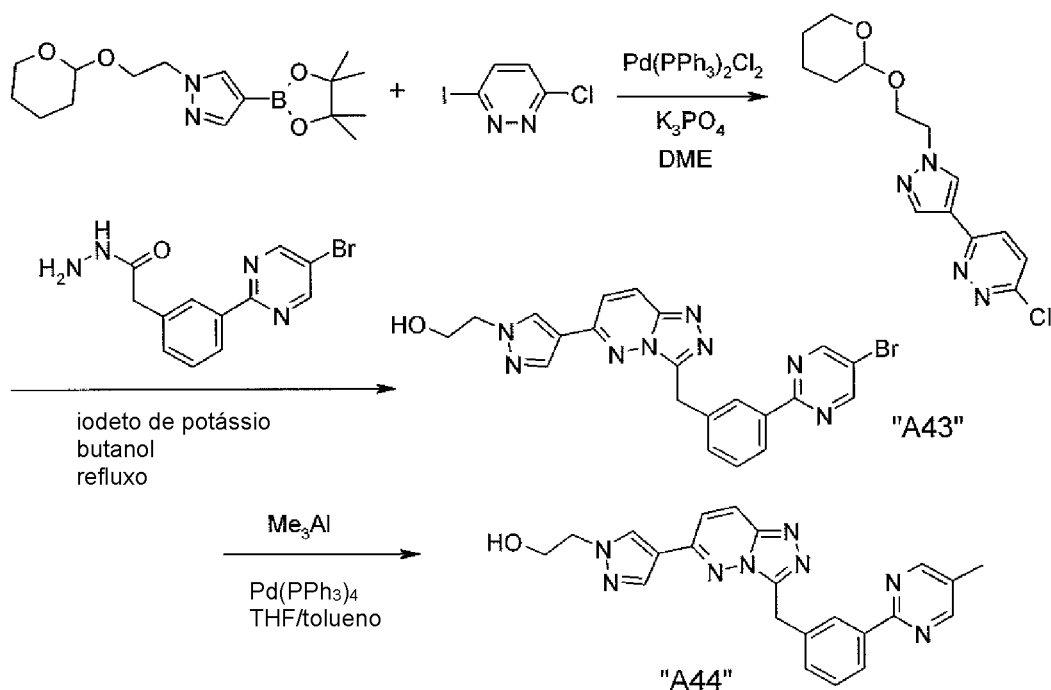
[00277] é obtido analogamente (purificação por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol); cristais incolores, ESI 532;

[00278] ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1,32 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,85 (t, J = 11Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,78 (d, J = 11 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,06 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,47 (m, 3H), 8,67 (s, 2H), 8,73 (s, 1H).

Exemplo 15

[00279] A preparação do 2-(4-{3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}pirazol-1-il)etanol ("A43") e do 2-(4-{3-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}pirazol-

1-il)etanol ("A44") é realizada analogamente ao esquema a seguir



1. 2,93 g (9,09 mmols) de 1-[2-(tetrahidropiran-2-ilóxi)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (preparado por reação do 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol e o 2-(2-bromoetóxi)tetrahidropirano com o carbonato de cério em acetonitrila) e 4,25 g (20,0 mmols) de tri-hidrato de fosfato de tripotássio são adicionados a uma solução de 2,40 g (10,0 mmols) de 3-cloro-6-iodopiridazina em 12 mL de 1,2-dimetoxietano. A suspensão resultante é aquecida para 80°C, sob nitrogênio e com agitação, e 210 mg (0,30 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são adicionados. A mistura de reação é agitada a 80°C por 18 horas. A mistura é deixada esfriar até a temperatura ambiente, e 60 mL de água e 30 mL de diclorometano são adicionados. A fase orgânica é separada, lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e evaporada: 3-cloro-6-{1-[2-(tetrahidropiran-2-ilóxi)etil]-1H-pirazol-4-il}piridazina como sólido marrom similar a uma cera; ESI 309.

2. Uma suspensão de 1,02 g (3,26 mmols) de 3-cloro-6-{1-[2-(tetrahidropiran-2-ilóxi)etil]-1H-pirazol-4-il}piridazina, 1,00 g de

[3-(5-bromo-pirimidin-2-il)fenil]acetoidrazida e 54 mg (0,33 mmol) de iodeto de potássio em 18 mL de 1-butanol é aquecida até o refluxo, durante o que se forma uma solução clara. A mistura de reação é mantida sob refluxo por 20 horas e então esfriada até a temperatura ambiente. O precipitado resultante é filtrado com sucção, lavado com acetona e seco em vácuo: 2-(4-{3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}pirazol-1-il)etanol como cristais amarelados; ESI 477/479; p.f. 237-239°C.

3. 630 µl (1,26 mmol) de uma solução a 2 M de trimetilalumínio em tolueno e 50 mg (0,04 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paládio são adicionados a uma solução de 300 mg (0,63 mmol) de 2-(4-{3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}pirazol-1-il)etanol em 6 mL de THF, e a mistura é aquecida na ebulição por 16 horas. A mistura de reação é esfriada até a temperatura ambiente, o metanol é adicionado, e a mistura é evaporada. O resíduo é cromatografado sobre uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 2-(4-{3-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}pirazol-1-il)etanol como cristais incolores; ESI 413; p.f. 204-206°C;

[00280] ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2,31 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 4,22 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,95 (bs, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,31 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,51 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,74 (s, 2H).

Dados farmacológicos

Inibição da Met quinase

Tabela 1

Nº do Composto	IC ₅₀ (enzima)	IC ₅₀ (célula)
"A1"	A	A
"A2"		A
"A3"	A	A
"A3a"	A	A
"A4"	A	B
"A5"	A	A
"A6"	A	B
"A7"	A	A
"A8"	A	A
"A9"	A	A
"A11"	A	A
"A12"	A	A
"A16"	A	A
"A17"	A	A
"A18"		
"A19"	A	A
"A20"	A	A
"A21"	A	A
"A22"	A	A
"A23"	A	A
"A24"	A	A
"A25"	A	A
"A26"	A	A
"A27"	A	A
"A28"		A

Nº do Composto	IC ₅₀ (enzima)	IC ₅₀ (célula)
"A29"		
"A30"		B
"A31"		A
"A32"		A
"A33"		B
"A34"		A
"A35"		A
"A36"		A
"A37"		A
"A41"	A	A
"A42"		A
"A43"	A	A
"A44"		A

IC₅₀: 1 nM - 0,1 µM = A

0,1 µM - 10 µM = B

> 10 µM = C

[00281] Os exemplos a seguir se referem aos medicamentos:

Exemplo A: frascos de injeção

[00282] Uma solução de 100 g de um ingrediente ativo da Fórmula I e 5 g de hidrogenofosfato de dissódio, em 3 l de água bidestilada, é ajustada para pH 6,5 usando o ácido clorídrico a 2N, filtrada estéril, transferida para frascos de injeção, liofilizada sob condições estéreis e vedada sob condições estéreis. Cada frasco de injeção contém 5 mg de ingrediente ativo.

Exemplo B: supositórios

[00283] Uma mistura de 20 g de um ingrediente ativo da Fórmula I com 100 g de lecitina de soja e 1400 g de manteiga de cacau é derretida, vertida em moldes e deixada esfriar. Cada supositório contém 20

mg de ingrediente ativo.

Exemplo C: solução

[00284] Uma solução é preparada a partir de 1 g de um ingrediente ativo da Fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 mL de água bidestilada. O pH é ajustado para 6,8, e a solução é constituída até 1 l e esterilizada por irradiação. Esta solução pode ser usada na forma de colírios.

Exemplo D: unguento

[00285] 500 mg de um ingrediente ativo da Fórmula I são misturados com 99,5 g de Vaselina, sob condições assépticas.

Exemplo E: comprimidos

[00286] Uma mistura de 1 kg de ingrediente ativo da Fórmula I, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio é prensada em um modo convencional para dar comprimidos, de uma forma tal que cada comprimido contenha 10 mg de ingrediente ativo.

Exemplo F: drágeas

[00287] Os comprimidos são prensados analogamente ao exemplo E e subsequentemente revestidos, em um modo convencional, com um revestimento de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e corante.

Exemplo G: cápsulas

[00288] 2 kg de ingrediente ativo da Fórmula I são introduzidos em cápsulas gelatinosas duras, em um modo convencional, de uma forma tal que cada cápsula contenha 20 mg do ingrediente ativo.

Exemplo H: ampolas

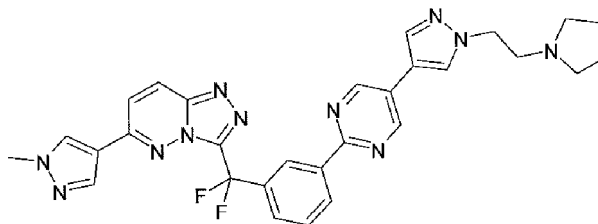
[00289] Uma solução de 1 kg de ingrediente ativo da Fórmula I em 60 l de água bidestilada é filtrada estéril, transferida para ampolas, liofilizada sob condições estéreis e vedada sob condições estéreis. Cada ampola contém 10 mg de ingrediente ativo.

REIVINDICAÇÃO

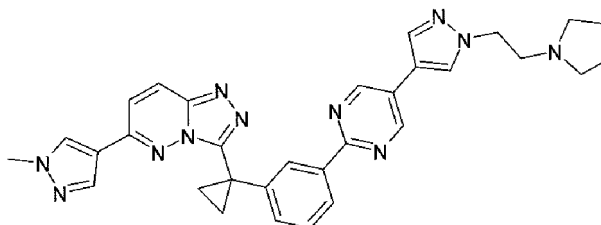
1. Compostos, caracterizados pelo fato de que são selecionados a partir do grupo:

"A2" 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

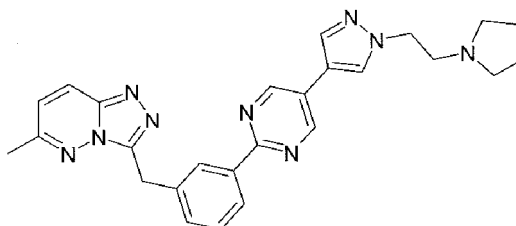
"A7"



"A8"

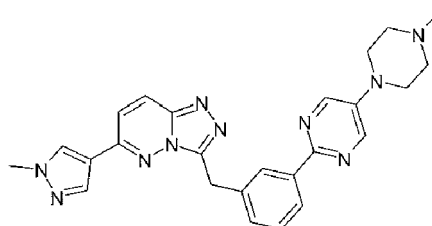


"A9"



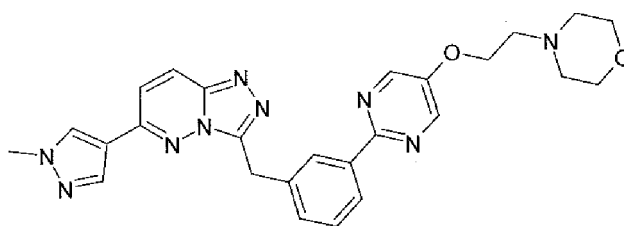
"A10" 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-[3-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)benzil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

"A11"

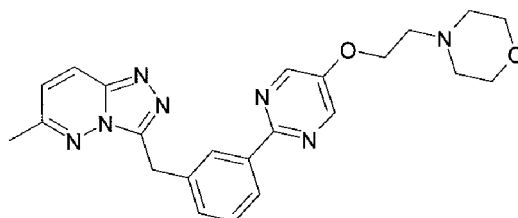


"A12" 3-(Difluor-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)pirimidin-2-il]-fenil}metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

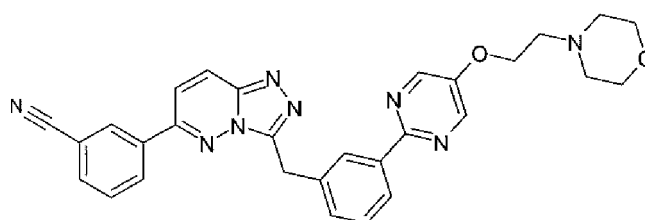
"A13"



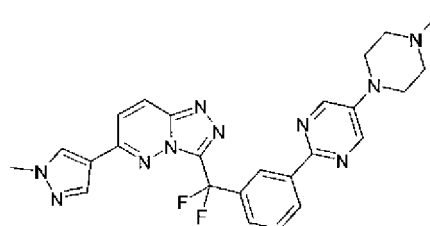
"A14"



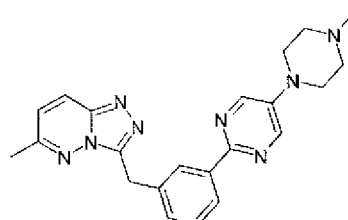
"A15"



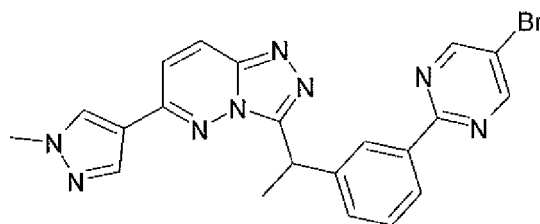
"A16"



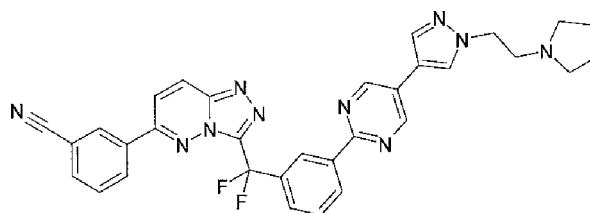
"A17"



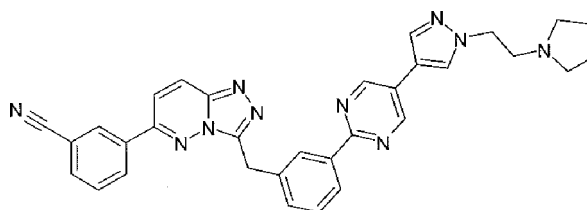
"A18"



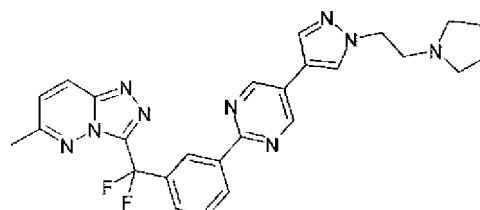
"A19" 3-{3-[Difluor-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}fenil)metil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}benzonitrila



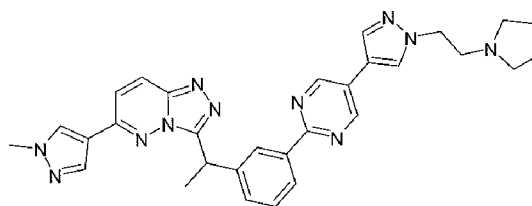
"A20" 3-[3-(3-{5-[1-(2-Pirrolidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]benzonitrila



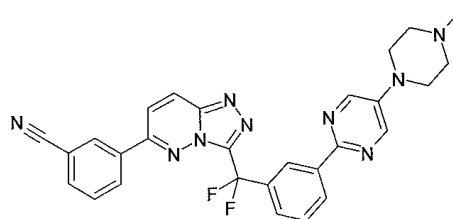
"A21" 3-[Difluór-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}fenil)metil]-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina



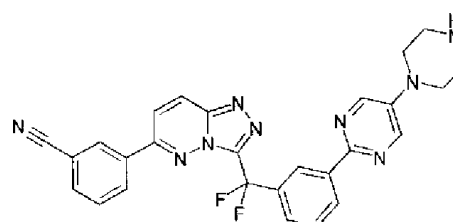
"A22" 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}fenil)etil]-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina



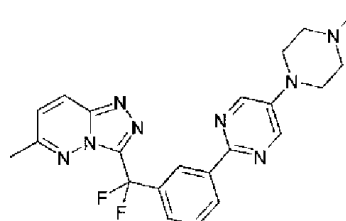
"A23" 3-[3-(Difluór-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]-fenil}metil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]benzonitrila



"A24" 3-(3-{Difluor-[3-(5-piperazin-1-ilpirimidin-2-il)fenil]-metil}-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzonitrila



"A25" 3-(Difluor-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]fenil]metil)-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina



"A28" 3-(Difluor-[3-[5-(2-morfolin-4-iletóxi)pirimidin-2-il]-fenil]metil)-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

"A31" 3-(Difluor-[3-[5-(2-metoxietóxi)pirimidin-2-il]fenil]-metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

"A32" 2-[2-(3-{Difluor-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil}fenil)pirimidin-5-ilóxi]etanol

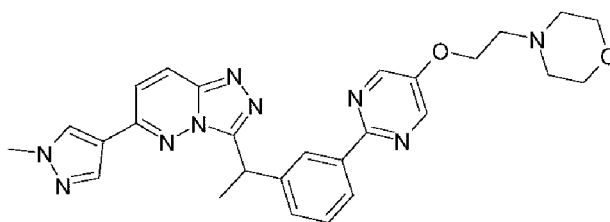
"A33" 3-{3-[5-(2-Metoxietóxi)pirimidin-2-il]benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

"A34" 2-(2-{3-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]fenil}pirimidin-5-ilóxi)etanol

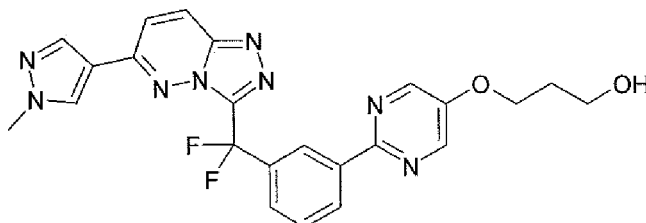
"A36" 3-{3-[5-(3-Metoxipropóxi)pirimidin-2-il]benzil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

"A37" 3-(3-{5-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)etóxi]pirimidin-2-il}benzil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

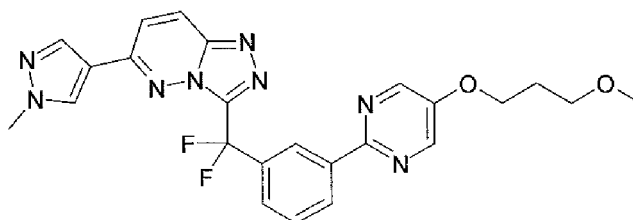
"A38"



"A39"



"A40"



"A41" 3-(Difluor-{3-[5-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)pirimidin-2-il]fenil}metil)-6-metil-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

"A42" 3-(Difluor-{3-[5-(1-metilpiperidin-4-ilmetóxi)pirimidin-2-il]-fenil}metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina

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