



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

(21) **PI0608513-0 A2**



\* B R P I 0 6 0 8 5 1 3 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 10/03/2006  
(43) Data da Publicação: 05/01/2010  
(RPI 2035)

(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/519 (2009.01)  
C07D 487/04 (2009.01)

(54) Título: **COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DA PROTEÍNA QUINASE**

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2005 US 60/662,330

(73) Titular(es): IRM LLC

(72) Inventor(es): Guobao Zhang, Nathanael S. Gray, Pingda Ren, Xia Wang

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006008719 de 10/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/101783 de 28/09/2006

(57) Resumo: COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DA PROTEÍNA QUINASE. A invenção proporciona uma nova classe de compostos, composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos e métodos para usar os referidos compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados com atividade anormal ou desregulada de quinase, particularmente doenças ou distúrbios que envol/em ativação anormal das quinases Abi, Bcr-Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDG-FR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$  SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e TrkB.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DA PROTEÍNA QUINASE**".  
REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício de prioridade para o Pedido de Patente Provisória Número 60/662.330, arquivado em 15 de março de 2005. A completa revelação deste pedido é incorporada aqui, a este pedido de patente, por meio de referência em sua totalidade e para todos os fins.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da invenção

10 A invenção proporciona uma nova classe de compostos, composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos e métodos para usar os referidos compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados com atividade anormal ou desregulada de quinase, particularmente doenças ou distúrbios que envolvem ativação anormal das quina-  
15 ses Abl, Bcr-Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e TrkB.

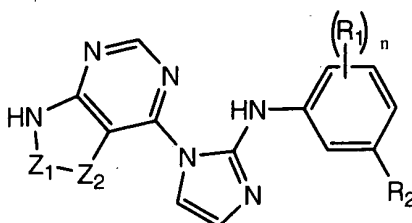
Antecedentes

20 As proteínas quinase representam uma grande família de proteínas, as quais têm um papel central na regulação de uma ampla variedade de processos celulares e mantendo controle sobre a função celular. Uma lista parcial e não limitante destas quinasas inclui: tirosina quinase receptora tal como quinase de receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas  
25 (PDGF-R), o receptor do fator de crescimento de nervos, trkB, Met, e o receptor do fator de crescimento de fibroblastos, FGFR3; tirosina quinase não receptora como Abl e a quinase de fusão BCR-Abl, Lck, Csk, Fes, Bmx e c-src; e serina/treonina quinase tais como c-RAF, sgk, MAP quinasas (por exemplo, MKK4, MKK6, etc.) and SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$  and SAPK3. Tem sido  
30 observada atividade aberrante de quinase em muitos estados de doença inclusive distúrbios proliferativos benignos e malignos bem como doenças resultantes de ativação inadequada dos sistemas imune e nervoso.

Os novos compostos desta invenção inibem a atividade de uma ou mais proteínas quinase e, portanto, espera-se que sejam úteis no tratamento de doenças associadas com quinase.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 Em um aspecto, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula I:



na qual:

n é selecionado entre 0, 1, 2, 3 e 4;

Z<sub>1</sub> é selecionado entre N, C(O) e CR<sub>3</sub>; em que R<sub>3</sub> é selecionado entre hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alquila halo-substituído, C<sub>1-4</sub> alcóxi halo-substituído, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>5-8</sub> heteroarila, C<sub>3-12</sub> cicloalquila, C<sub>3-8</sub> heterocicloalquila e NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; em que R<sub>5</sub> é selecionado de modo independente entre hidrogênio e C<sub>1-4</sub> alquila; e R<sub>6</sub> é selecionado entre hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila e C<sub>6-12</sub> arila; e em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R<sub>3</sub> é opcionalmente substituída com 1 a 3 radicais selecionados de modo independente entre hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alquila halo-substituído e C<sub>1-4</sub> alcóxi halo-substituído;

Z<sub>2</sub> é selecionado entre N e CR<sub>4</sub>; em que R<sub>4</sub> é selecionado entre hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alquila halo-substituído, C<sub>1-4</sub> alcóxi halo-substituído, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>5-8</sub> heteroarila, C<sub>3-12</sub> cicloalquila, C<sub>3-8</sub> heterocicloalquila e NR<sub>5</sub>R<sub>5</sub>; e em que a ligação entre Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub> é selecionada entre uma ligação única e uma ligação dupla; R<sub>5</sub> é selecionado de modo independente entre hidrogênio e C<sub>1-4</sub> alquila; e em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R<sub>4</sub> é opcionalmente substituída com 1 a 3 radicais selecionados de modo independente entre hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alquila halo-substituído e C<sub>1-4</sub> alcóxi halo-substituído;

R<sub>1</sub> é selecionado entre halo, C<sub>1-4</sub> alquila e C<sub>1-4</sub> alcóxi;

$R_2$  é selecionado entre  $NR_5C(O)NR_5R_6$ ,  $NR_5C(O)R_6$ ,  $C(O)NR_5R_6$ ,  $NR_5S(O)_{0-2}R_6$ ,  $S(O)_{0-2}NR_5R_6$  e  $NR_5R_6$ ; em que  $R_5$  é selecionado de modo independente entre hidrogênio e  $C_{1-4}$  alquila; e  $R_6$  é selecionado entre hidrogênio,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{6-12}$  arila,  $C_{5-8}$  heteroarila,  $C_{3-12}$  cicloalquila e  $C_{3-8}$  heterocicloalquila; em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila de  $R_6$  é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais selecionados de modo independente entre halo, ciano, nitro,  $C_{1-4}$  alquila halo-substituído,  $C_{1-4}$  alcóxi halo-substituído,  $C_{5-12}$  heteroarila- $C_{0-4}$  alquila e  $C_{3-12}$  heterocicloalquila- $C_{0-4}$  alquila; em que qualquer heteroarila ou heterocicloalquila substituintes de  $R_6$  pode ser opcionalmente substituída por um radical selecionado de modo independente entre  $C_{1-4}$  alquila e  $C_{3-12}$  heterocicloalquila; e os derivados N-óxido, derivados de pró-fármacos, derivados protegidos, isômeros individuais e mistura de isômeros dos mesmos; e os sais e solvatos (por exemplo, hidratos) farmacologicamente aceitáveis de semelhantes compostos.

Em um segundo aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica a qual contém um composto de Fórmula I ou um derivado N-óxido, isômeros individuais e mistura de isômeros dos mesmos; ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável, em mistura com um ou mais excipientes adequados.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção proporciona um método para tratar uma doença em um animal na qual a inibição atividade de quinase, particularmente a atividade de Abl, Bcr-Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e/ou TrkB, pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia e/ou sintomatologia das doenças, cujo método compreende administrar ao animal uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um derivado N-óxido, isômeros individuais e mistura de isômeros dos mesmos, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

Em um quarto aspecto, a presente invenção proporciona o uso

de um composto de Fórmula I na fabricação de um medicamento para tratar uma doença em um animal na qual a atividade de quinase, particularmente a atividade de Abl, Bcr-Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e/ou TrkB, contribui para a patologia e/ou sintomatologia da doença.

Em um quinto aspecto, a presente invenção proporciona um processo para preparar compostos de Fórmula I e os derivados N-óxido, derivados de pró-fármacos, derivados protegidos, isômeros individuais e mistura de isômeros dos mesmos, e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

## DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

### Definições

"Alquila" como um grupo e como um elemento estrutural de outros grupos, por exemplo alquila e alcóxi halo-substituídos, pode ser ou de cadeia reta ou ramificada. C<sub>1-4</sub>-alcóxi inclui metóxi, etóxi, e semelhantes. Alquila halo-substituído inclui trifluorometila, pentafluoroetil, e semelhantes.

"Arila" significa uma montagem de anel aromático monocíclico ou bicíclico fundido contendo seis a dez átomos de carbono. Por exemplo, arila pode ser fenila ou naftil, preferencialmente fenila. "Arieno" significa um radical divalente derivado de um grupo arila.

"Heteroarila" é conforme definido para arila acima onde um ou mais dos membros do anel de carbono é substituído por um heteroátomo. Por exemplo C<sub>5-10</sub> heteroarila inclui piridila, indolila, indazolila, quinoxalinila, quinolinila, benzofuranila, benzopiranila, benzotiofuranila, benzo[1,3]dioxol, imidazolila, benzo-imidazolila, pirimidinila, furanila, oxazolila, isoxazolila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, tienila, etc.

"Cicloalquila" significa uma montagem de anel saturado ou parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fundido ou policíclico em ponte contendo o número de átomos do anel indicados. Por exemplo, C<sub>3-10</sub> cicloalquila inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, e etc.

"Heterocicloalquila" significa cicloalquila, conforme definido neste pedido, contanto que um ou mais dos carbonos do anel indicados, sejam substituídos por uma porção selecionada entre -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O) - ou -S(O)<sub>2</sub>-, em que R é hidrogênio, C<sub>1-4</sub>alquil ou um grupo protetor de nitrogênio. Por exemplo, C<sub>3-8</sub> heterocicloalquila conforme usado neste pedido para descrever compostos da invenção inclui morfolino, pirrolidinila, pirrolidinila-2-ona, piperazinil, piperidinil, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-il, e etc.

"Halogeno" (ou halo) preferencialmente representa cloro ou flúor, mas também pode ser bromo ou iodo.

"Formas mutantes de BCR-Abl" significa alterações de aminoácido único ou múltiplos da seqüência selvagem. Foram reportadas mais de 22 mutações até o momento com a mais comum sendo G250E, E255V, T315I, F317L e M351T. A menos que determinado de outro modo, Bcr-Abl se refere a formas selvagens e mutantes da enzima.

"Tratar", "tratando" e "tratamento" se referem a um método para aliviar ou mitigar uma doença e/ou seus sintomas resultantes.

#### Descrição das Modalidades Preferenciais

A proteína de fusão BCR-Abl é um resultado de uma translocação recíproca que funde o proto-oncogene Abl com o gene Bcr. BCR-Abl é então capaz de transformar células B através do aumento da atividade mitogênica. Este aumento resulta em uma redução da sensibilidade à apoptose, bem como alterando a adesão e retorno (*homing*) de células progenitoras CML. A presente invenção proporciona compostos, composições e métodos para o tratamento de doença relacionada com quinases, particularmente doenças relacionadas com quinases Abl, Bcr-Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e TrkB. Por exemplo, leucemia e outros distúrbios da proliferação relacionados com BCR-Abl podem ser tratados através da inibição de formas selvagens e mutantes de Bcr-Abl.

Em uma modalidade, com referência aos compostos de Fórmula

I:

n é selecionado entre 1, 2, 3 e 4;

Z<sub>1</sub> é selecionado entre N, C(O) e CH;

Z<sub>2</sub> é selecionado entre N e CR<sub>4</sub>; em que R<sub>4</sub> é selecionado

entre hidrogênio e halo; e em que a ligação entre Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub> é selecionada entre uma ligação única e uma ligação dupla;

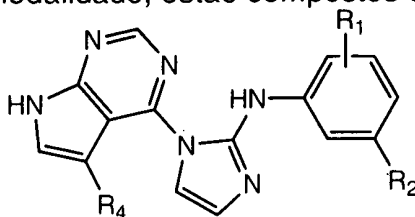
R<sub>1</sub> é selecionado entre C<sub>1-4</sub> alquila e C<sub>1-4</sub> alcóxi; e

R<sub>2</sub> é selecionado entre NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>6</sub>, C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> e NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

em que R<sub>5</sub> é selecionado de modo independente entre hidrogênio e C<sub>1-4</sub> alquila; e R<sub>6</sub> é selecionado entre hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila e C<sub>6-12</sub> arila; em que qualquer arila de R<sub>6</sub> é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais selecionados de modo independente entre C<sub>1-4</sub> alquila halo-substituído, C<sub>5-12</sub> heteroarila-C<sub>0-4</sub> alquila e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquila-C<sub>0-4</sub> alquila; em que quaisquer substituintes heteroarila ou heterocicloalquila de R<sub>6</sub> podem ser opcionalmente substituídos por um radical selecionado de modo independente entre C<sub>1-4</sub> alquila e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquila.

Em outra modalidade, alguns compostos preferenciais são selecionados entre: N-{3-[1-(3-Bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenila}-3-trifluorometil-benzamida; 4-Metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenila]-3-[1-(9H-purin-6-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; 4-Metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenila]-3-[1(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; N-{4-Metil-3-[1-(6-oxo-6,7-diidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-3-trifluorometil-benzamida; N-{4-Metil-3-[1-(9H-purin-6-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-3-trifluorometil-benzamida; e N-{4-Metil-3-[1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-3-trifluorometil-benzamida.

Em outra modalidade, estão compostos de Fórmula Ia:



na qual:

$R_1$  é selecionado entre metila e metóxi;

$R_2$  é selecionado entre  $NHC(O)R_6$ ,  $C(O)NHR_6$  e  $NHR_6$ ; em que  $R_6$  é selecionado entre hidrogênio, metila e fenila; em que qualquer fenila de  $R_6$  é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais selecionados de modo independente entre trifluorometila, imidazolila, piperidinil, piperazinil e piperazinil-metila; em que quaisquer substituintes heteroarila ou heterocicloalquila de  $R_6$  podem ser opcionalmente substituídos por um radical selecionado de modo independente entre metila, etila e pirrolidinila.

Compostos preferenciais são selecionados entre: 4-Metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenila]-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila]-5-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila]-3-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Etila-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila]-5-trifluorometil-benzamida; N-[4-Metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila]-3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-Metóxi-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenila]-5-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-[4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila]-5-trifluorometil-benzamida; 4-Metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenila]-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; N-[4-(4-Etila-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenila]-3-metóxi-5-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; N-[4-(4-Etila-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenila]-4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; 3-(4-Etila-piperazin-1-il)-N-[4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila]-5-trifluorometil-benzamida; 3-[1-(5-Fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenila)-benzamida; N-[4-Metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila]-3-trifluorometil-benzamida; 4-Metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenila]-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilami-

no]-benzamida; N-{3-[1-(5-Chloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenila}-3-trifluorometil-benzamida; N-{4-Metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-benzamida; N-{4-Metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-acetamida;  
 5 4-Metil-N3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-benzeno-1,3-diamina; e 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-5-trifluorometil-benzamida.

Compostos preferenciais adicionais da invenção são detalhados nos Exemplos e na Tabela I, abaixo.

#### 10 Farmacologia e Utilidade

Os compostos da invenção modulam a atividade de quinase e, deste modo, são úteis para tratar doenças ou distúrbios nos quais quinase, contribuem para a patologia e/ou sintomatologia da doença. Exemplos de quinase que são inibidos pelos compostos e composições descritos aqui,  
 15 neste pedido de patente, e contra os quais os métodos descritos aqui, são úteis incluem, mas não estão limitados a, Abl, Bcr-Abl (formas selvagens e mutantes), BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e TrkB.

20 A tirosina quinase Abelson (isto é, Abl, c-Abl) está envolvida na regulação do ciclo celular, na resposta celular ao estresse genotóxico, e na transmissão de informações sobre o ambiente celular através da sinalização de integrina. De modo global, parece que a proteína Abl serve um papel complexo como um módulo celular que integra sinais de várias fontes extra-  
 25 celulares e intracelulares e que influencia decisões a respeito do ciclo celular e apoptose. A tirosina quinase Abelson inclui subtipos derivados tais como a fusão quimérica (oncoproteína) BCR-Abl com atividade desregulada de tirosina quinase ou a v-Abl. BCR-Abl é crucial na patogênese de 95% das leucemias mielogênicas crônicas (CML) e 10% das leucemias linfocíticas agudas.  
 30 STI-571 (Gleevec) é um inibidor da tirosina quinase BCR-Abl oncogênica e é usada para o tratamento de leucemia mielóide crônica (CML). No entanto, alguns pacientes no estágio de crise de blastos de CML são resisten-

tes a STI-571 devido a mutações na quinase BCR-Abl. Foram reportadas mais de 22 mutações até o momento com a mais comum sendo G250E, E255V, T315I, F317L e M351T.

Os compostos da presente invenção inibem quinase abl, especialmente quinase v-abl. Os compostos da presente invenção também inibem quinase selvagem BCR-Abl e mutações de BCR-Abl quinase e portanto são adequados para o tratamento de doenças tumorais e cânceres Bcr-abl-positivos, tais como leucemias (especialmente leucemia mielóide crônica e leucemia linfoblástica aguda, onde são encontrados especialmente mecanismos de ação apoptóticos), e também apresentam efeitos sobre o subgrupo de células-tronco leucêmicas bem como potencial para a purificação destas células *in vitro* depois da remoção das células referidas (por exemplo, remoção da medula óssea) e reimplantação das células uma vez que tenham sido clareadas de células cancerígenas (por exemplo, reimplantação de células da medula óssea purificadas).

O caminho de sinalização Ras-Raf-MEK-ERK media a reação celular a sinais de crescimento. Ras é mutado para uma forma oncogênica em ~15% dos cânceres humanos. A família Raf pertence à proteína quinase serina/treonina e inclui três membros, A-Raf, B-Raf e c-Raf (ou Raf-1). O foco sobre Raf sendo um alvo de fármaco é centrado sobre a relação de Raf como um efetor a jusante de Ras. No entanto, dados recentes sugerem que B-Raf pode ter um papel proeminente na formação de alguns tumores sem necessidade de um alelo Ras ativado (Nature 417, 949 - 954 (01 Jul 2002)). Em particular, foram detectadas mutações B-Raf em uma grande percentagem de melanomas malignos.

Os tratamentos médicos existentes para melanoma são limitados em sua eficácia, especialmente para melanomas em estágio final. Os compostos da presente invenção também inibem processos celulares envolvendo b-Raf quinase, proporcionando uma nova oportunidade terapêutica para tratamento de cânceres humanos, especialmente para melanoma.

Os compostos da presente invenção também inibem processos celulares envolvendo c-Raf quinase. c-Raf é ativada pelo oncogene ras, o

que é mutado em um amplo número de cânceres humanos. Portanto, a inibição da atividade de quinase de c-Raf pode proporcionar um modo para prevenir o crescimento tumoral mediado por ras [Campbell, S. L., *Oncogene*, 17, 1395 (1998)].

5 PDGF (Fator de Crescimento derivado de Plaquetas) é um fator de crescimento que ocorre muito comumente, o qual tem um papel importante tanto no crescimento normal e também na proliferação de células patológicas, tal como é visto em carcinogênese em doenças das células musculares lisas dos vasos sanguíneos, por exemplo, em aterosclerose e trombose.

10 Os compostos da invenção podem inibir a atividade de receptores de PDGF (PDGFR) e, portanto, são adequados para o tratamento de doenças tumorais, tais como gliomas, sarcomas, tumores de próstata, e tumores do cólon, de mama, e dos ovários.

Os compostos da presente invenção podem ser usados não

15 somente como uma substância de inibição tumoral, por exemplo, em câncer pulmonar de células pequenas, mas também como um agente para tratar distúrbios proliferativos não malignos, tais como aterosclerose, trombose, psoríase, escleroderma e fibrose, bem como para a proteção de células-tronco, por exemplo, para combater o efeito hemotóxico de agentes quimio-

20 terápicos, tais como 5-fluoruracil, e na asma. Os compostos da invenção podem ser usados especialmente para o tratamento de doenças, as quais respondem a uma inibição da quinase receptora de PDGF.

Os compostos da presente invenção apresentam efeitos úteis no tratamento de distúrbios que surgem em consequência de transplante, por

25 exemplo, transplante alogênico, especialmente rejeição de tecido, tal como especialmente bronquiolite obliterativa (OB), isto é, uma rejeição crônica de transplantes pulmonares alogênicos. Em contraste com pacientes sem bronquiolite obliterativa, os pacientes com bronquiolite obliterativa frequentemente apresentam uma concentração de PDGF elevada em fluidos de lavagem

30 broncoalveolar.

Os compostos da presente invenção também são eficazes em doenças associadas com migração de células musculares lisas vasculares e

proliferação (onde PDGF e PDGF-R freqüentemente também desempenham um papel), tais como restenose e aterosclerose. Estes efeitos e as consequências dos mesmos para a proliferação ou migração de células musculares lisas vasculares *in vitro* e *in vivo* podem ser demonstradas por administração dos compostos da presente invenção, e também investigando seu efeito sobre o espessamento da íntima vascular depois de lesão mecânica *in vivo*.

A família trk de receptores de neurotrofina (trkA, trkB, trkC) promove a sobrevivência, o crescimento e a diferenciação dos tecidos neuronais e não neuronais. A proteína TrkB é expressada em células do tipo neuroendócrino no intestino delgado e no cólon, nas células alfa do pâncreas, nos monócitos e macrófagos dos linfonodos e do baço, e nas camadas granulares da epiderme (Shibayama e Koizumi, 1996). A expressão da proteína TrkB tem sido associada com uma progressão desfavorável de tumores de Wilms e de neuroblastomas. Além disso, TrkB é expressado em células cancerosas da próstata mas não em células normais. O caminho de sinalização a jusante dos receptores trk envolve a cascata de ativação de MAPK através dos genes Shc, Ras ativados, ERK-1 e ERK-2, e o caminho de transdução PLC-gamal (Sugimoto et al., 2001).

A quinase, c-Src transmite sinais oncogênicos de muitos receptores. Por exemplo, a super-expressão de EGFR ou HER2/neu em tumores leva à ativação constitutiva de c-src, a qual é característica para a célula maligna mas está ausente da célula normal. Por outro lado, camundongos deficientes na expressão de c-src apresentam um fenótipo osteopetrótico, indicando uma participação chave de c-src na função dos osteoclastos e um possível envolvimento em distúrbios relacionados.

A quinase da família Tec, Bmx, uma proteína-tirosina quinase não receptora, controla a proliferação de células de câncer epitelial mamário.

Foi demonstrado que receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 exerce um efeito regulador negativo sobre o crescimento ósseo e uma inibição da proliferação de condrócitos. Displasia tanatofórica é causada por diferentes mutações no receptor do fator de crescimento de fibroblas-

tos 3, e uma mutação, TDII FGFR3, tem uma atividade de tirosina quinase constitutiva a qual ativa o fator de transcrição Stat1, levando a expressão de um inibidor do ciclo celular, parada do crescimento e desenvolvimento ósseo anormal (Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292). FGFR3 também é frequentemente expressado em múltiplos cânceres do tipo de mieloma. Inibidores da atividade de FGFR3 são úteis no tratamento de doenças inflamatórias ou auto-imunes mediadas por células-T incluindo mas não limitadas à artrite reumatóide (RA), artrite por colágeno II, esclerose múltipla (MS), lúpus eritematoso sistêmico (SLE), psoríase, diabetes de início juvenil, doença de Sjogren, doença da tireóide, sarcoidose, uveíte auto-imune, doença intestinal inflamatória (colite de Crohn e ulcerativa), doença celíaca e miastenia gravis.

A atividade de quinase regulada pelo soro e glucocorticóide (SGK), está correlacionada a atividades perturbadas de canais iônicos, em particular, os canais de sódio e/ou potássio e os compostos da invenção podem ser úteis para tratar hipertensão.

Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 e P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834, mostraram uma inibição da vascularização e do crescimento tumoral e também uma redução em metástases pulmonares durante infecções adenovirais ou durante injeções do domínio extracelular de Tie-2 (Tek) em modelos de xenoenxerto de melanoma e de tumor de mama. Inibidores de Tie2 podem ser usados em situações onde ocorre neovascularização inadequadamente (isto é, em retinopatia diabética, inflamação crônica, psoríase, sarcoma de Kaposi, neovascularização crônica devido à degeneração macular, artrite reumatóide, haemangioma infantil e cânceres).

Lck tem uma função na sinalização de células T. Camundongos que carecem do gene Lck têm uma fraca capacidade para desenvolver tímócitos. A função de Lck como um ativador positivo da sinalização de células T sugere que inibidores de Lck podem ser úteis para tratar doença auto-imune tal como artrite reumatóide.

JNKs, junto com outras MAPKs, têm sido implicadas em ter um papel na mediação da reação celular ao câncer, agregação plaquetária induzida por trombina, distúrbios de imunodeficiência, doenças auto-imunes,

morte celular, alergias, osteoporose e doença cardíaca. Os alvos terapêuticos relacionados com ativação do caminho de JNK incluem leucemia mielogênica crônica (CML), artrite reumatóide, asma, osteoartrite, isquemia, câncer e doenças neurodegenerativas. Um resultado da importância da ativação de JNK associada com doença hepática ou episódios de isquemia hepática, os compostos da invenção também podem ser úteis para tratar vários distúrbios hepáticos. Também tem sido reportado um papel para JNK em doença cardiovascular tal como enfarte do miocárdio ou falência cardíaca congestiva uma vez que foi demonstrado que JNK media reações hipertróficas a várias formas de stress cardíaco. Foi demonstrado que a cascata de JNK também tem um papel na ativação de células T, inclusive ativação do promotor IL-2. Deste modo, inibidores de JNK podem ter valor terapêutico na alteração de reações imunes patológicas. Também foi estabelecido um papel para a ativação de JNK em vários cânceres, sugerindo o uso potencial de inibidores de JNK no câncer. Por exemplo, JNK constitutivamente ativado está associado com tumorigênese mediada por HTLV-1 [Oncogene 13:135-42 (1996)]. JNK pode ter um papel no sarcoma de Kaposi (KS). Outros efeitos proliferativos de outras citocinas implicadas na proliferação do sarcoma de Kaposi, tais como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), IL-6 e TNF $\alpha$ , também podem ser mediados por JNK. Além disso, a regulação do gene c-jun em células transformadas p210 BCR-ABL corresponde com atividade de JNK, sugerindo um papel para inibidores de JNK no tratamento para leucemia mielogênica crônica (CML) [Blood 92:2450-60 (1998)].

Acredita-se que algumas condições proliferativas anormais estejam associadas com a expressão de raf e, portanto, acredita-se que sejam responsivas à inibição da expressão de raf. Níveis anormalmente elevados de expressão da proteína raf também estão implicados em transformação em proliferação de células anormais. Também se acredita que estas condições proliferativas anormais sejam responsivas à inibição de expressão de raf. Por exemplo, acredita-se que a expressão da proteína c-raf tenha um papel em proliferação de células anormais uma vez que foi reportado que 60% de todas as linhagens de células de carcinoma pulmonar expressam

níveis anormalmente elevados de RNAm e proteína c-raf. Exemplos adicionais de condições proliferativas anormais são distúrbios hiper-proliferativos tais como cânceres, tumores, hiperplasia, fibrose pulmonar, angiogênese, psoríase, aterosclerose e proliferação de células de músculo liso nos vasos sangüíneos, tais como estenose ou restenose depois de angioplastia. O caminho de sinalização celular do qual raf é uma parte também tem sido implicado em distúrbios inflamatórios caracterizados por proliferação de células T (ativação de células T e crescimento), tais como rejeição de enxerto de tecido, choque endotóxico, e nefrite glomerular, por exemplo.

10                   As proteínas quinase ativadas por estresse (SAPKs) são uma família de proteínas quinase que representam a penúltima etapa em caminhos de transdução de sinal que resultam em ativação do fator de transcrição de c-jun e expressão de genes regulados por c-jun. Em particular, c-jun está envolvido na transcrição de genes que codificam proteínas envolvidas na restauração de DNA que é danificado devido a ataques genotóxicos. Portanto, agentes que inibem a atividade de SAPK em uma célula previnem a restauração de DNA e sensibilizam a célula a agentes que induzem lesão de DNA ou inibem síntese de DNA e induzem apoptose de uma célula ou que inibem a proliferação celular.

20                   Proteínas quinase ativadas por mitógeno (MAPKs) são membros de caminhos de transdução de sinal conservados que ativam fatores de transcrição, fatores de translação e outras moléculas alvo em resposta a uma variedade de sinais extracelulares. MAPKs são ativados por fosforilação em um motivo de fosforilação dual tendo a seqüência Thr-X-Tyr por proteína quinase, quinase ativada por mitógeno (MKKs). Em eucariotas superiores, o papel fisiológico de sinalização de MAPK tem sido correlacionado com eventos celulares tais como proliferação, oncogênese, desenvolvimento e diferenciação. Por conseguinte, a capacidade para regular transdução de sinal através destes caminhos (particularmente através de MKK4 e MKK6) pode levar ao desenvolvimento de tratamentos e terapias preventivas para doenças humanas associadas com sinalização de MAPK, tais como doenças inflamatórias, doenças auto-imunes e câncer.

A família de proteína quinase S6 ribossômicas humanas consiste em no mínimo 8 membros (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K e p70S6 Kb). Proteína quinase S6 de proteínas ribossômicas têm importantes funções pleotrópicas, entre estas está um papel chave na regulação da translação de mRNA durante biossíntese de proteína (Eur. J. Biochem 2000 November; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253 (1):100-9, Mol Cell Endocrinol. May 25, 1999;151(1-2):65-77). A fosforilação da proteína ribossômica S6 por p70S6 também tem sido implicada na regulação da motilidade celular (Immunol. Cell Biol. 2000 August;78(4):447-51) e no crescimento celular (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000;65:101-27), e deste modo, pode ser importante em metástase tumoral, na reação imune e em restauração tecidual bem como outras condições de doença.

As SAPK's (também denominadas "quinase jun N-terminal" ou "JNK's") são uma família de proteína quinase que representam a penúltima etapa em caminhos de transdução de sinal que resultam na ativação do fator de transcrição c-jun e expressão de genes regulador por c-jun. Em particular, c-jun está envolvida na transcrição de genes que codificam proteínas envolvidas na restauração de DNA que está danificado devido a ataques genotóxicos. Agentes que inibem a atividade de SAPK em uma célula previnem a restauração de DNA e sensibilizam a célula às modalidades terapêuticas de câncer que agem induzindo lesão de DNA.

BTK tem um papel em doença auto-imune e/ou inflamatória tal como lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatóide, múltiplas vasculites, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), miastenia gravis, e asma. Devido ao papel de BTK na ativação de células B, inibidores de BTK são úteis como inibidores de atividade patogênica mediada por células B, tal como produção de autoanticorpos, e são úteis para o tratamento de linfoma por células B e leucemia.

CHK2 é um membro da família de quinase de barreira de quinase protéica serina/treonina e está envolvido em um mecanismo usado para vigilância da lesão de DNA, tal como lesão causada por mutágenos ambientais e espécie oxigênio reativa endógena. Em conseqüência, está implicada

como um supressor tumoral e alvo para terapia cancerígena.

CSK influencia o potencial metastático de células cancerígenas, particularmente câncer de cólon.

5 Fes é uma proteína tirosina quinase não receptora que tem sido implicada em uma variedade de caminhos de transdução de sinal de citocina, bem como diferenciação de células mielóides. Fes também é um componente chave do mecanismo de diferenciação de granulócitos.

A atividade de tirosina quinase receptora de Flt3 está implicada em leucemias e na síndrome mielodisplásica. Em aproximadamente 25%  
10 das AML as células de leucemia expressam uma forma constitutivamente ativa de tirosina quinase autofosforilada (p) FLT3 sobre a superfície celular. A atividade de p-FLT3 confere vantagem de crescimento e sobrevida para as células leucêmicas. Pacientes com leucemia aguda, cujas células de leucemia expressam atividade da quinase p-FLT3, têm um fraco resultado clínico  
15 global. A inibição da atividade da quinase p-FLT3 induz apoptose (morte celular programada) das células leucêmicas.

Inibidores de IKK $\alpha$  e IKK $\beta$  (1 e 2) são terapêuticos para doenças as quais incluem artrite reumatóide, rejeição de transplante, doença intestinal inflamatória, osteoartrite, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, psoríase, esclerose múltipla, derrame, lúpus eritematoso sistêmico,  
20 doença de Alzheimer, isquemia cerebral, lesão cerebral traumática, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, hemorragia subaracnóide ou outras doenças ou distúrbios associados com produção excessiva de mediadores inflamatórios no cérebro e sistema nervoso central.)

25 Met está associada com a maioria dos tipos dos principais cânceres humanos e a expressão é frequentemente correlacionada com mau prognóstico e metástase. Inibidores de Met são terapêuticos para doenças as quais incluem cânceres tais como câncer pulmonar, NSCLC (câncer pulmonar de células não pequenas), câncer ósseo, câncer pancreático, câncer de pele, câncer de cabeça e pescoço, cutâneos ou intraocular melanoma,  
30 câncer uterino, câncer ovariano, câncer retal, câncer da região anal, câncer de estômago, câncer de cólon, câncer de mama, tumores ginecológicos (por

exemplo, sarcomas uterinos, carcinoma das trompas de falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma do colo uterino, carcinoma da vagina ou carcinoma da vulva), Doença de Hodgkin, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino (por exemplo, câncer da tireóide, glândulas adrenais ou paratiróides), sarcomas de tecidos moles, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer de próstata, leucemia crônica ou aguda, tumores sólidos da infância, linfomas linfocíticos, câncer da bexiga, câncer do rim ou ureter (por exemplo, carcinoma de células renais, carcinoma da pelve renal), malignidade pediátrica, neoplasmas do sistema nervoso central (por exemplo, linfoma primário do sistema nervoso central, tumores do eixo espinal, glioma do tronco cerebral ou adenomas pituitários), cânceres do sangue tais como leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crônica, e etc, esôfago de Barrett (síndrome pré-maligna) doença cutânea neoplásica, psoríase, micoses fungoides e hipertrofia prostática benigna, doenças relacionadas com diabetes tais como retinopatia diabética, isquemia retinal e neovascularização retinal, cirrose hepática, doença cardiovascular tal como aterosclerose, doença imunológica tal como doença auto-imune e doença renal. Preferencialmente, a doença é câncer tal como leucemia mielóide aguda e câncer colorretal.

20 A quinase 2 Nima-relacionada (Nek2) é uma proteína quinase regulada pelo ciclo celular com atividade máxima no início de mitose que localiza para o centrossoma. Estudos funcionais têm implicado Nek2 na regulação da separação do centrossoma e formação de fuso. A proteína Nek2 está elevada 2 a 5 vezes em linhagens celulares derivadas de uma gama de tumores humanos inclusive os de cervical, ovarianos, de próstata, e particularmente de mama.

Doenças ou condições mediadas por p70S6K incluem, mas não estão limitadas a, distúrbios proliferativos, tais como câncer e esclerose tuberosa.

30 De acordo com o precedente, a presente invenção proporciona adicionalmente um método para prevenir ou tratar quaisquer das doenças ou distúrbios descritos acima em um sujeito que necessite de semelhante tra-

tamento, cujo método compreende administrar ao referido sujeito uma quantidade terapêuticamente eficaz (Veja, "Administração e Composições farmacêuticas", abaixo) de um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Para quaisquer dos usos acima, a dosagem requerida variará dependendo do modo de administração, da condição em particular a ser tratada e do efeito desejado.

#### Administração e Composições Farmacêuticas

Em geral, os compostos da invenção serão administrados em quantidades terapêuticamente eficazes através de quaisquer dos modos usuais e aceitáveis conhecidos na técnica, ou isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Uma quantidade terapêuticamente eficaz pode variar amplamente dependendo da gravidade da doença, da idade e da saúde relativa do sujeito, da potência do composto usado e de outros fatores. Em geral, resultados satisfatórios são indicados para serem obtidos sistemicamente em dosagens diárias de cerca de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada no maior mamífero, por exemplo, humanos, é dentro do alcance de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, administrada convenientemente, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes ao dia ou em forma de retardo. Formas de unidade de dosagem adequadas para administração oral compreendem a partir de cerca de 1 até 50 mg de ingrediente ativo.

Os compostos da invenção podem ser administrados como composições farmacêuticas por qualquer via convencional, em particular por via entérica, por exemplo, por via oral, por exemplo, sob a forma de comprimidos ou cápsulas, ou por via parenteral, por exemplo, sob a forma de soluções ou suspensões injetáveis, topicamente, por exemplo, sob a forma de loções, géis, pomadas ou cremes, ou em uma forma nasal ou de supositório. Composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção em forma livre ou em uma forma de sal farmacêuticamente aceitável em associação com no mínimo um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável podem ser fabricadas em uma maneira convencional por meio de métodos de misturação, granulação ou revestimento. Por exemplo, composi-

ções orais podem ser comprimidos ou cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo junto com a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou de cálcio e/ou polietileno glicol; para comprimidos também c) ligantes, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e ou polivinilpirrolidona; caso desejado d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, corantes, aromatizantes e adoçantes. Composições injetáveis podem ser solução ou suspensões isotônicas aquosas, e supositórios podem ser preparados a partir de suspensões ou emulsões graxas. As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, também podem conter outras substâncias terapêuticamente benéficas. As formulações referidas para aplicações transdérmicas incluem uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção com um veículo. Um veículo pode incluir solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdérmicos estão sob a forma de uma bandagem compreendendo um membro de forro, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira controladora do índice para liberar o composto na pele do hospedeiro em um índice controlado e predeterminado durante um período de tempo prolongado, e meios para fixa o dispositivo sobre a pele. Também podem ser usadas formulações transdérmicas de matriz. Formulações adequadas para aplicação tópica, por exemplo, na pele e olhos, são preferencialmente soluções aquosas, pomadas, cremes ou géis de conhecimento geral na técnica. Estas podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes de reforço da tonicidade, tampões e conservantes.

Os compostos da invenção podem ser administrados em quantidades terapêuticamente eficazes em combinação com um ou mais agentes

terapêuticos (combinações farmacêuticas). Por exemplo, podem ocorrer efeitos sinérgicos com outras substâncias imunomodulatórias ou antiinflamatórias, por exemplo, quando usadas em combinação com ciclosporina, rapamicina, ou ascomicina, ou análogos imunossupressores dos mesmos, por exemplo, ciclosporina A (CsA), ciclosporina G, FK-506, rapamicina, ou compostos comparáveis, corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato mofetil, 15-desoxiespergualina, anticorpos imunossupressores, especialmente anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos, por exemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 ou seus ligantes, ou outros compostos imunomodulatórios, tais como CTLA41g. Onde os compostos da invenção são administrados em combinação com outras terapias, logicamente as dosagens dos compostos co-administrados variarão dependendo do tipo de co-fármaco empregado, sobre o fármaco específico empregado, sobre a condição sendo tratada e assim por diante.

A invenção também proporciona algumas combinações farmacêuticas, por exemplo, um kit, compreendendo a) um primeiro agente o qual é um composto da invenção conforme revelado aqui, neste pedido de patente, em forma livre ou em forma de sal farmacêuticamente aceitável, e b) no mínimo um co-agente. O kit pode compreender instruções para sua administração.

Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou semelhantes conforme utilizado aqui, neste pedido de patente, significam englobar administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e pretende incluir regimes de tratamento nos quais os agentes não são necessariamente administrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

O termo "combinação farmacêutica" conforme usado aqui, neste pedido de patente, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais de um ingrediente ativo e inclui tanto combinações fixas quanto não fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de Fórmula I e um co-

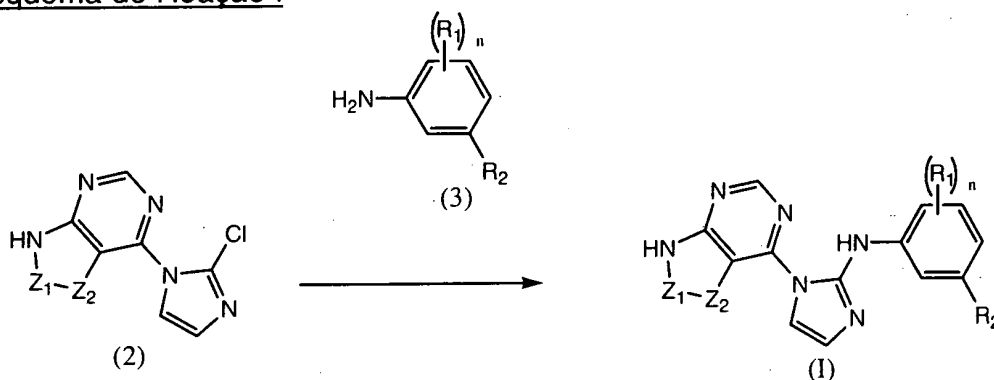
agente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente sob a forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de Fórmula I e um co-agente, são ambos administrados a um paciente como entidades separadas ou simultaneamente, concorrentemente ou seqüencialmente sem limites de tempo específicos, em que a administração referida proporciona níveis terapeuticamente eficazes dos 2 compostos no corpo do paciente. O último também aplica a terapia de coquetel, por exemplo, a administração de 3 ou mais ingredientes ativos.

#### 10 Processos para Fabricar Compostos da Invenção

A presente invenção também inclui processos para a preparação de compostos da invenção. Nas reações descritas, pode ser necessário para proteger grupos funcionais reativos, por exemplo grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, onde estes são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos protetores convencionais podem ser usados de acordo com prática padrão, por exemplo, veja T.W. Greene e P. G. M. Wuts em "*Protective Groups in Organic Chemistry*", John Wiley and Sons, 1991.

Compostos de Fórmula I podem ser preparados procedendo como no Esquema de Reação I seguinte:

#### Esquema de Reação I

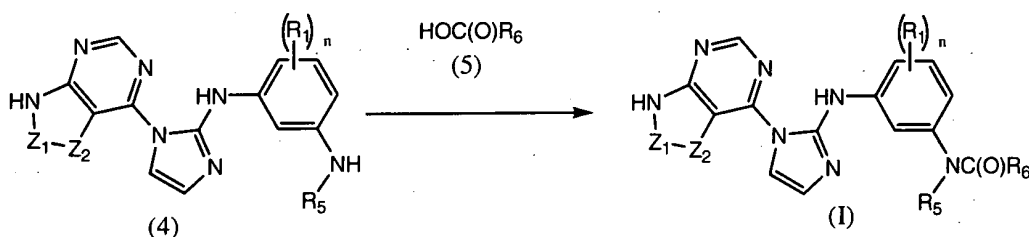


no qual n, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são conforme definido no Sumário da Invenção. Um composto de Fórmula I pode ser sintetizado reagindo um composto de fórmula 2 com um composto de fórmula 3 na presença de um ácido adequado (por exemplo, MeSO<sub>3</sub>H, TsOH, e semelhantes) e um sol-

vente adequado (por exemplo, DMSO, Dioxana, e semelhantes). A reação prossegue em uma faixa de temperatura de cerca de 100°C a cerca de 150°C e pode levar até cerca de 24 horas para completar.

Compostos de Fórmula I, na qual  $R_2$  é  $-NR_5C(O)R_6$ , podem ser preparados procedendo como no Esquema de Reação II seguinte:

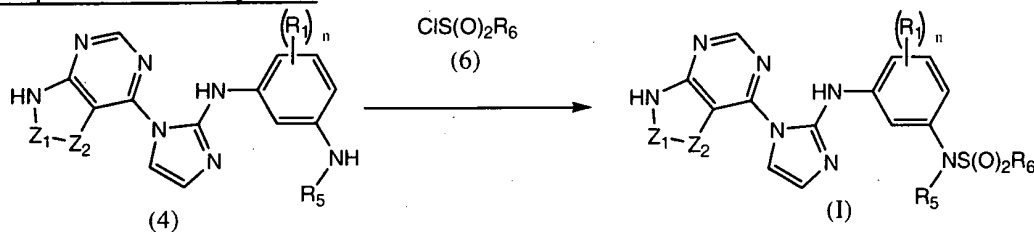
### Esquema de Reação II



na qual  $n$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_5$  e  $R_6$  são conforme descrito no Sumário da Invenção. Compostos de Fórmula I podem ser preparados reagindo um composto de fórmula 4 com um composto de fórmula 5 na presença de um agente de ligação adequado (por exemplo, HATU, e semelhantes), um solvente adequado (por exemplo, DMF, THF, e semelhantes) e uma base adequada (por exemplo, DIEA, TEA, e semelhantes). A reação prossegue em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 50°C e pode levar até cerca de 20 horas para completar. Uma reação similar é usada, com matérias-primas apropriadas, para compostos de Fórmula I na qual  $R_2$  é  $-C(O)NR_5R_6$ .

Compostos de Fórmula I, na qual  $R_2$  é  $-NR_5S(O)_2R_6$ , podem ser preparados procedendo como no Esquema de Reação III seguinte:

### Esquema de Reação III

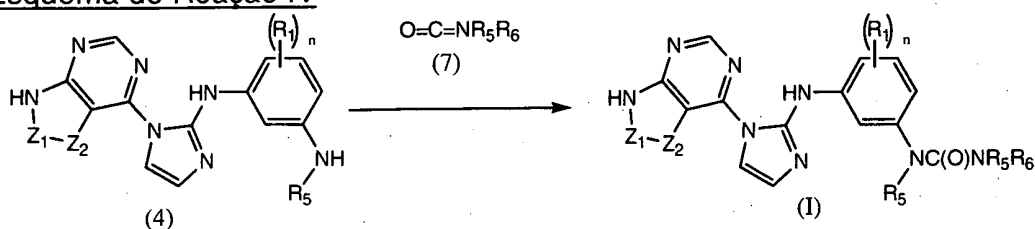


na qual  $n$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_5$  e  $R_6$  são conforme descrito no Sumário da Invenção. Compostos de Fórmula I podem ser preparados reagindo um composto de fórmula 4 com um composto de fórmula 6 na presença de um solvente adequado (por exemplo, DMF, THF, e semelhantes) e uma base

adequada (por exemplo, DIEA, TEA, e semelhantes). A reação prossegue em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 50°C e pode levar até cerca de 20 horas para completar.

Compostos de Fórmula I, na qual  $R_2$  é  $-NR_5C(O)NR_5R_6$ , podem ser preparados procedendo como no Esquema de Reação IV seguinte:

Esquema de Reação IV



no qual  $n$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_1$ ,  $R_5$  e  $R_6$  são conforme descrito no Sumário da Invenção. Compostos de Fórmula I podem ser preparados reagindo um composto de fórmula 4 com um composto de fórmula 7 na presença de um solvente adequado (por exemplo, DMF, THF, e semelhantes) e uma base adequada (por exemplo, DIEA, TEA, e semelhantes). A reação prossegue em uma faixa de temperatura de cerca de 0°C a cerca de 50°C e pode levar até cerca de 20 horas para completar.

Exemplos detalhados da síntese de um composto de Fórmula I podem ser encontrados nos Exemplos, abaixo.

Processos Adicionais para Fabricar Compostos da Invenção

Um composto da invenção pode ser preparado como um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável reagindo a forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmacologicamente aceitável. Alternativamente, um sal de adição de base farmacologicamente aceitável de um composto da invenção pode ser preparado reagindo a forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmacologicamente aceitável.

Alternativamente, as formas de sais dos compostos da invenção podem ser preparadas usando sais das matérias-primas ou intermediários.

As formas de ácido livre ou de base livre dos compostos da invenção podem ser preparadas a partir da forma de sal de adição de base ou de sal de adição de ácido correspondente, respectivamente. Por exemplo

um composto da invenção em uma forma de sal de adição de ácido pode ser convertido na base livre correspondente por meio de tratamento com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio, e semelhantes). Um composto da invenção em uma forma de sal de adição de base pode ser convertido para o ácido livre correspondente por meio de tratamento com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico, e etc.).

Compostos da invenção em forma não oxidada podem ser preparados a partir de N-óxidos de compostos da invenção tratando com um agente redutor (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifetil fosfina, boridreto de lítio, boridreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, ou semelhantes) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, acetonitrilo, etanol, dioxana aquosa, ou semelhantes) em 0 a 80°C.

Derivados de pró-fármaco dos compostos da invenção podem ser preparados por meio de métodos conhecidos daqueles de conhecimento regular na técnica (por exemplo, para detalhes adicionais veja Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, pró-fármacos apropriadas podem ser preparadas reagindo um composto não derivado da invenção com um agente carbamilante adequado (por exemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, para-nitrofenil carbonato, ou semelhantes).

Derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser preparados por meios conhecidos daqueles de conhecimento regular na técnica. Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos protetores e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, "*Protecting Groups in Organic Chemistry*", 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Compostos da presente invenção podem ser preparados convenientemente, ou formados durante o processo da invenção, como solvatos (por exemplo, hidratos). Hidratos de compostos da presente invenção podem ser preparados convenientemente por recristalização a partir de uma mistura de solventes aquosos / orgânicos, usando solventes orgânicos tais como dioxina, tetraidrofurano ou metanol.

Compostos da invenção podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais reagindo uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separando os diastereômeros e recuperando os enantiômeros opticamente puros. Apesar da resolução de enantiômeros poder ser realizada usando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos da invenção, são preferenciais complexos dissociáveis (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Diastereômeros têm propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade, e etc.) e podem ser prontamente separados levando em conta estas dissimilaridades. Os diastereômeros podem ser separados por cromatografia, ou preferencialmente, por técnicas de separação / resolução com base em diferenças na solubilidade. O enantiômero opticamente puro é em seguida recuperado, junto com o agente de resolução, por qualquer meio prático que não resultaria em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisômeros de compostos a partir de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "*Enantiomers, Racemates and Resolutions*", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

Em resumo, os compostos de Fórmula I podem ser fabricados por um processo, o qual envolve:

- (a) os dois esquemas de reação I, II, III e IV; e
- (b) convertendo opcionalmente um composto da invenção em um sal farmacologicamente aceitável;
- (c) convertendo opcionalmente uma forma de sal de um composto da invenção em uma forma não salina;
- (d) convertendo opcionalmente uma forma não oxidada de um composto da invenção em um N-óxido farmacologicamente aceitável;
- (e) convertendo opcionalmente uma forma N-óxido de um composto da invenção em sua forma não oxidada;
- (f) resolvendo opcionalmente um isômero individual de um composto da invenção a partir de uma mistura de isômeros;

(g) convertendo opcionalmente um composto não derivado da invenção em um derivado de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável; e

(h) convertendo opcionalmente um derivado de pró-fármaco de um composto da invenção em sua forma não derivada.

5           À medida que a produção das matérias-primas não for particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados de modo análogo a métodos conhecidos na técnica ou conforme revelado nos Exemplos nas partes que se seguem.

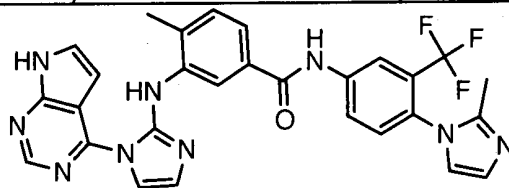
10           Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que as transformações acima são somente representativas de métodos para preparação dos compostos da presente invenção, e que podem ser usados de modo similar outros métodos de conhecimento geral.

#### Exemplos

15           A presente invenção é adicionalmente exemplificada, mas não limitada, pelos exemplos seguintes que ilustram a preparação de compostos de Fórmula I de acordo com a invenção.

#### Exemplo 1

4-Metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenila]-3-[1(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida



20           Em uma solução de 6-cloro deazapurina (2,0 g, 13 mmols, 1,0 eq.) em diclorometano (65 ml) são adicionados trietilamina (1,98 ml, 14,3 mmol, 1,1 eq.) e 4-dimetilamino piridina (catalítica). Tosil cloreto (2,55 g, 13,4 mmols, 1,03 eq.) é adicionado em porções na mistura da reação a qual é adicionalmente equilibrada por 30 minutos. A mistura da reação é em seguida dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica é separada e a  
25           camada aquosa é extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados são lavados com água, secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados para proporcionar a 4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina a qual é usada na próxima etapa sem purificação adicional.

NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 94 mg, 2,35 mmols) é adicionado a uma solução de 2-cloro-1*H*-imidazol (252 mg, 2,47 mmols) em DMSO (10 mL) em temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, 4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (691 mg, 2,25 mmol) é adicionada. O frasco é vedado e aquecido a 80°C por 1 hora. A reação é resfriada até a temperatura ambiente, neutralizada com cloreto de amônio saturado e extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. Purificação por cromatografia de coluna (sílica-gel, elutriando com acetato de etila: hexanos de 5% a 50%) proporciona 4-(2-cloro-imidazol-1-il)-7-(tolueno-4-sulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina: <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (s, 1H), 8,15(d, 2H, *J* = 8,0Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,36 – 7,38 (m, 3H), 7,16 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 6,70 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 2,43 (s, 3H); EM *m/z* 374,00 (*M* + 1).

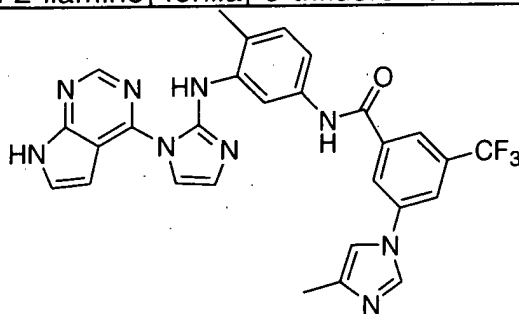
Uma mistura de 4-(2-cloro-imidazol-1-il)-7-(tolueno-4-sulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (393 mg, 1,05 mmol), TBAF (1M em THF, 1,58 mL, 1,58 mmol) em THF (16 mL) é agitada a 60°C de um dia para o outro. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. Purificação por LC-MS de fase reversa proporciona 4-(2-Cloro-imidazol-1-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina: <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1H), 8,83(s, 1H), 7,81 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 7,78 (t, 1H, *J* = 1,9 Hz), 7,20 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 6,59 (dd, 1H, *J* = 2,8, 1,6 Hz); EM *m/z* 219,9 (*M* + 1).

Uma solução de 4-(2-cloro-imidazol-1-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (21,6 mg, 0,098 mmol), 3-amino-4-metil-*N*-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenila]-benzamida (37 mg, 0,098 mmol), e MeSO<sub>3</sub>H (12,76 μL, 0,197mmol) em 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (0,5 ml) é aquecida a 80°C. Depois de agitar por 36 horas, a mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente. Purificação por LC-MS de fase reversa proporciona o composto do título: <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,73 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 10,88 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,83 (s,1 H), 8,54 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 8,36 (dd, 1H, *J* = 1,6, 8,8 Hz), 7,95 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,79 (t, 1H, *J* = 2,8 Hz), 7,65 (d, 1H, *J* = 7,8

Hz), 7,48 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,12-7,09 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); MS  $m/z$  558,2 ( $M + 1$ ).

### Exemplo 2

5 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-5-trifluorometil-benzamida



Uma solução do amino-acetaldeído dietil acetal (13,16 g, 99 mmols) em éter (35 mL) é adicionado a uma suspensão de CNBr (10,47g, 99 mmol) em hexano (35 mL) em temperatura ambiente. A mistura da reação é agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O sólido é removido por filtração e lavado com éter. O filtrado combinado é concentrado. Purificação por cromatografia de coluna (sílica-gel, elutriando com diclorometano para gradiente de 4% de metanol em diclorometano) proporciona *N*-(2,2-Dietoxietil)carbodiimida ( $R_f$ : 2,70, 4% de metanol em diclorometano, cora com 10% de ácido molibdatofosfórico etanólico):  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,58 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 3,65 (br, s, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,16 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 1,23 (t, 6H,  $J = 6,8$  Hz).

A uma solução de 4-metil-3-nitro-anilina (15,86 g, 104 mmols), piridina (17,0 mL, 208 mmols) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) a  $0^\circ\text{C}$  é adicionado cloreto de benzoíla (13,30 mL, 114 mmols) gota a gota. Depois de agitar por 2 horas em temperatura ambiente, a mistura da reação é concentrada. O resíduo é lavado com solução saturada de carbonato de sódio, água e em seguida éter etílico para proporcionar o composto desejado, o qual é usado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional:  $^1\text{H}$  RMN 600 MHz (*Acetona- $d_6$* )  $\delta$  9,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 3H), 7,60 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,53 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 7,46 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 2,54 (s, 3H); EM  $m/z$  257,3 ( $M + 1$ ).

O composto acima é dissolvido em etanol (250 mL). Depois de

hidrogenação catalisada por paládio (10 % em peso sobre carbono ativado, a úmido, tipo Degussa, 5 g) usando Parr Shaker, 20-30 psi H<sub>2</sub>, por 16 horas, a mistura da reação é filtrada através de um bloco de celite e lavada com etanol. O filtrado e lavado combinados são concentrados para proporcionar

5 *N*-(3-Amino-4-metil-fenila)-benzamida, que é usada para a próxima reação sem qualquer purificação adicional: <sup>1</sup>H RMN 600 MHz (*Acetona-d*<sub>6</sub>) δ 9,40 (s, 0,4H), 9,23 (s, 0,6H), 7,96 (t, 2 H, *J* = 7,8 Hz), 7,55 – 7,52 (m, 1 H), 7,49 (d, 1 H, *J* = 7,2 Hz), 7,47 (d, 1 H, *J* = 7,2 Hz), 7,37 (d, 0,4 H, *J* = 8,4 Hz), 7,31 (s, 0,6 H), 7,17 (s, 0,4 H), 7,11 (d, 0,4 H, *J* = 8,4 Hz), 7,95 (d, 0,6 H, *J* = 8,4 Hz),

10 7,91 (d, 0,6 H, *J* = 8,4 Hz), 4,44 (br, s, 1,2 H), 2,90 (br, s, 0,8 H), 2,11 (s, 1,8 H), 1,98 (s, 1,2 H); EM *m/z* 227,3(M + 1).

Uma mistura de *N*-(2,2-dietoxietil)carbodiimida (10,38 g, 65,6 mmols), 3-amino-4-metil-fenila]-benzamida (7,42 g, 32,8 mmols), ácido metanossulfônico (3,20 mL, 49,3 mmols) em etanol (200 mL) é aquecida até

15 refluxo por 19 horas. A mistura da reação é concentrada. O resíduo é dissolvido em solução de HCl (6N, 30 mL). Depois de agitar de um dia para o outro, a mistura da reação é neutralizada com solução a 25% de NaOH a 0°C para pH 6, em seguida basificada com solução saturada de carbonato de sódio para pH 11. A mistura é agitada por 30 minutos e extraída com 10% de

20 etanol em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas, concentradas e secadas a vácuo. O resíduo é triturado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). O sólido é coletado por filtração e lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e secado para proporcionar *N*-[3-(1*H*-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenila]-benzamida como um sólido branco: <sup>1</sup>H RMN 600 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,79 (s, 1H),

25 10,11 (s, 1H), 8,00 (d, 1 H, *J* = 2,4 Hz), 7,94 (d, 2 H, *J* = 7,2 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,56 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,49 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 7,25 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,4 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,80 (br, s, 1H), 6,65 (br, s, 1H), 2,20 (s, 3H); EM *m/z* 293,4(M + 1).

Uma mistura de *N*-[3-(1*H*-imidazol-2-ilamino)-4-metil-fenila]-benzamida (627 mg, 2,14 mmols), 4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (600 mg, 1,95 mmols), DIEA (1,02 mL, 5,86 mmols) em 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (2,0 ml) é aquecida a 120°C por 8 horas. A mistura

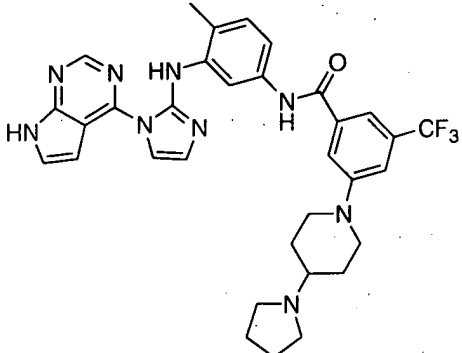
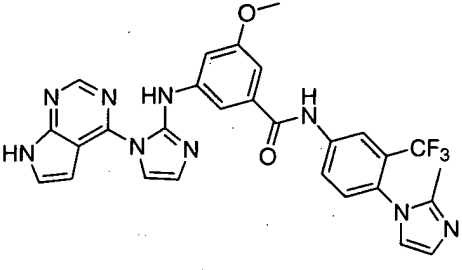
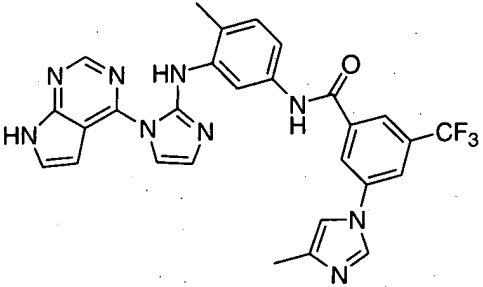
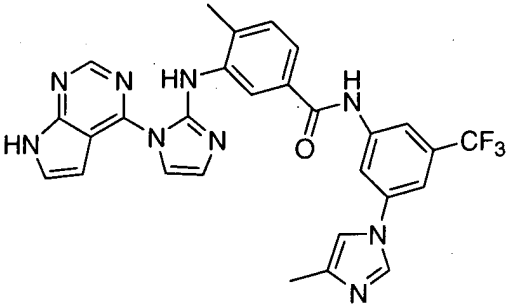
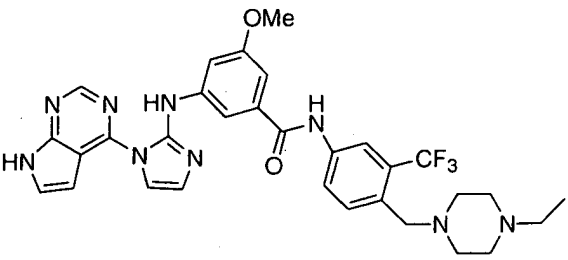
30

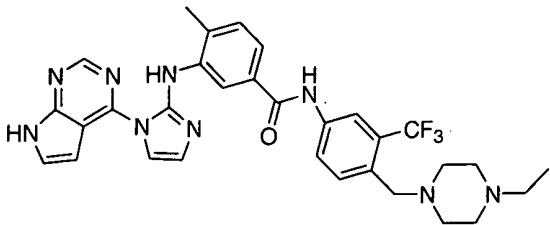
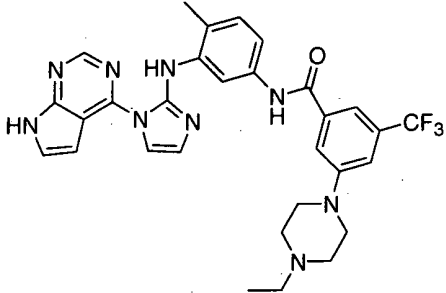
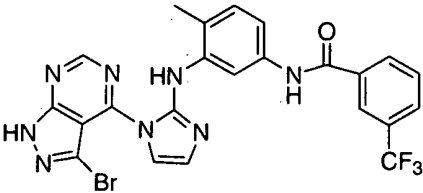
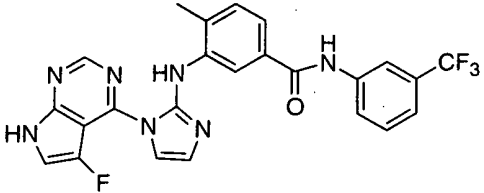
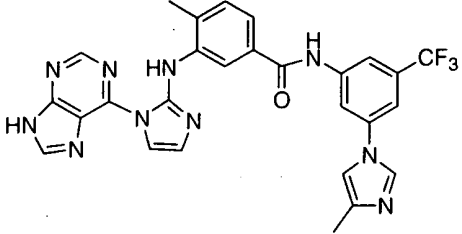
da reação é resfriada até a temperatura ambiente. É adicionada água. O sólido é coletado por filtração, lavado com água, secado e usado para a próxima reação sem qualquer purificação adicional. O sólido é dissolvido em THF (30 mL) e TBAF (1M em THF, 3,0 mL, 3,0 mmols) é adicionado. A mistura da reação é aquecida a 60°C. Depois de cerca de 16 horas, a mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente, THF é removido e é adicionada água. O sólido é coletado por filtração, lavado com metanol e secado para proporcionar *N*{4-metil-3-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-ilamino]-fenila}-benzamida, que é usada para a próxima reação sem qualquer purificação adicional: <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,63 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,82 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 8,80 (s, 1H), 7,99 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 7,74 (t, 1H, *J* = 3,2 Hz), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,52 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,36 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,9 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 2,40 (s, 3H); EM *m/z* 410,1 (M + 1).

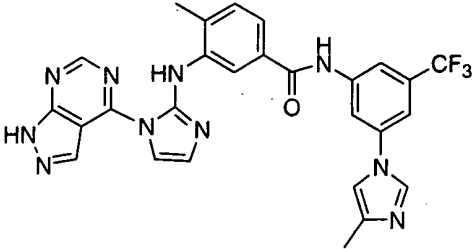
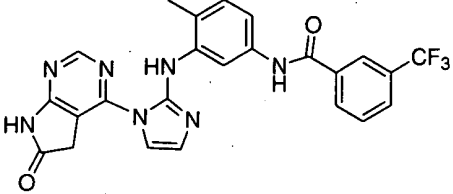
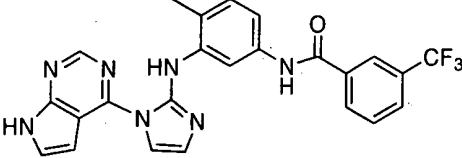
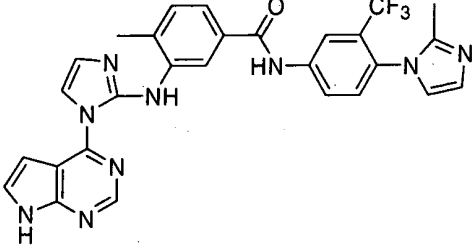
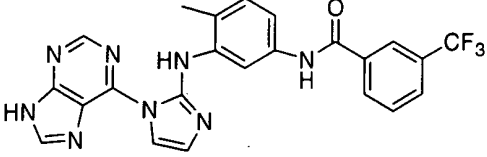
Uma mistura de *N*{4-metil-3-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-ilamino]-fenila}-benzamida (470 mg), 6 N de HCl (20 mL) é aquecida a 80°C de um dia para o outro. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente. O sólido é removido por filtração. O filtrado é concentrado e basificado com solução de carbonato de sódio. O sólido é coletado por filtração, lavado com água e secado para proporcionar 4-metil-*N*<sup>3</sup>-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]-benzeno-1,3-diamina, que é usada para a próxima reação sem purificação adicional: EM *m/z* 306,1 (M + 1).

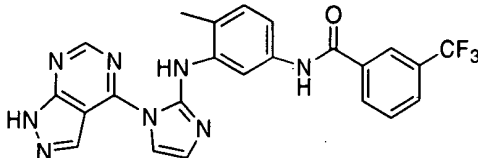
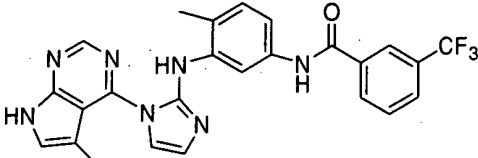
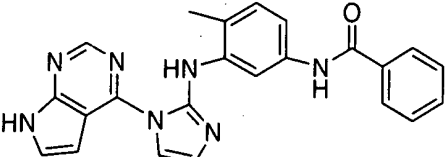
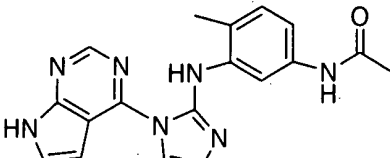
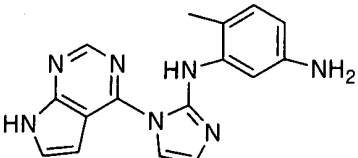
A uma solução de 4-metil-*N*<sup>3</sup>-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]-benzeno-1,3-diamina (15,0 mg, 0,049 mmol), 3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzóico ácido (16,0 mg, 0,059 mmol), e DIEA (35 µL, 0,20 mmol) em DMF (2 mL) é adicionado HATU (21 mg, 0,055 mmol). Depois de agitar por 1 hora em temperatura ambiente, o solvente é removido a vácuo. O resíduo é dissolvido em DMSO (1 mL). A solução resultante é submetida a purificação por HPLC de fase reversa para dar 3-(4-metilimidazol-1-il)-*N*{4-metil-3-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-imida-

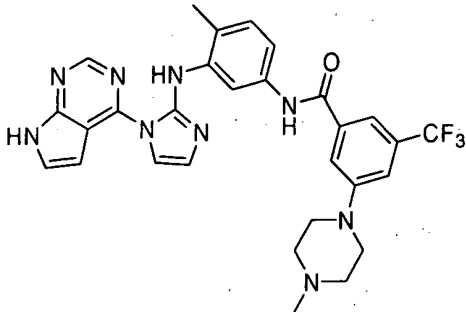


5		EM $m/z$ 630,2 (M + 1).
6		EM $m/z$ 574,2 (M + 1).
7		EM $m/z$ 558,2 (M + 1).
8		EM $m/z$ 558,2 (M + 1).
9		EM $m/z$ 620,3 (M + 1).

10		EM $m/z$ 604,3 (M + 1).
11		EM $m/z$ 590,2 (M + 1).
12		EM $m/z$ 557,1 (M + 1).
13		EM $m/z$ 496,1 (M + 1).
14		EM $m/z$ 559,3 (M + 1).

15		EM $m/z$ 559,3 (M + 1).
16		EM $m/z$ 494,3 (M + 1).
17		EM $m/z$ 478,1 (M + 1).
18		EM $m/z$ 558,2 (M + 1).
19		EM $m/z$ 479,5 (M + 1).

20		EM $m/z$ 479,1 (M + 1).
21		EM $m/z$ 512,1 (M + 1).
22		EM $m/z$ 410,1 (M + 1).
23		EM $m/z$ 348,1 (M + 1).
24		EM $m/z$ 306,1 (M + 1).

25		EM $m/z$ 576,2 (M + 1).
----	--	----------------------------

### Testes

Compostos da presente invenção são testados para medir sua capacidade para inibir seletivamente a proliferação celular de células 32D expressando BCR-Abl (32D-p210) comparadas com células 32D parentais.

- 5 Compostos que inibem seletivamente a proliferação destas células transformadas por BCR-Abl são testados para atividade anti-proliferativa sobre células Ba/F3 expressando ou as formas selvagens ou as formas mutantes de Bcr-abl. Além disso, os compostos são testados para medir sua capacidade para inibir as quinases FGFR3, b-RAF, Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK,
- 10 c-SRC, Fes, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\alpha$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e TrkB.

### Inibição de proliferação dependente de BCR-Abl celular (método de Alto Rendimento)

- 15 A linhagem de células murinas usada é a linhagem de células progenitoras hemopoiéticas 32D transformada com BCR-Abl cDNA (32D-p210). Estas células são mantidas em RPMI/10% de soro de feto de vitelo (RPMI/FCS) suplementadas com 50  $\mu$ g de penicilina/mL, 50  $\mu$ g de estreptomicina/mL e 200 mM de L-glutamina. Células 32D não transformadas
- 20 são mantidas de modo similar com a adição de 15% de meio condicionado WEHI como uma fonte de IL3.

- 25 50  $\mu$ l de uma suspensão de células 32D ou 32D-p210 são laminados em microlâminas de 384 cavidades Greiner (pretas) em uma densidade de 5000 células por cavidade. 50 nl de composto de teste (1 mM em solução de estoque de DMSO) é adicionada a cada cavidade (STI571 é incluído como um controle positivo). As células são incubadas por 72 horas a

37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. 10 µl de uma solução a 60% de Azul Alamar (Tek diagnostics) são adicionados a cada cavidade e as células são incubadas por um adicional de 24 horas. A intensidade de fluorescência (Excitação a 530 nm, Emissão a 580 nm) é quantificada usando o sistema Acquest™ (Molecular Devices).

#### Inibição de proliferação dependente de BCR-Abl celular

Células 32D-p210 são laminadas em lâminas TC de 96 cavidades em uma densidade de 15.000 células por cavidade. 50 µL de duas vezes diluições seriais do composto de teste (C<sub>max</sub> é 40 µM) são adicionados a cada cavidade (STI571 é incluído como um controle positivo). Depois de incubar as células por 48 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, 15 µL de MTT (Promega) são adicionados a cada cavidade e as células são incubadas por um adicional de 5 horas. A densidade ótica a 570 nm é quantificada espectrofotometricamente e são determinados os valores de IC<sub>50</sub>, a concentração de composto requerido para 50% de inibição, a partir de uma curva de dose resposta.

#### Efeito sobre a distribuição do ciclo celular

Células 32D e 32D-p210 são laminadas em lâminas de 6 cavidades TC a 2,5x10<sup>6</sup> células por cavidade em 5 ml de meio e composto de teste a 1 ou 10 µM é adicionado (STI571 é incluído como um controle). As células são em seguida incubadas por 24 ou 48 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. 2 ml da suspensão celular são lavados com PBS, fixado em 70% de EtOH por 1 hora e tratado com PBS/EDTA/RNase A por 30 minutos. Iodeto de propídio (Cf = 10 µg/ml) é adicionado e a intensidade da fluorescência é quantificada por citometria de fluxo no sistema FACScalibur™ (BD Biosciences). Os compostos de teste da presente invenção demonstram um efeito apoptótico sobre as células 32D-p210 mas não induzem apoptose nas células 32D parentais.

#### Efeito sobre Autofosforilação de BCR-Abl Celular

A autofosforilação de BCR-Abl é quantificada com Elisa de captura usando um anticorpo de captura a c-abl específico e um anticorpo anti-fosfotirosina. Células 32D-p210 são laminadas em lâminas de 96 cavidades

TC a  $2 \times 10^5$  células por cavidade em 50  $\mu\text{L}$  de meio. 50  $\mu\text{L}$  de duas vezes diluições seriais dos compostos de teste ( $C_{\text{max}}$  é 10  $\mu\text{M}$ ) são adicionados a cada cavidade (STI571 é incluído como um controle positivo). As células são incubadas por 90 minutos a 37°C, 5% de  $\text{CO}_2$ . As células são em seguida tratadas por 1 hora sobre gelo com 150  $\mu\text{L}$  de tampão de lise (50 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 5 mM de EDTA, 1 mM de EGTA e 1% de NP-40) contendo inibidores de fosfatase e protease. 50  $\mu\text{L}$  do lisado celular são adicionados a *optiplates* de 96 cavidades revestidas previamente com anticorpo anti-abl específico e bloqueado. As lâminas são incubadas por 4 horas a 4°C. Depois de lavar com tampão TBS-Tween 20, 50  $\mu\text{L}$  de anticorpo antifosfotirosina conjugado a fosfatas alcalina é adicionado e a lâmina é em seguida incubada de um dia para o outro a 4°C. Depois de lavar com tampão TBS-Tween 20, 90  $\mu\text{L}$  de um substrato luminescente são adicionados e a luminescência é quantificada usando o sistema Acquest™ (Molecular Devices). Os compostos de teste da invenção que inibem a proliferação das células expressando BCR-Abl, inibem a autofosforilação de BCR-Abl celular em uma maneira dose-dependente.

#### Efeito sobre proliferação de células expressando formas mutantes de Bcr-abl

Os compostos da invenção são testados para seu efeito antiproliferativo sobre células Ba/F3 expressando ou formas selvagens ou as formas mutantes de BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) que confere resistência ou sensibilidade diminuída para STI571. O efeito antiproliferativo destes compostos sobre as células expressando BCR-Abl mutantes e sobre as células não transformadas foi testado a 10, 3,3, 1,1 e 0,37  $\mu\text{M}$  conforme descrito acima (em meio carecendo de IL3). Os valores da  $\text{IC}_{50}$  dos compostos carecendo de toxicidade sobre as células não transformadas foram determinados a partir das curvas de dose resposta obtidas conforme descrito acima.

#### FGFR3 (Teste Enzimático)

Teste da atividade de quinase com FGFR3 purificado (Upstate) é realizado em um volume final de 10  $\mu\text{L}$  contendo 0,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de enzima em tampão de quinase (30 mM de Tris-HCl pH 7,5, 15 mM de  $\text{MgCl}_2$ , 4,5

mM de  $MnCl_2$ , 15  $\mu M$  de  $Na_3VO_4$  e 50  $\mu g/mL$  de BSA), e substratos (5  $\mu g/mL$  de biotina-poli-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) e 3  $\mu M$  de ATP). São preparadas duas soluções: a primeira solução de 5  $\mu l$  contém a enzima FGFR3 em tampão de quinase foi primeiro dispensada em ProxiPlate<sup>®</sup> formato 384 (Perkin-Elmer) seguido por adição de 50 nL dos compostos dissolvidos em DMSO, em seguida 5  $\mu l$  da segunda solução contém o substrato (poli-EY) e ATP em tampão de quinase foi adicionado a cada cavidades. As reações são incubadas em temperatura ambiente por uma hora, resfriadas adicionando 10  $\mu L$  de mistura de detecção HTRF, a qual contém 30 mM de Tris-HCl pH 7,5, 0,5 M de KF, 50 mM de ETDA, 0,2 mg/mL de BSA, 15  $\mu g/mL$  de estreptavidina-XL665 (CIS-US, Inc.) e 150 ng/mL de anticorpo antifosfotirosina conjugado a criptato (CIS-US, Inc.). Depois de uma hora de incubação em temperatura ambiente para permitir interação de estreptavidina-biotina, sinais fluorescentes resolvidos com o tempo são lidos em Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Os valores da  $IC_{50}$  são calculados por análise de regressão linear da porcentagem de inibição de cada composto em 12 concentrações (diluição a 1:3 a partir de 50  $\mu M$  até 0,28 nM). Neste teste, os compostos da invenção têm uma  $IC_{50}$  dentro do alcance de 10 nM a 2  $\mu M$ .

#### FGFR3 (Teste Celular)

Os compostos da invenção são testados para sua capacidade para inibir a proliferação de células Ba/F3-TEL-FGFR3 transformadas, a qual dependia da atividade da quinase celular FGFR3. Ba/F3-TEL-FGFR3 são cultivadas até 800.000 células/mL em suspensão, com RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino como o meio de cultura. As células são dispensadas em lâminas de formato de 384 cavidades a 5000 célula/cavidade em 50  $\mu L$  de meio de cultura. Os compostos da invenção são dissolvidos e diluídos em dimetilsulfóxido (DMSO). Doze pontos de diluições seriais a 1:3 são preparadas em DMSO para criar gradiente de concentrações variando tipicamente a partir de 10 mM até 0,05  $\mu M$ . As células são adicionadas com 50 nL de compostos diluídos e incubados por 48 horas em incubadora de cultura celular. AlamarBlue<sup>®</sup> (TREK Diagnostic Systems), que pode ser usado para monitorar o ambiente redutor criado por células prolife-

rantes, é adicionado a células em concentração final de 10%. Depois de quatro horas adicionais de incubação em uma incubadora de cultura celular a 37°C, sinais de fluorescência de AlamarBlue® reduzido (Excitação a 530 nm, Emissão a 580 nm) são quantificados em Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Os valores da IC<sub>50</sub> são calculados por análise de regressão linear da percentagem de inibição de cada composto em 12 concentrações.

#### FLT3 e PDGFRβ (Teste Celular)

Os efeitos dos compostos da invenção sobre a atividade celular de FLT3 e PDGFRβ são conduzidos usando métodos idênticos conforme descrito acima para atividade celular de FGFR3, exceto que ao invés de usar Ba/F3-TEL-FGFR3, são usados Ba/F3-FLT3-ITD e Ba/F3-Tel-PDGFRβ, respectivamente.

#### b-Raf – Teste enzimático

Os compostos da invenção são testados para sua capacidade para inibir a atividade de b-Raf. O teste é realizado em lâminas de 384 cavidades MaxiSorp (NUNC) com paredes pretas e fundo claro. O substrato, IκBα é diluído em DPBS (1:750) e 15 μl é adicionado a cada cavidade. As lâminas são incubadas a 4°C de um dia para o outro e lavadas 3 vezes com TBST (25 mM de Tris, pH 8.0, 150 mM de NaCl e 0,05% de Tween-20) usando a lavadora de lâminas EMBLA. As lâminas são bloqueadas por Superblock (15 μl/cavidade) por 3 horas em temperatura ambiente, lavadas 3 vezes com TBST e secadas batendo de leve. Tampão de teste contendo 20 μM de ATP (10 μl) é adicionado a cada cavidade seguido por 100 nl ou 500 nl de composto. B-Raf é diluído no tampão de teste (1 μl em 25 μl) e 10 μl de b-Raf diluído é adicionado a cada cavidade (0,4 μg/cavidade). As lâminas são incubadas em temperatura ambiente por 2,5 horas. A reação das quinases é refreada lavando as lâminas 6 vezes com TBST. Anticorpo fosf-IκBα (Ser32/36) é diluído em Superblock (1:10.000) e 15 μl é adicionado a cada cavidade. As lâminas são incubadas a 4°C de um dia para o outro e lavado 6 vezes com TBST. IgG anticamundongo de cabra conjugada a AP é diluída em Superblock (1:1.500) e 15 μl é adicionado a cada cavidade. As lâminas são incubadas em temperatura ambiente por 1 hora e lavadas 6 vezes com

TBST. 15 µl de substrato Attophos AP fluorescente (Promega) é adicionado a cada cavidade e as lâminas são incubadas em temperatura ambiente por 15 minutos. As lâminas são lidas em Acquest ou Analyst GT usando um Programa da Intensidade de Fluorescência (Excitação 455 nm, Emissão 580 nm).

#### b-Raf – Teste celular

Os compostos da invenção são testados em células A375 para sua capacidade para inibir a fosforilação de MEK. A linhagem celular A375 (ATCC) é derivada de um paciente com melanoma humano e tem uma mutação V599E no gene B-Raf. Os níveis de MEK fosforilado são elevados devido à mutação de B-Raf. Células A375 sub-confluentes a confluentes são incubadas com compostos por 2 horas a 37°C em meio sem soro. Em seguida, as células são lavadas uma vez com PBS frio e lisadas com o tampão de lise contendo Triton X100 a 1%. Depois de centrifugação, os sobrenadantes são submetidos a SDS-PAGE, e em seguida transferidos para membranas de nitrocelulose. As membranas são em seguida submetidas a *Western blotting* com anticorpo anti-fosfo-MEK (ser217/221) (Cell Signaling). A quantidade de MEK fosforilado é monitorada pela densidade de bandas de fosfo-MEK sobre as membranas de nitrocelulose.

#### Upstate KinaseProfiler™ – Teste de ligação de filtro radio-enzimático

Os compostos da invenção são testados para sua capacidade para inibir membros individuais de um painel de quinase (uma lista parcial e não limitante de quinases inclui: Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e/ou TrkB. Os compostos são testados em duplicatas em uma concentração final de 10 µM seguindo este protocolo genérico. Observar que a composição tampão de quinase e os substratos variam para as diferentes quinases incluídas no painel "Upstate KinaseProfiler™". Tampão de quinase (2.5 µL, 10x – contendo MnCl<sub>2</sub> quando requerido), quinase ativa (0,001-0,01 Unidades; 2,5 µL), peptídeo específico ou Poli(Glu4-Tyr) (5-500 µM ou 0,01 mg/ml) em tampão de quinase e tampão de quinase (50 µM; 5

5  $\mu\text{L}$ ) são misturados em um eppendorf sobre gelo. Uma mistura de Mg/ATP (10  $\mu\text{L}$ ; 67,5 (ou 33,75) mM de  $\text{MgCl}_2$ , 450 (ou 225)  $\mu\text{M}$  de ATP e 1  $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$  de  $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{-ATP}$  (3000 Ci/mmol)) é adicionado e a reação é incubada a cerca de 30°C por cerca de 10 minutos. A mistura da reação é pintada (20  $\mu\text{L}$ ) sobre um papel quadrado de 2 cm x 2 cm P81 (fosfocelulose, para substratos peptídicos carregados positivamente) ou Whatman N° 1 (para substrato peptídico Poli (Glu4-Tyr)). Os quadrados de teste são lavados 4 vezes, por 5 minutos cada, com 0,75% de ácido fosfórico e lavados uma vez com acetona por 5 minutos. Os quadrados de teste são transferidos para um frasco de cintilação, 5 ml de coquetel de cintilação são adicionados e a incorporação de  $\text{P}^{32}$  (cpm) ao substrato peptídico é quantificado com um contador de cintilação Beckman. A percentagem de inibição é calculada para cada reação.

Compostos de Fórmula I, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, apresentam valiosas propriedades farmacológicas, por exemplo, conforme indicado pelos testes *in vitro* descritos neste pedido. Por exemplo, preferencialmente os compostos de Fórmula I apresentam uma  $\text{IC}_{50}$  dentro do alcance de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-5}$  M, preferencialmente menos de 500 nM, 250 nM, 100 nM e 50 nM para BCR-Abl selvagem e G250E, E255V, T315I, F317L e M351T BCR-Abl mutantes. Preferencialmente os compostos de Fórmula I, em uma concentração de 10  $\mu\text{M}$ , preferencialmente apresentam uma percentagem de inibição de mais de 50%, preferencialmente mais de cerca de 70%, contra as quinases Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e/ou TrkB.

Por exemplo, 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-5-trifluorometil-benzamida (Exemplo 2):

a). tem uma  $\text{IC}_{50}$  de <0,5 nM, 56 nM, 43 nM, 63 nM <0,5 nM e <0,5 nM para tipo selvagem, G250E, E255V, T315I, F317L e M351T Bcr-abl, respectivamente;

b). tem uma  $\text{IC}_{50}$  de 2 nM e 32 nM para testes de b-RAF enzimá-

tico e celular, respectivamente;

c). tem uma  $IC_{50}$  de 4 nM contra PDGFR $\beta$  no teste celular; e

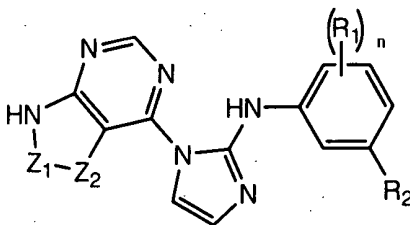
d). em uma concentração de 10  $\mu$ M, inibe as seguintes quinases pela percentagem mostrada dentro de parênteses (por exemplo, 100% significam inibição completa, 0% significa nenhuma inibição): Abl (99%), Bcr-Abl (99%), BMX (99%), BTK (99%), c-RAF (98%), CSK (97%), c-SRC (100%), Fes (71%), FGFR3 (89%), Lck (99%), MKK6 (99%), p70S6K (86%), PDGFR $\beta$  (83%), Rsk1 (88%), SAPK2 $\alpha$  (97%), Tie2 (99%) e TrkB (100%).

Por exemplo, N-[4-(4-etila-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenila]-3-metóxi-5-[1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida (composto 9 da Tabela 1) tem uma  $IC_{50}$  de 4 nM e 40 nM no teste de FGFR3 enzimático e celular, respectivamente.

Deve ser entendido que os exemplos e modalidades descritos aqui, neste pedido de patente, são para fins de ilustração somente e que várias modificações ou alterações à luz dos mesmos serão sugeridos às pessoas versadas na técnica e devem ser incluídos dentro do espírito e do campo de ação deste pedido e do âmbito das reivindicações anexadas. Todas as publicações, patentes, e requerimentos de patente citados aqui, neste pedido de patente, são por este incorporados por meio de referência para todos os fins.

## REIVINDICAÇÕES

### 1. Composto de Fórmula I:



na qual:

n é selecionado entre 0, 1, 2, 3 e 4;

5 Z<sub>1</sub> é selecionado entre N, C(O) e CR<sub>3</sub>; em que R<sub>3</sub> é selecionado entre hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alquila halo-substituído, C<sub>1-4</sub> alcóxi halo-substituído, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>5-8</sub> heteroarila, C<sub>3-12</sub> cicloalquila, C<sub>3-8</sub> heterocicloalquila e NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; em que R<sub>5</sub> é selecionado de modo independente entre hidrogênio e C<sub>1-4</sub> alquila; e R<sub>6</sub> é selecionado entre hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila e C<sub>6-12</sub> arila; e em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R<sub>3</sub> é opcionalmente substituída com 1 a 3 radicais selecionados de modo independente entre hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alquila halo-substituído e C<sub>1-4</sub> alcóxi halo-substituído;

15 Z<sub>2</sub> é selecionado entre N e CR<sub>4</sub>; em que R<sub>4</sub> é selecionado entre hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alquila halo-substituído, C<sub>1-4</sub> alcóxi halo-substituído, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>5-8</sub> heteroarila, C<sub>3-12</sub> cicloalquila, C<sub>3-8</sub> heterocicloalquila e NR<sub>5</sub>R<sub>5</sub>; e em que a ligação entre Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub> é selecionada entre uma ligação única e uma ligação dupla; R<sub>5</sub> é selecionado de modo independente entre hidrogênio e C<sub>1-4</sub> alquila; e em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R<sub>4</sub> é opcionalmente substituída com 1 a 3 radicais selecionados de modo independente entre hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> alquila halo-substituído e C<sub>1-4</sub> alcóxi halo-substituído;

R<sub>1</sub> é selecionado entre halo, C<sub>1-4</sub> alquila e C<sub>1-4</sub> alcóxi;

25 R<sub>2</sub> é selecionado entre NR<sub>5</sub>C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>C(O)R<sub>6</sub>, C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>6</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> e NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>; em que R<sub>5</sub> é selecionado de modo independente entre hidrogênio e C<sub>1-4</sub> alquila; e R<sub>6</sub> é selecionado entre hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>6-12</sub> arila, C<sub>5-8</sub> heteroarila, C<sub>3-12</sub> cicloalquila e

$C_{3-8}$  heterocicloalquila; em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila de  $R_6$  é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais selecionados de modo independente entre halo, ciano, nitro,  $C_{1-4}$  alquila halo-substituído,  $C_{1-4}$  alcóxi halo-substituído,  $C_{5-12}$  heteroarila- $C_{0-4}$  alquila e  $C_{3-12}$  heterocicloalquila- $C_{0-4}$  alquila; em que quaisquer substituintes heteroarila ou heterocicloalquila de  $R_6$  podem ser opcionalmente substituídas por um radical selecionado de modo independente entre  $C_{1-4}$  alquila e  $C_{3-12}$  heterocicloalquila; e os sais, hidratos, solvatos e isômeros dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

10                    2. Composto de acordo com a reivindicação 1 na qual:

$n$             é selecionado entre 1, 2, 3 e 4;

$Z_1$         é selecionado entre N, C(O) e CH;

$Z_2$         é selecionado entre N e  $CR_4$ ; em que  $R_4$  é selecionado entre hidrogênio e halo; e em que a ligação entre  $Z_1$  e  $Z_2$  é selecionada entre uma ligação única e uma ligação dupla;

$R_1$         é selecionado entre  $C_{1-4}$ alquil e  $C_{1-4}$ alcóxi;

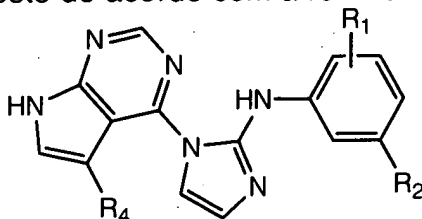
$R_2$         é selecionado entre  $NR_5C(O)R_6$ ,  $C(O)NR_5R_6$  e  $NR_5R_6$ ;

em que  $R_5$  é selecionado de modo independente entre hidrogênio e  $C_{1-4}$  alquila; e  $R_6$  é selecionado entre hidrogênio,  $C_{1-4}$  alquila e  $C_{6-12}$  arila; em que qualquer arila de  $R_6$  é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais selecionados de modo independente entre  $C_{1-4}$  alquila halo-substituído,  $C_{5-12}$  heteroarila- $C_{0-4}$  alquila e  $C_{3-12}$  heterocicloalquila- $C_{0-4}$  alquila; em que quaisquer substituintes heteroarila ou heterocicloalquila de  $R_6$  podem ser opcionalmente substituídas por um radical selecionado de modo independente entre  $C_{1-4}$  alquila e  $C_{3-12}$  heterocicloalquila; e os sais, hidratos, solvatos e isômeros dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

3. O composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado entre: N-{3-[1-(3-Bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenila}-3-trifluorometil-benzamida; 4-Metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenila]-3-[1-(9H-purin-6-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; 4-Metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenila]-3-[1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; N-{4-Metil-3-[1(6-

oxo-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-3-trifluorometil-benzamida; N-{4-Metil-3-[1-(9H-purin-6-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-3-trifluorometil-benzamida; e N-{4-Metil-3-[1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-3-trifluorometil-benzamida.

- 5 4. O composto de acordo com a reivindicação 1 de Fórmula Ia:



na qual:

R<sub>1</sub> é selecionado entre metila e metóxi;

R<sub>2</sub> é selecionado entre NHC(O)R<sub>6</sub>, C(O)NHR<sub>6</sub> e NHR<sub>6</sub>; em

que R<sub>6</sub> é selecionado entre hidrogênio, metila e fenila; em que qualquer feni-  
 10 la de R<sub>6</sub> é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais selecionados de mo-  
 do independente entre trifluorometila, imidazolila, piperidinil, piperazinila e  
 piperazinil-metila; em que quaisquer substituintes heteroarila ou heterociclo-  
 alquila de R<sub>6</sub> podem ser opcionalmente substituídas por um radical selecio-  
 nado de modo independente entre metila, etila e pirrolidinila.

- 15 5. Composto de acordo com a reivindicação 4 selecionado entre:  
 4-Metil-N-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenila]-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-  
 d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-  
 {4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-5-  
 trifluorometil-benzamida; 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[1-(7H-pi-  
 20 rrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-3-trifluorometil-benza-  
 mida; 3-(4-Etila-piperazin-1-ilmetil)-N-{4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-  
 4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-5-trifluorometil-benzamida; N-{4-Metil-3-[1-  
 (7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-3-(4-pirrolidin-1-  
 il-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-Metóxi-N-[4-(2-metil-imidazol-1-  
 25 il)-3-trifluorometil-fenila]-5-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-i-  
 lamino]-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]  
 pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-5-trifluorometil-benzamida; 4-Me-  
 til-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenila]-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]piri-

midin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; N-[4-(4-Etila-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenila]-3-metóxi-5-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; N-[4-(4-Etila-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenila]-4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; 3-(4-Etila-piperazin-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-5-trifluorometil-benzamida; 3-[1-(5-Fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenila)-benzamida; N-{4-Metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-3-trifluorometil-benzamida; 4-Metil-N-[4-(2-metilimidazol-1-il)-3-trifluorometil-fenila]-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzamida; N-{3-[1-(5-Chloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-4-metil-fenila}-3-trifluorometil-benzamida; N-{4-Metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-benzamida; N-{4-Metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-acetamida; 4-Metil-N3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-benzeno-1,3-diamina; e 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-{4-metil-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino]-fenila}-5-trifluorometil-benzamida.

6. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1, em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

7. Método para tratar uma doença em um animal no qual a inibição da atividade da quinase pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia e/ou a sintomatologia da doença, cujo método compreende administrar ao animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da reivindicação 1.

8. Método de acordo com a reivindicação 7 no qual a quinase é selecionada entre Abl, Bcr-Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e TrkB.

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

fabricação de um medicamento para tratar uma doença em um animal na qual a atividade da quinase de Abl, Bcr-Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , 5 SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e TrkB contribui para a patologia e/ou a sintomatologia da doença.

**RESUMO**

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DA PROTEÍNA QUINASE**".

A invenção proporciona uma nova classe de compostos, composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos e métodos para usar os referidos compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados com atividade anormal ou desregulada de quinase, particularmente doenças ou distúrbios que envolvem ativação anormal das quinasas Abl, Bcr-Abl, BMX, BTK, CHK2, c-RAF, CSK, c-SRC, Fes, FGFR3, Flt3, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , JNK2 $\alpha$ 2, Lck, Met, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, p70S6K, PDGFR $\beta$ , PKA, PKB $\alpha$ , PKD2, Rsk1, SAPK2 $\alpha$ , SAPK2 $\beta$ , SAPK3, SGK, Tie2 e TrkB.