

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

(21) **PI0609296-9 A2**



(22) Data de Depósito: 01/05/2006  
(43) Data da Publicação: 23/03/2010  
(RPI 2046)

(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/506 (2010.01)  
A61P 7/00 (2010.01)  
A61P 37/00 (2010.01)  
A61P 35/00 (2010.01)

(54) Título: **USO DE DERIVADOS DE  
PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA PARA O  
TRATAMENTO DE MASTOCITOSE SISTÊMICA**

(57) Resumo: USO DE DERIVADOS DE  
PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA PARA O TRATAMENTO DE  
MASTOCITOSE SISTÊMICA. A presente invenção refere-se ao uso de  
derivados de pirimidilaminobenzamida para a preparação de um  
fármaco para o tratamento de mastocitose sistêmica.

(30) Prioridade Unionista: 02/05/2005 US 60/676,740

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): Dorian Fabbro, Jürgen Mestan, Leila Alland,  
Paul W. Manley

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006016541 de 01/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/119154 de 09/11/2006

Relatório Descritivo de Patente de Invenção para "**USO DE DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA PARA O TRATAMENTO DE MASTOCITOSE SISTÊMICA**".

**SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

5 A presente invenção refere-se ao uso de derivados de pirimidilaminobenzamida para a preparação de um fármaco para o tratamento de mastocitose sistêmica. A presente invenção também se refere a um método de tratamento de mastocitose sistêmica.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

10 A Mastocitose Sistêmica (SM) pode ser classificada como SM indolente (pouca ou nenhuma evidência de função do órgão comprometida), SM agressiva (presença de função do órgão comprometida), doença hematológica de células não-mastocíticas associada com SM (SM-AHNMD) e leucemia de mastócitos. A apresentação clínica de SM em adultos é heterogênea e inclui doença epitelial (geralmente urticária pigmentosa), sintomas de liberação de mediadores dos mastócitos (dor de cabeça, rubor, delírio, síncope, anafilaxia, etc) e lesão direta ou indireta em órgão (dor óssea de lesões osteolíticas, osteoporose ou fraturas ósseas, hepatosplenomegalia, citopenia do envolvimento da medula óssea). Além disso, cerca de 20% dos  
15  
20 pacientes com SM podem apresentar eosinofilia sanguínea significativa e algumas vezes isolada (Tefferi e Pardanani 2004).

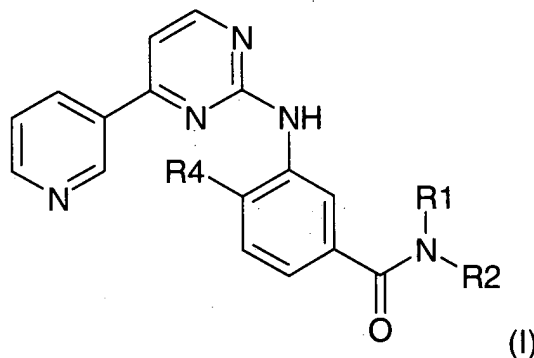
Em geral, a leucemia de mastócitos é uma doença terminal com sobrevivência avaliada em meses e sem terapia eficaz até o momento. O histórico natural de SM indolente é muito melhor, com sobrevivência média  
25 avaliada em décadas e progressão rara para SM agressiva e SM-AHNMD. A consequência da SM-AHNMD é determinada pela AHNMD associada e é significativamente pior do que SM sem AHNMD. Tanto na SM indolente, como na SM agressiva sem AHNMD, o conteúdo aumentado de mastócitos na medula óssea e eosinófilos, fosfatase alcalina sérica elevada, anemia e hepatosplenomegalia foram associadas com mau prognóstico (Tefferi e Pardanani 2004). A remissão histológica e clínica e completa foi alcançada em  
30 pacientes com SM associada com a fusão do gene FIP1L1-PDGFR $\alpha$  quando

tratada com Gleevec® (Pardanani 2003a, Pardanani 2003b).

Descobriu-se que os derivados de pirimidilaminobenzamida são eficazes contra SM, especialmente, SM associada com a fusão do gene FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . O problema a ser solucionado pela presente invenção é desenvolver os derivados de pirimidilaminobenzamida que são úteis, especialmente, no tratamento de mastocitose sistêmica, em especial SM associada com a fusão do gene FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se ao uso de compostos de pirimidilaminobenzamida de fórmula (I) (daqui por diante: "DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA"):



onde

R<sub>1</sub> representa hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior-alcóxi inferior, alquila inferior-acilóxi, alquila inferior-carbóxi, alquila inferior-alcoxicarbonila inferior ou alquila inferior-fenila;

R<sub>2</sub> representa hidrogênio, alquila inferior, opcionalmente substituído por um ou mais radicais R<sub>3</sub> idênticos ou diferentes, cicloalquila, benzocicloalquila, heterociclila, um grupo arila ou um grupo heteroarila mono ou bicíclico que compreende zero, um, dois ou três átomos de nitrogênio e zero ou um átomo de oxigênio e zero ou um átomo de enxofre, cujos grupos em cada caso são, não substituídos ou mono ou polissubstituídos;

e R<sub>3</sub> representa hidróxi, alcóxi inferior, acilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila inferior, carbamoila, carbamoila N-mono ou N,N-dissubstituída, amino, amino mono ou dissubstituído, cicloalquila, heterociclila, um grupo arila ou um grupo heteroarila mono ou bicíclico que compreende zero, um, dois ou três átomos de nitrogênio e zero ou um átomo de oxigênio e zero ou um á-

tomo de enxofre, cujos grupos, em cada caso são, não substituídos ou mono ou polissubstituídos;

ou onde  $R_1$  e  $R_2$  juntos representam alquilenos com quatro, cinco ou seis átomos de carbono opcionalmente mono- ou dissubstituídos por alquila inferior, cicloalquila, heterociclila, fenila, hidróxi, alcóxi inferior, amino, amino mono ou dissubstituído, oxo, piridila, pirazinila ou pirimidinila; benzalquilenos com quatro ou cinco átomos de carbono; oxa-alquilenos com um oxigênio e três ou quatro átomos de carbono; ou aza-alquilenos com um nitrogênio e três ou quatro átomos de carbono, onde nitrogênio é, não substituído ou substituído por alquila inferior, alquila inferior-fenila, alquila inferior-alcoxicarbonila inferior, alquila inferior-carbóxi, alquila inferior-carbamoila, alquila inferior-carbamoila N-mono ou N,N-dissubstituída, cicloalquila, alcoxicarbonila inferior, carbóxi, fenila, fenila, piridinila, pirimidinila ou pirazinila substituída;

$R_4$  representa hidrogênio, alquila inferior ou halogênio; e um N-óxido ou um sal farmacologicamente aceitável de tal composto para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de mastocitose sistêmica e SM associada com a fusão do gene FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . A presente invenção refere-se adicionalmente ao uso de compostos da fórmula I para tratar ou prevenir a mastocitose sistêmica.

Os termos gerais usados acima e daqui por diante no presente documento apresentam, de preferência, dentro do contexto desta descrição os seguintes significados, a menos que indicados de outra maneira:

O prefixo "inferior" denota um radical que possui e inclui no máximo 7, especialmente, possui e inclui no máximo 4 átomos de carbono, sendo que os radicais em questão são ou lineares ou ramificados com ramificação simples ou múltipla.

Onde a forma plural usada em compostos, sais e similares, tem intenção de incluir também um único composto, sal ou similar.

Quaisquer átomos de carbono assimétricos podem estar presentes na configuração (R), (S) ou (R,S), de preferência, na configuração (R) ou (S). Deste modo, os compostos podem estar presentes como misturas de isô-

meros ou como isômeros puros, de preferência, como diastereômeros de enantiômero puro.

A invenção refere-se também aos possíveis tautômeros dos compostos de fórmula I.

5 A alquila inferior, de preferência, é alquila de 1, inclusive a 7, inclusive, de preferência, de 1, inclusive a 4, inclusive e, é linear ou ramificada; de preferência, a alquila inferior é butila, tal como, n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, propila, tal como, n-propila ou isopropila, etila ou metila. De preferência alquila inferior é metila, propila ou terc-butila.

10 A acila inferior é, de preferência, formila ou alquilcarbonila inferior, em particular, acetila.

Um grupo arila é um radical aromático que é ligado à molécula através de uma ligação situada em um átomo de carbono de anel aromático do radical. Em uma modalidade preferida, a arila é um radical aromático que  
 15 possui de 6 a 14 átomos de carbono, especialmente, fenila, naftila, tetraidronaftila, fluorenila ou fenantrenila e, é não substituída ou substituída por um ou mais, de preferência, até três, especialmente, um ou dois substituintes, especialmente selecionados de amino, amino mono ou dissubstituído, halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquinila inferior, fenila, hidróxi, hidróxi eterificado ou esterificado, nitro, ciano, carbóxi, carbóxi esterificado, alcanoíla, benzoíla, carbamoíla, carbamoíla N-mono ou  
 20 N,N-dissubstituída, amidino, guanidino, ureído, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, feniltio, alquiltio inferior-fenila, alquilfeniltio inferior, alquilsulfinila inferior, fenilsulfinila, alquilsulfinila inferior-fenila, alquilfenilsulfinila inferior, alquilsulfonyla inferior, fenilsulfonyla, alquilsulfonyla inferior-fenila, alquilfenilsulfonyla inferior, alquilmercapto inferior-halogênio, alquilsulfonyla inferior-halogênio, tal como, em especial, trifluorometanosulfonyla, diidroxibora (-B(OH)<sub>2</sub>), heterociclila, um grupo heteroarila mono ou bicíclico e alquilenos dióxido inferior ligado em átomos de carbono adjacentes do anel, tal como, metileno dióxido. A  
 25 arila é mais preferencialmente fenila, naftila ou tetraidronaftila, que em cada caso é, não substituída ou independentemente substituída por um ou dois substituintes selecionado a partir do grupo que compreende halogênio, es-

30

pecialmente, flúor, cloro ou bromo; hidróxi; hidróxi eterificado por alquila inferior, por exemplo, por metila, por alquila inferior-halogênio, por exemplo, trifluorometila ou por fenila; alquilenos dióxido inferior ligados a dois átomos de carbono adjacentes, por exemplo, metilenodioxido, alquila inferior, por exemplo, metila ou propila; alquila inferior-halogênio, por exemplo, trifluorometila; alquila inferior-hidróxi, por exemplo, hidroximetila ou 2-hidróxi-2-propila; alquila inferior-alcóxi inferior; por exemplo, metoximetila ou 2-metoxietila; alquila inferior-alcoxicarbonila inferior, por exemplo, metoxicarbonilmetila; alquinila inferior, tal como, 1-propinila; carbóxi esterificado, especialmente, alcoxicarbonila inferior, por exemplo, metoxicarbonila, n-propóxi carbonila ou isopropóxi carbonila; carbamoila N-mono substituída, em particular, carbamoila monossubstituída por alquila inferior, por exemplo, metila, n-propila ou isopropila; amino; alquilamino inferior, por exemplo, metilamino; di-alquilamino inferior, por exemplo, dimetilamino ou dietilamino; alquilenos-amino inferior, por exemplo, pirrolidino ou piperidino; oxa-alquilenos-amino inferior, por exemplo, morfolino, aza-alquilenos-amino inferior, por exemplo, piperazino, acilamino, por exemplo, acetilamino ou benzoilamino; alquilsulfonila inferior, por exemplo, metilsulfonila; sulfamoila; ou fenilsulfonila.

Um grupo cicloalquila é, de preferência, ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila ou cicloheptila e pode ser, não substituído ou substituído por um ou mais, especialmente, um ou dois, substituintes selecionados a partir do grupo definido acima como substituintes para arila, mais preferencialmente por alquila inferior, tal como, metila, alcóxi inferior, tal como, metóxi ou etóxi ou hidróxi e, adicionalmente, por oxo ou fundido em um anel benzo, tal como, em benzociclopentila ou benzociclohexila.

A alquila substituída é alquila conforme a última definição, especialmente, alquila inferior, de preferência, metila; onde um ou mais, especialmente, até três, substituintes podem estar presentes, primeiramente a partir do grupo selecionado de halogênio, especialmente, flúor, amino, N-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior, N-alcanoilamino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcoxicarbonila inferior e alcoxicarbonila inferior-fenila. Trifluorometila é especialmente preferido.

Amino mono ou dissustituído é, especialmente, amino substituído por um ou dois radicais independentemente selecionados uns aos outros, a partir de alquila inferior, tal como, metila; alquila inferior-hidróxi, tal como, 2-hidroxi etila; alquila inferior alcóxi inferior, tal como, metóxi etila; alquila inferior-fenila, tal como, benzila ou 2-feniletila; alcanoíla inferior, tal como, acetila; benzoila; benzoila substituída, onde o radical fenila é especialmente substituído por um ou mais, de preferência, um ou dois, substituintes selecionados de nitro, amino, halogênio, N-alquilamino inferior, N,N-dialquilamino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcoxicarbonila inferior, alcanoíla inferior e carbamoíla; e alcoxicarbonila inferior-fenila, onde o radical fenila é, não substituído ou especialmente substituído por um ou mais, de preferência, um ou dois, substituintes selecionados de nitro, amino, halogênio, N-alquilamino inferior, N, N-di-alquilamino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcoxicarbonila inferior, alcanoíla inferior e carbamoíla e; é, de preferência, N-alquilamino inferior, tal como, N-metilamino, alquilamino inferior-hidróxi, tal como, 2-hidroxi etilamino ou 2-hidroxi propila, alcóxi inferior alquila inferior, tal como, metóxi etila, alquilamino inferior-fenila, tal como, benzilamino, N,N-dialquilamino inferior, N-alquila inferior-fenila-N-alquilamino inferior, N, N-di-alquilfenilamino inferior, alcanoilamino inferior, tal como, acetilamino ou um substituinte selecionado a partir do grupo que compreende benzoilamino e alcoxicarbonilamino inferior-fenila, onde o radical fenila em cada caso é, não substituído ou especialmente substituído por nitro ou amino ou também por halogênio, amino, N-alquilamino inferior, N, N-di-alquilamino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcoxicarbonila inferior, alcanoíla inferior, carbamoíla ou aminocarbonilamino. Amino dissustituído é também alquilenamino inferior, por exemplo, pirrolidino, 2-oxo-pirrolidino ou piperidino; oxa-alquilenamino inferior, por exemplo, morfolino, ou aza-alquilenamino inferior, por exemplo, piperazino ou piperazino N-substituído, tal como, N-metilpiperazino ou N-metoxicarbonilpiperazino.

O halogênio é especialmente flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente, flúor, cloro ou bromo.

Hidróxi eterificado é, especialmente, alquilóxi C<sub>8</sub>-C<sub>2</sub>, tal como, n-

decilóxi, alcóxi inferior (preferido), tal como, metóxi, etóxi, isopropilóxi ou terc-butilóxi, alcóxi inferior-fenila, tal como, benzilóxi, fenilóxi, alcóxi inferior-halogênio, tal como, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi ou 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi ou alcóxi inferior que é substituído por heteroarila mono ou bicíclica que compreende um ou dois átomos de nitrogênio, de preferência, 5 alcóxi inferior que é substituído por imidazolila, tal como, 1 H-imidazol-1-ila, pirrolila, benzimidazolila, tal como, 1-benzimidazolila, piridila, especialmente, 2-, 3- ou 4-piridila, pirimidinila, especialmente 2-pirimidinila, pirazinila, isoquinolinila, especialmente 3-isoquinolinila, quinolinila, indolila ou tiazolila.

10 Hidróxi esterificado é especialmente alcanoiloxi inferior, benzoi-loxi, alcoxicarboniloxi inferior, tal como, terc-butoxicarboniloxi ou alcoxicarboniloxi inferior-fenila, tal como, benziloxicarboniloxi.

Carbóxi esterificado é, especialmente, alcoxicarbonila inferior, tal como, terc-butoxicarbonila, iso-propoxicarbonila, metoxicarbonila ou etoxi-15 carbonila, alcoxicarbonila inferior-fenila ou feniloxicarbonila.

Alcanoíla é primeiramente alquilcarbonila, especialmente, alcanoilila inferior, por exemplo, acetila.

Carbamoíla N-mono ou N,N-dissubstituída é, especialmente, substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a 20 partir de alquila inferior, alquila inferior-fenila e alquila inferior-hidróxi ou alquilenos inferior, oxa-alquilenos inferior ou aza-alquilenos inferior opcionalmente substituído no átomo de nitrogênio terminal.

Um grupo heteroarila mono ou bicíclico que compreende zero, um, dois ou três átomos de nitrogênio e, zero ou um átomo de oxigênio e, 25 zero ou um átomo de enxofre, cujos grupos, em cada caso são, não substituídos ou mono ou polissubstituídos, refere-se a uma porção heterocíclica que é insaturada no anel que liga o radical heteroarila ao restante da molécula na fórmula I e, é, de preferência, um anel, onde no anel de ligação, mas também opcionalmente em qualquer anel temperado, pelo menos um átomo de 30 carbono é substituído por um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre; onde o anel de ligação possui, de preferência, de 5 a 12, mais preferencialmente 5 ou 6 átomos do anel e; que

pode ser não substituído ou substituído por um ou mais, especialmente, um ou dois, substituintes selecionados a partir do grupo definido acima como substituintes para arila, mais preferencialmente, por alquila inferior, tal como, metila, alcóxi inferior, tal como, metóxi ou etóxi ou hidróxi. De preferência, o grupo heteroarila mono ou bicíclico é selecionado de 2H-pirrolila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, pirazolila, indazolila, purinila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, ftalazinila, nftiridinila, quinoxalila, quinazolinila, quinnolinila, pteridinila, indolizinila, 3H-indolila, indolila, isoindolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, tetrazolila, furazanila, benzo[d]pirazolila, tienila e furanila. Mais preferencialmente, o grupo heteroarila mono ou bicíclico é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolila, imidazolila, tal como, 1H-imidazol-1-ila, benzimidazolila, tal como, 1-benzimidazolila, indazolila, especialmente, 5-indazolila, piridila, especialmente, 2-, 3- ou 4-piridila, pirimidinila, especialmente, 2-pirimidinila, pirazinila, isoquinolinila, especialmente 3-isoquinolinila, quinolinila, especialmente 4- ou 8-quinolinila, indolila, especialmente, 3-indolila, tiazolila, benzo[d]pirazolila, tienila e furanila. Em uma modalidade preferida da invenção, o radical piridila é substituído por hidróxi na posição orto no átomo de nitrogênio e, portanto, existe pelo menos parcialmente na forma do tautômero correspondente que é piridin-(1H)2-ona. Em outra modalidade preferida, o radical pirimidinila é substituído por hidróxi tanto na posição 2, como na posição 4 e, portanto, existe em diversas formas tautoméricas, por exemplo, como pirimidina-(1H, 3H)2,4-diona.

Heterociclila é, especialmente, um sistema heterocíclico com cinco, seis ou sete membros com um ou dois heteroátomos selecionado a partir do grupo que compreende nitrogênio, oxigênio e enxofre, que pode ser insaturado ou completa ou parcialmente saturado e é, não substituído ou substituído, especialmente, por alquila inferior, tal como, metila, alquila inferior-fenila, tal como, benzila, oxo ou heteroarila, tal como, 2-piperazinila; heterociclila é, especialmente, 2- ou 3-pirrolidinila, 2-oxo-5-pirrolidinila, piperidinila, N-benzila-4-piperidinila, N-alquila inferior-4-piperidinila, N-alquila inferior-piperazinila, morfolinila, por exemplo, 2- ou 3-morfolinila, 2-oxo-1 H-

azepin-3-ila, 2-tetraidrofurânila ou 2-metila-1,3-dioxolan-2-ila.

Os sais são, especialmente, sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula I. Tais sais são formados, por exemplo, como sais de adição de ácido, de preferência, com ácidos orgânicos ou inorgânicos, a partir de compostos de fórmula I com um átomo de nitrogênio básico, especialmente, os sais farmacologicamente aceitáveis. Os ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo, ácidos de halogênio, tal como, ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico. Os ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, ácidos carbóxicos, fosfônicos, sulfônicos ou sulfâmicos, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácidos amino, tal como, ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, 4-ácido aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido metano-ou etano-sulfônico, ácido 2-hidroxietanosulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido 2-naftalenosulfônico, 1,5-naftaleno-ácido dissulfônico, ácido 2-, 3- ou 4-metilbenzenosulfônico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-cicloexilsulfâmico, ácido N-metila-,N-etila- ou N-propila-sulfâmico ou outros ácidos protônicos orgânicos, tal como, ácido ascórbico.

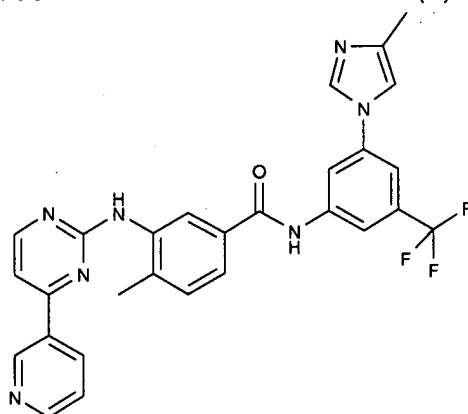
Na presença de radicais negativamente carregados, tal como, carbóxi ou sulfo, os sais também podem ser formados com bases, por exemplo, sais de metal ou amônio, tal como, sais de metal alcalino ou metal alcalino terroso, por exemplo, sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio ou sais de amônio com amônia ou aminas orgânicas adequadas, tais como, monoaminas terciárias, por exemplo, trietilamina ou tri(2-hidroxietila)amina ou bases heterocíclicas, por exemplo, N-etila-piperidina ou N,N'-dimetilpiperazina.

Quando um grupo básico e um grupo ácido estão presentes na mesma molécula, um composto de fórmula I também pode formar sais internos.

Com propósitos de isolamento e purificação também é possível usar sais farmacologicamente inaceitáveis, por exemplo, picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, somente os sais farmacologicamente aceitáveis ou compostos livres são empregados (onde aplicáveis na forma de preparações farmacêuticas), e estes, portanto, são preferidos.

Em vista do relacionamento próximo entre os novos compostos na forma livre e aqueles na forma de seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo, na purificação ou identificação dos novos compostos, qualquer referência aos compostos livres previamente mencionados e daqui por diante deve ser entendida como se referindo também sais correspondentes, conforme apropriado e adequado.

Os compostos dentro do escopo de fórmula I e o processo para sua fabricação são descritos no WO 04/005281 publicado em 15 de janeiro de 2004, que é incorporado no presente pedido à guisa de referência. Um composto preferido é 4-metila-3-[[4-(3-piridinila)-2-pirimidinila]amino]-N-[5-(4-metila-1H-imidazol-1-ila)-3-(trifluorometila)fenila] benzamida e sal farmacologicamente aceitável dos mesmos com a fórmula (II):



(II)

Em cada caso, as citações de pedidos de patente ou publicações científicas são dadas, em particular, aos compostos DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINO BENZAMIDA, o assunto dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são incorporadas no presente pedido com referência a estas publicações.

A estrutura dos ativos identificados por números de código, nomes genéricos ou comerciais pode ser tomada a partir da edição real do compêndio padrão "The Merck Index" ou de bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo, IMS World Publications). O conteúdo correspondente destas é incorporado no presente pedido à guisa de referência.

De maneira surpreendente, descobriu-se agora que os DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA possuem propriedades terapêuticas, que os tornam particularmente úteis como um inibidor de PDGFR $\alpha$  (fator  $\alpha$  de crescimento derivado de plaquetas, também abreviado como PDGRA) e especialmente para o tratamento e profilaxia de doenças induzidas por FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , tal como, mastocitose sistêmica. FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , conforme usado previamente no presente documento e daqui por diante, é a designação do produto de fusão dos genes FIP1L1 (FIP1 tipo 1) com PDGFR $\alpha$ .

Deste modo, a presente invenção refere-se ao uso de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA para a preparação de um fármaco para o tratamento de mastocitose sistêmica induzida por FIP1L1 -PDGFR $\alpha$  ou outras doenças associadas com FIPL1-PDGFR $\alpha$  ou mutações similares que ativem PDGFR $\alpha$ .

A mastocitose sistêmica (SM) inclui SM indolente, SM agressiva e doença hematológica de células não-mastocíticas associada com SM e leucemia de mastócitos.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA para a preparação de uma composição farmacêutica para uso no tratamento de rinite alérgica, dermatite alérgica, alergia a medicamento ou alergia a alimentos, angioedema, urticária, síndrome da morte súbita infantil, aspergilose broncopulmonar, esclerose múltipla ou mastocitose, mais particularmente, para o tratamento de rinite alérgica, dermatite alérgica, alergia a medicamento ou alergia a alimentos, angioedema, urticária, síndrome da morte súbita infantil, aspergilose broncopulmonar, esclerose múltipla ou mastocitose com resistência a imati-

nib.

O termo "rinite alérgica" conforme usado aqui significa qualquer reação alérgica da mucosa nasal. Tal reação alérgica pode ocorrer, por exemplo, perenialmente, por exemplo, conjuntivite vernal ou, de forma ou sazonal, por exemplo, febre do feno.

O termo "dermatite alérgica" conforme usado aqui significa especialmente dermatite atópica, dermatite de contato alérgica e dermatite eczematosa, mas compreende também, por exemplo, dermatite seborréica, Lichen planus, urticária e acne. A dermatite atópica conforme definida no presente documento é uma doença inflamatória da pele vista em indivíduos com uma predisposição hereditária a um limítrofe cutâneo reduzido a prurido. É caracterizada principalmente por extrema coceira, levando a arranhão e fricção que sucessivamente resulta nas lesões típicas de eczema. A dermatite de contato alérgica conforma definida no presente documento é uma forma de dermatite que devido à sensibilização alérgica a diversas substâncias que produzem reações alérgicas na pele de pessoas que possuem hipersensibilidade adquirida ao alérgeno como um resultado da previa exposição ao mesmo.

O termo "alergia a medicamentos ou alergia a alimentos" conforme usado aqui, refere-se a uma reação alérgica produzida por um fármaco ou antígenos ingeridos, tal como, por exemplo, morangos, leite ou ovos. O termo "aspergilose broncopulmonar" refere-se a uma infecção dos pulmões com *Aspergillus*.

O termo "mastocitose" conforme usado aqui, refere-se a mastocitose sistêmica, por exemplo, mastocitoma e também neoplasias de mastócito canina. A mastocitose é uma doença mieloproliferativa com opções limitadas de tratamento e, geralmente, um mau prognóstico. A patogênese da mastocitose foi atribuída à ativação constitutiva do receptor tirosina quinase KIT. Em uma grande maioria de pacientes com mastocitose, a atividade tirosina quinase de KIT ocorre devido a uma mutação dentro do códon 816 da proteína (D816V), que também confere resistência ao imatinib ou mesilato de imatinib, sendo que o último é comercializado como Gleevec® nos esta-

dos Unidos ou Glivec® em outros lugares, in vitro e in vivo.

Os mastócitos desempenham um papel importante como as células primárias causadores das doenças alérgicas aqui mencionadas. A degranulação mediada por IgE ao antígeno específico de mastócitos leva a subseqüente liberação de mediadores químicos e múltiplas citocinas e à síntese de leucotrieno. Além disso, os mastócitos estão envolvidos na patogênese da esclerose múltipla.

As neoplasias de mastócito ocorrem tanto em humanos, como em animais. Em cães, as neoplasias de mastócito são chamadas de mastocitomas e a doença é cumum, representando de 7% a 21% de tumores caninos. Deve ser feita uma distinção entre mastocitose em humanos que, em geral, é transiente ou indolente, e a neoplasia de mastócitos canina, que se comporta, de forma imprevisível, e freqüentemente é agressiva e metastática. Por exemplo, os mastocitomas solitários em humanos freqüentemente não sofrem metástases, em contraste, 50% dos mastocitomas em caninos se desenvolveram de uma forma maligna, conforme calculado por Hottendorf & Nielsen (1969) após a revisão de 46 relatórios publicados sobre tumores em 938 cães.

O câncer na população animal é uma doença espontânea. Os donos de animais, motivados a prolongar a qualidade de vida de seus animais, freqüentemente recorrem ao cuidado e tratamento especializado de veterinários oncologistas em clinicas veterinárias privadas de referência e hospitais veterinários de ensino pelo país. As modalidades terapêuticas de pacientes veterinários com câncer são similares em humanos, incluindo cirurgia, quimioterapia, radioterapia e bioterapia. Calculou-se que existem 42 milhões de cães e aproximadamente 20 milhões de gatos nos Estados Unidos. Utilizando estimativas brutas de incidência de câncer, existem aproximadamente 4 milhões de novos diagnósticos de câncer feitos em cães e um número similar feitos em gatos a cada ano.

Os tumores de mastócitos cutâneos em cães são um problema comum. A maioria dos tumores de mastócitos é benigna e é curada com cirurgia simples; entretanto, se recorrentes ou metastáticos as opções tera-

pêuticas em locais distantes são limitadas. As opções de tratamento para lesões recorrentes podem incluir terapia de radiação por feixe externo. Para metástase distante ou doença disseminada o uso de Lomustine® e vinblastine contendo protocolos de quimioterapia demonstraram alguns benefícios.

- 5 Os locais de metástases em tumores de mastócitos incluem pele, nódulos regionais de linfa, baço, fígado e medula óssea.

O envolvimento do receptor KIT na patogênese da mastocitose é sugerido pela observação de que diversas mutações resultantes da ativação constitutiva de KIT foram detectadas em inúmeras linhas de mastócitos. Por exemplo, um ponto de mutação em c-KIT humano, causando a substituição de Val para Asp816 no domínio fosfotransferase e na auto-ativação de receptor, ocorre em uma linha de leucemia de mastócitos humanos a longo prazo (HMC-1) e o códon correspondente nas duas linhas de mastócito roedor. Além disso, esta mutação de ativação foi identificada in situ, em alguns casos de mastocitose em humanos. As outras duas mutações de ativação foram descobertas na região justamembrana intracelular de KIT, isto é, a substituição Val560Gly na linha de mastócito HMC-1 humana e uma supressão de sete aminoácidos (Thr573-His579) em uma linha de mastócito roedor chamada FMA3.

20 A presente invenção refere-se, mais particularmente, ao uso de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA para a preparação de um fármaco para o tratamento de mastocitose sistêmica.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um método para tratar mastocitose sistêmica que compreende administrar em um mamífero com a necessidade de tal tratamento, uma quantidade terapêuticamente eficaz de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA, sais farmacologicamente aceitáveis ou pro-fármacos destes.

De preferência a presente invenção proporciona um método para tratar mamíferos, especialmente humanos, que sofrem de mastocitose sistêmica que compreende administrar em um mamífero com a necessidade de tal tratamento, uma quantidade inibitória de FIP1L1-PDGFR $\alpha$  de 4-Metila-3-[[4-(3-piridinila)-2-pirimidinila]amino]-N-[5-(4-metila-1H-imidazol-1-ila)-3-

(trifluorometila)fenil] benzamida (Composto (II)) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Na presente descrição, o termo "tratamento" inclui tal tratamento profilático ou preventivo, assim como, um tratamento de supressão curativo ou de doença, incluindo o tratamento de pacientes com risco de contrair a  
5 doença ou suspeita de ter contraído a doença, assim como, pacientes doentes. Este termo inclui adicionalmente o tratamento para o atraso na progressão doença.

O termo "curativo" conforme usado aqui, significa eficácia no  
10 tratamento de casos existentes que causam a mastocitose sistêmica.

O termo "profilático" significa a prevenção do início ou reincidência de doenças que causam a mastocitose sistêmica.

O termo "atraso de progressão" conforme usado aqui, significa a administração do composto ativo em pacientes que se encontram em um  
15 pré-estágio ou em uma fase inicial da doença a ser tratada, em cujos pacientes, por exemplo, uma pré-forma da doença correspondente é diagnosticada ou cujos pacientes se encontram em uma condição, por exemplo, durante um tratamento médico ou uma condição que resulta de um acidente, sob a qual é provável que uma doença correspondente se desenvolva.

20 Esta faixa imprevisível de propriedades significa que o uso de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA é de interesse particular para a fabricação de um medicamento para o tratamento de mastocitose sistêmica.

25 Este efeito podem ser, em especial, clinicamente relevante para os pacientes com mastocitose sistêmica.

Para demonstrar que os DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA são particularmente adequados para o tratamento de mastocitose sistêmica com boa margem terapêutica e outras vantagens, testes clínicos podem ser realizados de uma maneira conhecida para os versados na  
30 técnica.

A dosagem precisa de DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA a ser empregada para inibir a mastocitose sistêmica depende de

diversos fatores que incluem, o hospedeiro, a natureza e severidade da condição que será tratada, o modo de administração. O composto de fórmula I pode ser administrado por via, incluindo oralmente, parenteralmente, por exemplo, intraperitonealmente, intravenosamente, intramuscular, subcutaneamente, intratumoral ou retal ou enteralmente. De preferência, o composto de fórmula I é administrado, de forma oral, de preferência, com uma dosagem diária de 1-300 mg/kg do peso corporal ou, em primatas maiores, uma dosagem diária de 50-5000, de preferência, 500-3000 mg. Uma dosagem diária oral preferida é de 1-75 mg/kg do peso corporal ou, em primatas maiores, uma dosagem diária de 10-2000 mg, administrada como uma dose única ou dividida em múltiplas doses, tal como, duas doses diárias.

Geralmente, uma dose pequena é administrada inicialmente e a dosagem é gradualmente aumentada até que a dosagem ótima para o hospedeiro seja determinada. O limite máximo de dosagem é aquele imposto pelos efeitos colaterais e pode ser determinado por exames para o hospedeiro que está sendo tratado.

Os compostos de fórmula I pode ser combinados com um ou mais transportadores farmacologicamente aceitáveis e, de forma opcional, um ou mais adjuvantes farmacêuticos convencionais e administrados enteralmente, por exemplo, oralmente, na forma de comprimidos, cápsulas, pílulas caplet, etc, ou parenteralmente, por exemplo, intraperitonealmente ou intravenosamente, na forma de soluções ou suspensões injetáveis estéreis. As composições enterais e parenterais podem ser preparadas por meios convencionais.

Os DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA podem usados sozinhos ou combinados com pelo menos um outro composto farmacologicamente ativo para uso nestas patologias. Estes compostos ativos podem ser combinados na mesma preparação farmacêutica ou na forma de preparações combinadas "kit de partes" no sentido de que os parceiros de combinação podem ser independentemente dosados ou através do uso de combinações fixas diferentes com quantidades distintas dos parceiros de combinação, isto é, simultaneamente ou em pontos de tempo diferentes. As partes

do kit de partes então podem ser, por exemplo, simultaneamente administradas ou cronologicamente balanceadas, ou seja, em pontos de tempo diferentes e com intervalos de tempo diferentes para qualquer parte do kit de partes. Os exemplos não limitativos de compostos que podem ser citados para uso em combinação com DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA são os fármacos de quimioterapia citotóxica, tal como, citosina arabinosídeo, daunorubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, VP-16 ou imatinib, etc. Ademais, os DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA podem ser combinados com outros inibidores de transdução de sinal ou outros fármacos contra oncogene almejada com a expectativa de que a sinergia significativa tenha resultado. A invenção refere-se adicionalmente à combinação de um DERIVADO DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA conforme descrito acima no presente documento, com imatinib para o tratamento das doenças e condições descritas acima. A administração de tal combinação pode ser afetada ao mesmo tempo, por exemplo, na forma de uma composição farmacêutica ou preparação combinada fixa ou balanceada seqüencialmente ou a tempo. A administração de um DERIVADO DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA em uma forma de dosagem conforme descrita acima e de imatinib em sua forma comercializada de GLEEVEC® no US/GLIVEC® na Europa e com as dosagens consideradas para estas formas de dosagem é atualmente preferida.

O tratamento de mastocitose sistêmica com a combinação acima pode ser autodenominado como a primeira linha de tratamento, isto é, o tratamento de uma doença recentemente diagnosticada sem qualquer quimioterapia precedente ou similar, ou este também pode ser autodenominado como a segunda linha de tratamento, isto é, o tratamento da doença após o tratamento precedente com imatinib ou um DERIVADO DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA, dependendo da severidade ou estágio da doença, assim como, a condição total do paciente, etc.

A eficácia dos DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA para o tratamento de mastocitose sistêmica é ilustrada através dos resultados dos seguintes exemplos. Estes exemplos ilustram a invenção sem limitar de qualquer maneira o seu escopo:

### Análise de proliferação de independência celular IL-3:

Os efeitos de compostos na viabilidade e proliferação das células são determinados usando o kit de análise de Detecção de ATP luminescente ATPLite<sup>®</sup> disponível junto a Perkin Elmer Life Sciences (Cat. No: 6016947) de acordo com as instruções dos fornecedores. Este sistema de análise é baseado na produção de luz (luminescência) causada pela reação de ATP com luciferase e D-luciferin.

As linhas celulares Ba/F3 FIP-PDGFR $\alpha$ , Ba/F3 kit D-816-V, Ba/F3 kit D-816-Y, Ba/F3 kit delVV, Ba/F3 kit R-634-W, crescem em suspensão em RPMI 1640 (Invitromex, Cat.No.: L0501), 10 % de soro fetal bovino (Amimed, Cat.No.: 2-01F86-I), 2 mM L-glutamina (Gibco), são disseminadas em placas negras de cultura tecidual de 96 cavidades (Packard) em uma densidade de 10000 células por cavidade em meio completo de 50  $\mu$ L imediatamente seguidas pela adição de 50  $\mu$ L por diluições com duas dobras seriais da cavidade de compostos 2x concentrados (duplicatas). As células sem composto são usadas como um controle e meio sem células é usado para determinar o sinal de base da análise. Após 70h de incubação (37°C, 5% de CO<sub>2</sub>), as células são lisadas pela adição de 50  $\mu$ L de solução de lise de célula de mamífero na cavidade (fornecida com o kit) e 5 min de agitação em um agitador de placa orbital a 700 rpm. Subseqüentemente, 50  $\mu$ L de solução de substrato (luciferase e D-luciferin) é adicionada e após 5 min de agitação e 10 min de adaptação das placas ao escuro, a emissão de luz é medida com um Packard TopCount.

A atividade de composto é determinada como inibição total de crescimento (TGI) das culturas celulares e é calculada como segue: Após a subtração do sinal de base, o sinal obtido para as células de controle é tomado como 100%. O efeito do composto é expresso como redução percentual do sinal de controle. Os valores TGI50 são determinados a partir das curvas de resposta de dose por extrapolação gráfica.

GIST882, é uma linha celular de tumor estromal gastrointestinal (GIST) em humanos que expressa uma mutação no KIT de ativação (exon 13, K-642-E) (Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, Griffin JD, Singer S, Fletcher

CD, Fletcher JA, Demetri GD, STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications, *Oncogene*, 2001 Aug 16;20(36):5054-8). As células GIST882 são cultivadas em RPMI 1640 (Invitromex, Cat. No: L0501), suplementadas com 15% de FCS e 2 mM de glutamina (Gibco). Os frascos de cultura de célula e placas de cultura tecidual de 96 cavidades são tratados com 1,5% de solução de gelatina em água nanopura por 30-60 min a 37°C antes de disseminar as células para aperfeiçoar a aderência e o crescimento celular. A gelatina (BIORAD, reagente de pureza EIA, número 170-6537) é esterilizada antes do uso por aquecimento (autoclave).

As células GIST882 são disseminadas em placas negras de cultura tecidual de 96 cavidades (Packard) em uma densidade de 10000 células por cavidade em meio completo de 50 µL e incubadas por um dia, a fim de permitir a ligação das células. As diluições com duas dobras seriais de compostos 2x concentrados são adicionadas (50µL por cavidade) em duplicatas (volume final: 100 µL por cavidade). As células sem composto são usadas como um controle e, o meio sem células é usado para determinar o sinal de base de análise. Após 70h de incubação (37°C, 5% de CO<sub>2</sub>), as células são lisadas pela adição de 50 µL de solução de lise de célula de mamífero na cavidade (fornecida com o kit) e 5 min de agitação em um agitador de placa orbital a 700 rpm. Subseqüentemente, 50 µL de solução de substrato (luciferase e D-luciferin) é adicionada e após 5 min de agitação e 10 min de adaptação das placas ao escuro, a emissão de luz foi medida com um Packard TopCount.

A atividade de composto é determinada como inibição total de crescimento (TGI) das culturas celulares e é calculada como segue: Após a subtração do sinal de base, o sinal obtido para as células de controle é tomado como 100%. O efeito do composto é expresso como redução percentual do sinal de controle. Os valores TGI50 são determinados a partir das curvas de resposta de dose por extrapolação gráfica.

O composto (II) inibe a proliferação de células GIST882 com um valor de IC50 médio de nM.

Análise para determinar os efeitos sobre a autofosforilação de Kit nas células:

O estado de fosforilação dos alvos celulares em lisados de células tratados ou não tratados com composto - é determinado com ELISAs de captura. As células aderentes são desenvolvidas em placas de cultura tecidual de fundo plano de 96 cavidades próximas à confluência. As células que crescem em suspensão são disseminadas em 10.0000-15.0000 células por cavidade. Após o tratamento com células de diluição de composto seriais são enxaguadas uma vez com PBS seguindo a lise celular com tampão de lise de 100 a 150  $\mu$ L (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 150 mM de cloreto de sódio, 5 mM de EDTA, 1 mM de EGTA, 1% de NP-40, 2 mM de ortovanadato de sódio, 1 mM de PMSF, 50  $\mu$ g/mL de aprotinina e 80  $\mu$ g/mL de leupeptina). Os lisados celulares são usados imediatamente ou armazenados a  $-20^{\circ}\text{C}$ . 50  $\mu$ L dos lisados são transferidos para placas negras de ELISA (NUNC-Maxisorp, Cat. No.: Nr.437111) que são previamente revestidas com um anticorpo anti-CD117 monoclonal obtido junto a Diaclone (número 854.510.000). Para revestir, o anticorpo é diluído em PBS e incubado com as placas durante a noite a  $4^{\circ}\text{C}$  (50  $\mu$ L/cavidade). A fosforilação do Kit capturado é detectada usando um anti-P-Tyr Ab comercial, marcado com fosfatase alcalina (AP), PY20 AP disponível junto a Zymed, em uma faixa de concentração final entre 1:3.000 e 1:1.0000 (0,1 a 0,33  $\mu$ g/ml). O segundo Ab é adicionado após a remoção dos lisados celulares. Finalmente, 90  $\mu$ L por cavidade de um substrato AP quimiluminescente (CDPStar RTU) com Emerald II disponível junto a Applied Biosystems (Cat. No.: T2388C) são adicionados e incubados por 45 min em RT no escuro. As placas são seladas com selantes de placa Packard TopSeal<sup>TM</sup>-A (Cat. No. 6005185) e a luminescência é quantificada ao medir as contagens por segundo (CPS) com um Contador de Cintilação de Microplacas Packard Top Count (Top Count).

A diferença entre a leitura de ELISA (CPS) obtida com os lisados das células não tratadas e da leitura para a base de análise (todos componentes, mas sem lisado celular) é calculada e tomada como 100% refletindo a proteína de Kit constitutivamente fosforilada presente nestas células. A

atividade do composto sobre a atividade de quinase do Kit é expressa como redução percentual da fosforilação de Kit. Os valores para IC50 e IC90 são determinados a partir das curvas de resposta de dose por extrapolação gráfica.

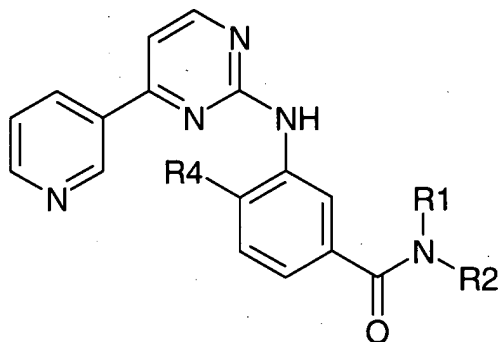
5 Exemplo I

Um estudo aberto, Fase II, foi designado para calcular a segurança e eficácia de 400 mg do Composto (II) administrado oralmente duas vezes ao dia. Os pacientes com SM que encontram um critério específico da doença e com uma indicação clínica de tratamento foram arrolados. Os resultados se baseiam nos dados preliminares para os primeiros 23 pts neste estudo. Resultados: A idade média foi de 49 anos (faixa 33-78) e o tempo médio de diagnóstico de SM foi de 27 meses (faixa de 1 a 292). Para aqueles com dados disponíveis, 13/17 pts tiveram uma mutação c-kit D816V na medula óssea. A exposição média ao Composto (II) foi de 144 dias. O tratamento encontra-se em andamento em 18 pts (78%); 5 (22%) descontinuaram o tratamento, 3 (13%) por motivos adversos e 2 (9%) por consentimento. Três (13%) respostas foram relatadas (2 remissões incompletas e 1 resposta inferior), com base na triptase sérica, contagens de mastócitos na medula óssea e melhora dos sintomas clínicos. Os dados de mutação de linha de base são disponíveis em 2 dos 3 pts e resposta e revelados na mutação c-kit D816V. Estes dados sugerem que o Composto (II) possui atividade clínica e um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável em pts com SM.

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um derivado de pirimidilaminobenzamida de fórmula

(I):



(I)

onde

5 R<sub>1</sub> representa hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior-alcóxi inferior, alquila inferior-acilóxi, alquila inferior-carbóxi, alquila inferior-alcoxicarbonila inferior, ou alquila inferior-fenila;

R<sub>2</sub> representa hidrogênio, alquila inferior, opcionalmente substituído por um ou mais radicais R<sub>3</sub> idênticos ou diferentes, cicloalquila, benzo-  
10 cicloalquila, heterociclila, um grupo arila ou um grupo heteroarila mono ou bicíclico que compreende zero, um, dois ou três átomos de nitrogênio e, zero ou um átomo de oxigênio e, zero ou um átomo de enxofre, cujos grupos, em cada caso são, não substituídos ou mono ou polissubstituídos; e

R<sub>3</sub> representa hidróxi, alcóxi inferior, acilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila inferior, carbamoíla, carbamoíla N-mono ou N,N-dissubstituída, amino,  
15 amino mono ou dissubstituído, cicloalquila, heterociclila, um grupo arila ou um grupo heteroarila mono ou bicíclico que compreende zero, um, dois ou três átomos de nitrogênio e, zero ou um átomo de oxigênio e, zero ou um átomo de enxofre, cujos grupos, em cada caso são, não substituídos ou mono ou polissubstituídos; ou  
20

onde R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> juntos representam alquilenos com quatro, cinco ou seis átomos de carbono opcionalmente mono ou dissubstituídos por alquila inferior, cicloalquila, heterociclila, fenila, hidróxi, alcóxi inferior, amino, amino mono ou dissubstituído, oxo, piridila, pirazinila ou pirimidinila;

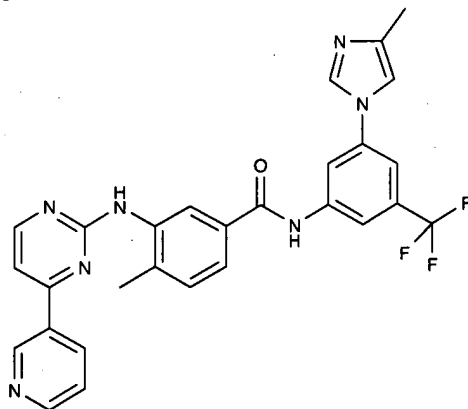
25 benzalquilenos com quatro ou cinco átomos de carbono; oxalquilenos com um oxigênio e três ou quatro átomos de carbono; ou aza-

alquilenos com um nitrogênio e três ou quatro átomos de carbono onde o nitrogênio é, não substituído ou substituído por alquila inferior, alquila inferior-fenila, alquila inferior-alcoxicarbonila inferior, alquila inferior-carbóxi, alquila inferior-carbamoíla, alquila inferior-carbamoíla N-mono- ou N,N-dissubstituída, cicloalquila, alcoxicarbonila inferior, carbóxi, fenila, fenila substituída, piridinila, pirimidinila, ou pirazinila;

5  $R_4$  representa hidrogênio, alquila inferior ou halogênio; e  
um N-óxido ou um sal farmacologicamente aceitável de tal composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de mastocitose sistêmica.

10 2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, em que a mastocitose sistêmica possui resistência a imatinib.

3. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que o composto de fórmula (I) é 4-Metila-3-[[4-(3-piridinila)-2-pirimidinila]amino]-N-[5-(4-metila-1H-imidazol-1-ila)-3-(trifluorometila)fenila]benzamida de fórmula (II):

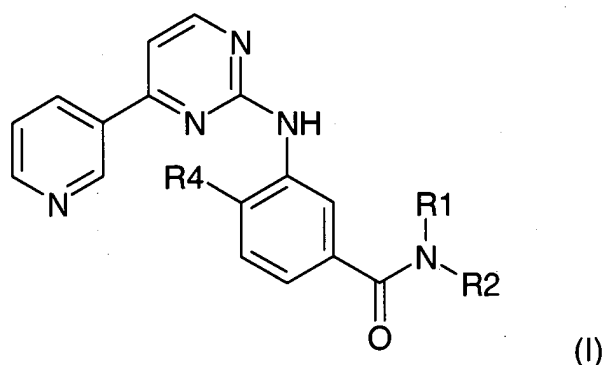


(II)

e N-óxidos ou sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, em que a mastocitose sistêmica é associada com FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

20 5. Uso de um derivado de pirimidilaminobenzamida selecionado a partir dos compostos de fórmula (I):



em que  $R_1$  representa hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior-alcóxi inferior, alquila inferior-acilóxi, alquila inferior-carbóxi, alquila inferior-alcoxicarbonila inferior ou alquila inferior-fenila;

5  $R_2$  representa hidrogênio, alquila inferior, opcionalmente substituído por um ou mais radicais  $R_3$  idênticos ou diferentes, cicloalquila, benzocicloalquila, heterociclila, um grupo arila ou a grupo heteroarila mono ou bicíclico que compreende zero, um, dois ou três átomos de nitrogênio e, zero ou um átomo de oxigênio e, zero ou um átomo de enxofre, cujos grupos, em cada caso são, não substituídos ou mono ou polissubstituídos; e

10  $R_3$  representa hidróxi, alcóxi inferior, acilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila inferior, carbamoíla, carbamoíla N-mono ou N,N-dissubstituída, amino, amino mono ou dissubstituído, cicloalquila, heterociclila, um grupo arila ou a grupo heteroarila mono ou bicíclico que compreende zero, um, dois ou três átomos de nitrogênio e, zero ou um átomo de oxigênio e, zero ou um átomo de enxofre, cujos grupos, em cada caso são, não substituídos ou mono ou polissubstituídos; ou

em que  $R_1$  e  $R_2$  juntos representam alquilenos com quatro, cinco ou seis átomos de carbono opcionalmente mono- ou dissubstituído por alquila inferior, cicloalquila, heterociclila, fenila, hidróxi, alcóxi inferior, amino, amino mono ou dissubstituído, oxo, piridila, pirazinila ou pirimidinila; benzalquilenos com quatro ou cinco átomos de carbono; oxa-alquilenos com um oxigênio e três ou quatro átomos de carbono; ou aza-alquilenos com um nitrogênio e três ou quatro átomos de carbono onde o nitrogênio é, não substituído ou substituído por alquila inferior, alquila inferior-fenila, alquila inferior-alcoxicarbonila inferior, alquila inferior-carbóxi, alquila inferior-carbamoíla, alquila inferior-carbamoíla N-mono- ou N,N dissubstituída, cicloalquila, alco-

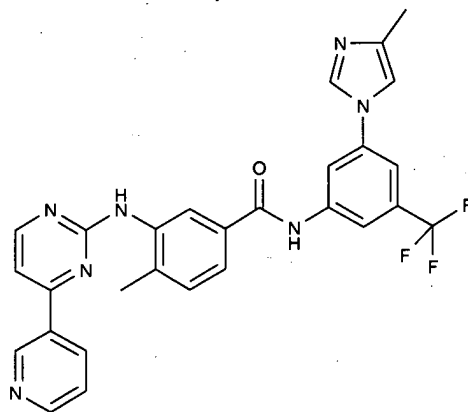
20

25

xicarbonila inferior, carbóxi, fenila, fenila substituída, piridinila, pirimidinila ou pirazinila;

- $R_4$  representa hidrogênio, alquila inferior ou halogênio; e um N-óxido ou um sal farmacêuticamente aceitável de tal composto para tratar ou prevenir a mastocitose sistêmica.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 4, em que o derivado de pirimidilaminobenzamida é um composto de fórmula (II):

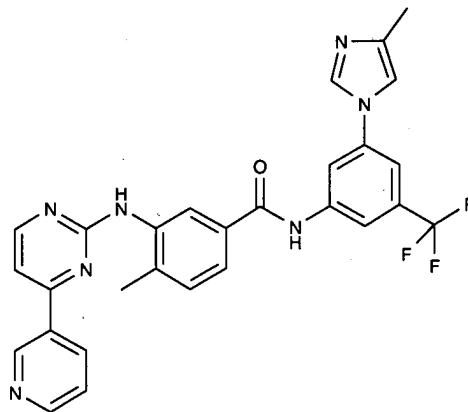


(II)

ou um N-óxido ou sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 ou 6, para o tratamento de mastocitose sistêmica associada com a fusão do gene FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

8. Método para tratar mamíferos que sofrem de mastocitose sistêmica que compreende administrar em um mamífero com necessidade de tal tratamento uma quantidade inibitória de FIP1L1-PDGFR $\alpha$  de um composto de fórmula (II):

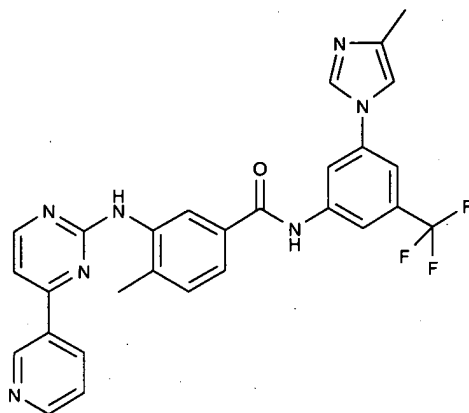


(II)

ou um N-óxido ou sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

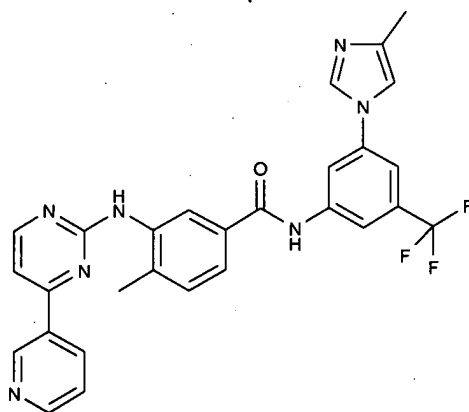
9. Preparação farmacêutica para o tratamento de mastocitose

sistêmica induzida por FIP1L1-PDGFR $\alpha$  que compreende um composto de fórmula (II):



ou um N-óxido ou sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

10. Método para tratar mamíferos, incluindo o homem, que sofre de mastocitose sistêmica que compreende administrar em mamífero com necessidade de tal tratamento um composto de fórmula (II):



ou um N-óxido ou sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

PI 0009296-9

## RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE DERIVADOS DE PIRIMIDILAMINOBENZAMIDA PARA O TRATAMENTO DE MASTOCITOSE SISTÊMICA"**.

A presente invenção refere-se ao uso de derivados de pirimidilaminobenzamida para a preparação de um fármaco para o tratamento de mastocitose sistêmica.