



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

**(21) PI 0809193-5 A2**



\* B R P I 0 8 0 9 1 9 3 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 13/03/2008  
(43) Data da Publicação: 23/09/2014  
(RPI 2281)

**(51) Int.Cl.:**  
C07D 237/28  
C07D 401/04  
C07D 401/06  
C07D 401/12  
C07D 401/14  
C07D 403/12  
C07F 9/58  
C07D 405/14  
C07D 417/14  
C07D 487/04  
C07D 491/048  
C07D 498/14  
C07D 237/30  
A61K 31/502  
A61K 31/4545

**(54) Título:** COMPOSTOS ORGÂNICOS E SEUS USOS

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 15/03/2007 US 60/894,991

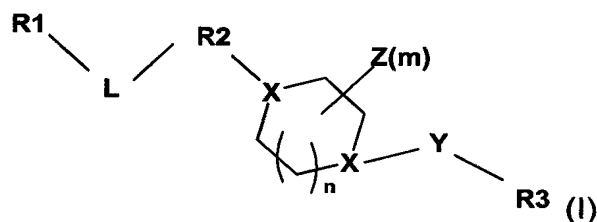
**(73) Titular(es):** Novartis AG

**(72) Inventor(es):** Feng He, John Lei, Joseph Kelleher III, Karen Miller-Moslin, Lawrence Blas Perez, Luis Llamas, Miao Dai, Michael A. Mcewan, Naeem Yusuff, Rajesh Karki, Rishi Kumar Jain, Stefan Peukert

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

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2008053040 de 13/03/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/110611 de 18/09/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS E SEUS USOS**".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 A sinalização do Hedgehog (Hh) foi primeiramente identificada em *Drosófila* como um mecanismo regulador importante para a formação do padrão embrionário ou o processo através do qual as células embrionárias formam arranjos espaciais ordenados de tecidos diferenciados (Nusslein-Volhard e outros (1980) *Nature* 287, 795-801). Nas células de mamíferos, foram identificados três genes Hedgehog, Sonic Hedgehog (Shh), Indian Hedgehog (Ihh) e Desert Hedgehog (Dhh). Os genes Hedgehog codificam 10 proteínas secretadas, que sofrem modificações pós-tradução, incluindo clivagem autocatalítica e modificação lipídica (palmitoilação) no terminal N e modificação de colesterol no terminal C.

A proteína Hedgehog N-terminal com modificação lipídica ativa a 15 atividade de sinalização da via da proteína e a comunicação célula à célula é causada pelo envio imediato da proteína Hedgehog solúvel por uma célula que está sinalizando e pela recepção por uma célula que está respondendo. Nas células que estão respondendo, o receptor Patched (Ptch) transmembrana com 12 passagens atua como regulador negativo da sinalização de 20 Hh e a proteína Smoothened (Smo) transmembrana com 7 passagens atua como um regulador positivo da sinalização de Hh. No estado de repouso, o Ptch livre (isto é, não ligado pela Hh) suprime de forma subestequiométrica a atividade induzida pela Smo (Taipale e outros (2002) *Nature* 418: 892); após a ligação da proteína Hh ligante, entretanto, a repressão de Smo é aliviada e a cascata de sinalização resultante leva à ativação e à translocação nuclear 25 de fatores de transcrição Gli (Gli1, Gli2 e Gli3).

Os genes-alvo a jusante da transcrição de sinalização de Hh incluem Wnts, TGF $\beta$  e Ptc e Gli1, que são elementos do ciclo de realimentação regulador positivo e negativo. Vários genes reguladores do ciclo e da 30 proliferação celular, tais como c-myc, ciclina D e E estão entre os genes-alvo de sinalização de Hh.

É sabido que a sinalização de Hh regula uma faixa diversa de

processos biológicos, tais como a proliferação, a diferenciação celular e a formação de órgãos de uma maneira específica ao tecido e dependente da dose. No desenvolvimento de tubos neurais, Shh é expresso na placa ventral e direciona a diferenciação de subtipos específicos de neurônios, incluindo neurônios motores e dopaminérgicos. É também sabido que Hh regula a proliferação de células progenitoras neuronais, tais como células granulares do cerebelo e células-tronco neurais. No trato intestinal em desenvolvimento, um nível baixo de sinalização de Hh é necessário para o desenvolvimento pancreático, enquanto que um nível alto de sinalização de Hh bloqueia a organogênese pancreática. É também sabido que Hh desempenha funções importantes na proliferação de células-tronco e na organogênese da pele, da próstata, dos testículos e da medula óssea.

Normalmente, a sinalização de Hh é estritamente controlada durante a proliferação, a diferenciação celular e a formação do padrão embrionário. Entretanto, a atividade aberrante da via de sinalização de Hedgehog, causada pelas mutações que ativam de forma constitutiva a via, por exemplo, pode ter consequências patológicas. Para fim de exemplo, mutações de perda de função de Patched são encontradas na síndrome de Gorlin (uma síndrome hereditária com alto risco de cânceres de pele e cerebrais, também conhecida como Síndrome do Nevo de Célula Basal (BCNS)); e mutações de ganho de função de Smo e Gli estão ligadas a carcinoma e glioblastoma de células basais. O carcinoma de células basais (BCC) é a forma mais comum de câncer de pele, afetando mais de 90.000 americanos a cada ano. Foi observado que a ativação constitutiva de Hh promove tumorigênese no BCC, meduloblastoma (o tumor cerebral mais comum na infância), rhabdomyosarcoma, câncer pancreático, câncer pulmonar de células pequenas, câncer de próstata e câncer de mama. Além das funções na tumorigênese, a sinalização de Hh também está implicada na metástase do câncer de próstata. A sinalização de Hh pode estar envolvida em muitos tipos adicionais de tumores e é esperado que tais ligações continuem a ser descobertas; esta é uma área de pesquisa ativa em muitos centros de câncer ao redor do mundo.

A proliferação destas células cancerosas requer a ativação da via de Hh e o bloqueio das vias de sinalização de Hh inibe frequentemente a proliferação de células cancerosas. Na verdade, o antagonista de Hh ciclopamina e o siRNA de Gli1 podem bloquear eficientemente a proliferação destas células cancerosas e podem reduzir o tamanho do tumor em modelos de Xenoenxerto, sugerindo que novos antagonistas de Hh poderiam fornecer novos agentes quimioterápicos para o tratamento destes cânceres. Foi mostrado que o antagonista de Hh ciclopamina suprime a metástase do câncer de próstata em modelos de animais.

Em adição ao fato de estar envolvida no câncer, a sinalização de Hh desempenha funções importantes na homeostase e na regeneração de tecidos normais. A via de Hh é ativada após os danos na retina, no duto biliar, nos pulmões, nos ossos e na próstata em modelos com camundongos. A via de Hh também está constantemente ativa nos folículos capilares, na medula óssea e em certas regiões do sistema nervoso central (CNS) e a hiperplasia de próstata benigna e a formação de vasos sanguíneos na degeneração macular úmida requerem a atividade da via de Hedgehog. Os processos de regeneração celular podem ser bloqueados pelo anticorpo anti-Shh e pela ciclopamina. Portanto, antagonistas de molécula pequena da sinalização de via de Hh poderiam ser úteis no tratamento de doenças proliferativas neurais, de hiperplasia de próstata benigna, da degeneração macular úmida, da psoríase, de doenças proliferativas da medula óssea e leucemias, da osteopetrose e da remoção de pelos.

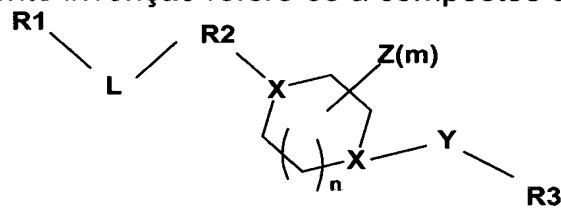
A evidência de que a ativação constitutiva de Smo resulta em cânceres (por exemplo, BCC) e que Smo pode ser oncogênica após sua liberação da inibição por Ptch, sugere utilidade de antagonistas de Smo como agentes terapêuticos no tratamento de tais distúrbios. (Stone e outros (1996) Nature 384: 129). Consequentemente, moléculas que modulam a atividade da via de sinalização de Hedgehog, por exemplo, que modulam a atividade de Smo, são terapêuticamente úteis.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se de forma geral a novos compos-

tos relacionados ao diagnóstico e ao tratamento de patologias que têm relação com a via de Hedgehog, incluindo, mas não limitadas à formação de tumores, câncer, neoplasia e distúrbios hiperproliferativos não-malignos. A presente invenção inclui novos compostos, novas composições, métodos de uso dos mesmos e métodos de produção dos mesmos, em que tais compostos são geralmente farmacologicamente úteis como agentes em terapias cujo mecanismo de ação envolve métodos de inibição da tumorigênese, do crescimento de tumores e da sobrevivência de tumores utilizando agentes que inibem a via de sinalização de Hedgehog e Smo. Os compostos e os métodos da presente invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I) referem-se à inibição da ativação da via de sinalização de Hedgehog, por exemplo, através da inibição de condições de crescimento aberrante que resultam de fenótipos tal como perda de função de Ptc, ganho de função de Hedgehog, ganho de função de Smoothened ou ganho de função de Gli e compreendem o contato da célula com um composto da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I) em uma quantidade suficiente para ajudar uma atividade de Ptc normal, antagonizar uma atividade de Hedgehog normal ou antagonizar uma atividade de Smoothened (por exemplo, para reverter ou controlar a condição de crescimento aberrante).

20 A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I):



(I)

e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que

R<sub>1</sub> é arila ou het que pode ser não-substituído ou substituído;

R<sub>2</sub> é het com pelo menos um átomo do anel hétero sendo N e que pode ser não-substituído ou substituído;

25 L é alquila inferior, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-A, -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub> ou CH<sub>2</sub>-A-CH<sub>2</sub> e A é O, S, NH ou N-alquila, em que a alquila inferior pode ser não-substituída ou substituída por alquila inferior ou um ou mais flúor;

X é N ou CH e pelo menos um X é N;

Y é uma ligação, CH<sub>2</sub>, C(O) ou SO<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub> é arila ou het, que pode ser não-substituído ou substituído;

Z é H, alquila inferior, alcóxi inferior, oxo, C(O)OR<sub>6</sub> ou -CN; em  
5 que alquila inferior e alcóxi inferior podem ser não-substituídos ou substituídos por um ou mais halo, -OH, -CN, -NH<sub>2</sub> ou oxo e dois Z associados ao mesmo átomo podem formar um anel cicloalquila e m é 0 até 3;

substituições de fenila, arila ou het de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> podem ser um ou mais de alquila, cicloalquila, alcóxi, cicloalcóxi, halo, -CN, oxo, arila,  
10 carbalcóxi, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, -C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)R<sub>6</sub>, -C(O)OR<sub>6</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>(R<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>OC(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)OR<sub>6</sub>, NHC(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>NHC(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>(R<sub>6</sub>), CH<sub>2</sub>NHC(O)OR<sub>6</sub> -OC(O)R<sub>6</sub>, NHC(O)R<sub>6</sub>, O-arila, het ou O-het, em que alquila, het, cicloalquila, cicloalcóxi, N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, arila, carbalcóxi e  
15 alcóxi podem ser não-substituídos ou substituídos por um ou mais halo, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquila, OR<sub>6</sub>, oxo, -N(H)<sub>0-2</sub>-R<sub>6</sub>, -CN, -C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)R<sub>6</sub>, C(O)OR<sub>6</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>(R<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>6</sub>, -OC(O)R<sub>6</sub>, arila, NHC(O)(R<sub>6</sub>), O-arila, het, O-het ou cicloalquila;

20 R<sub>6</sub> é H, alquila, alquenila, arila, het ou dois R<sub>6</sub> em um átomo podem formar cicloalquila, arila ou het; e alquila, alquenila, arila, het, cicloalquila ou het pode ser não-substituído ou substituído por OH, oxo, alcóxi, NR<sub>6</sub>, Nalquila, acila, arila ou grupo het;

het é um anel heterocíclico monocíclico de 5-7 membros que  
25 pode ser aromático ou não-aromático, contendo 1-4 átomos do anel hétero selecionados de N, O e S; ou um sistema de anéis fundidos de 8-12 membros que inclui pelo menos um anel heterocíclico de 5-7 membros que pode ser aromático ou não-aromático, contendo 1, 2 ou 3 átomos do anel hétero selecionados de N, O e S, cujo het é não-substituído ou substituído;

30 arila é um radical aromático que possui 6 até 14 átomos de carbono no anel e nenhum heteroátomo no anel, em que o dito grupo arila pode ser monocíclico ou bicíclico ou tricíclico fundido, que pode ser não-

substituído ou substituído por um ou mais substituintes; e  
n é 0, 1, 2 ou 3.

Em uma modalidade da presente invenção, R<sub>1</sub> é fenila que pode ser não-substituída ou substituída e R<sub>3</sub> é arila ou het que é substituído.

5 A presente invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas que compreendem quantidades terapeuticamente eficientes de compostos da Fórmula I, que é definida anteriormente aqui ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos e um veículo farmacêutico para os mesmos.

10 Os compostos da invenção, como descrito adicionalmente a seguir, incluem inibidores de molécula pequena ou antagonistas da síntese, da expressão, da produção, da estabilização, da fosforilação, da transferência dentro da célula e/ou da atividade de Smo. Os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados aos compostos da Fórmula I.

15 Um aspecto da presente invenção torna disponíveis os métodos que empregam compostos para a inibição da ativação da via dependente de Smo. Outro aspecto da presente invenção torna disponíveis métodos que empregam compostos para a inibição da ativação da via independente de ligante de Hedgehog. Em certas modalidades, os presentes métodos podem ser utilizados para agir contra os efeitos fenotípicos da ativação indesejada  
20 de uma via de Hedgehog, tais como os que resultam de mutações de ganho de função de Hedgehog, de ganho de função de Ptc ou de ganho de função de smoothened. Por exemplo, o presente método pode envolver o contato de uma célula (*in vitro* ou *in vivo*) com um antagonista de Smo, tal como um composto da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I) ou outra  
25 molécula pequena em uma quantidade suficiente para antagonizar uma via de ativação dependente de smoothened e/ou independente de Hedgehog.

Os compostos e os métodos da presente invenção podem ser utilizados para regular a proliferação e/ou a diferenciação de células *in vitro* e/ou *in vivo*, por exemplo, na formação de tecido partindo de células-tronco  
30 ou para prevenir o crescimento de células hiperproliferativas. Em uma outra modalidade particular, o contato da célula com ou a introdução na célula de um composto da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I) resulta

na inibição da proliferação celular, na inibição do crescimento e/ou da sobrevivência de células tumorais e/ou na inibição da tumorigênese. Assim, uma outra modalidade particular fornece métodos para a inibição e/ou para antagonizar a via de Hh através do emprego dos compostos da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I) em uma célula tumoral.

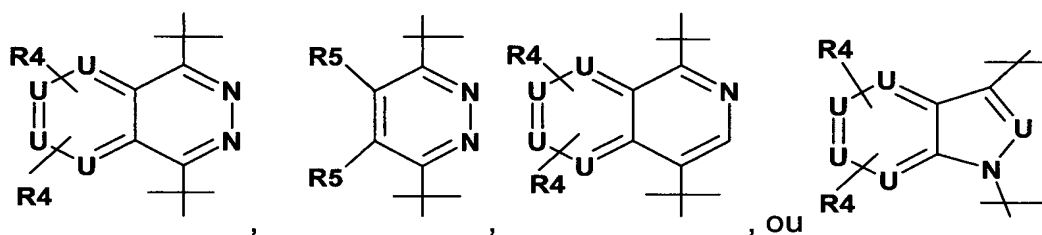
Os métodos da presente invenção podem empregar os compostos da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I) que são formulados na forma de preparações farmacêuticas que compreendem um excipiente ou um veículo farmacêuticamente aceitável e as ditas preparações podem ser administradas a um paciente para tratar estados de saúde que envolvem proliferação celular indesejada tais como cânceres e/ou tumores (tais como meduloblastoma, carcinoma de célula basal etc.) e distúrbios hiperproliferativos não-malignos.

Uma modalidade da presente invenção fornece um composto e um método para a inibição da síntese, da expressão, da produção, da estabilização, da fosforilação, da transferência dentro da célula e/ou da atividade de uma proteína Smo em uma célula *in vitro* ou *in vivo* que compreende, o contato da dita célula com ou a introdução na dita célula, de um composto da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I).

Outro aspecto da invenção fornece um composto e um método de diagnóstico, prevenção e/ou tratamento de debilitações, transtornos e/ou disfunções celulares; condições de doenças hiperplásicas, hiperproliferativas e/ou cancerosas; e/ou metástase de células tumorais, em um mamífero caracterizadas pela presença e/ou pela expressão de um gene ou um produto do gene Smo (por exemplo, uma proteína Smo), que compreendem os compostos da Fórmula (I) e a administração dos mesmos a um mamífero em uma quantidade terapeuticamente eficiente.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em uma modalidade, o composto da Fórmula (I) compreende ainda um composto em que R2 é selecionado de:



(em que N está ligado a L),

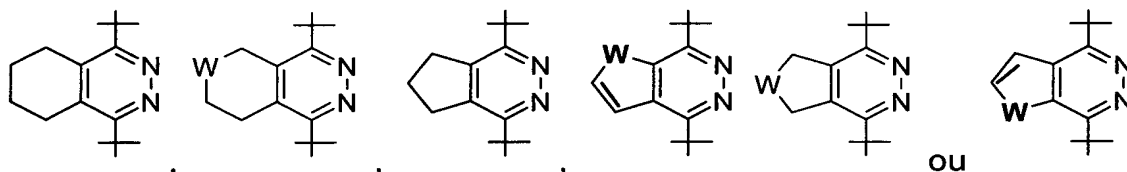
em que

U é C(H)<sub>0-1</sub> ou N e não mais de dois U são N;

R<sub>4</sub> é independentemente H, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OH, halo, -CN, -C(O)OR<sub>6</sub>, -

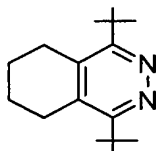
- 5 C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquila inferior ou alcóxi inferior, em que alquila inferior e alcóxi inferior podem ser não-substituídos ou substituídos por um ou mais halo, -OH, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila), -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila)<sub>2</sub>, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila), -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila); R<sub>5</sub>
- 10 é H, arila, het, alquila inferior, alcóxi inferior ou cicloalquila, que pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais halo, cicloalquila, arila, het e em que pelo menos um R<sub>5</sub> não é H; e L é alquila inferior.

Em uma modalidade adicional, R<sub>2</sub> pode ser selecionado de:



- 15 em que W é O, NR<sub>7</sub> ou SO<sub>2</sub> e R<sub>7</sub> é uma ligação, H, alquila inferior ou acila inferior.

Em uma outra modalidade, o composto da Fórmula I inclui um composto em que R<sub>2</sub> é:



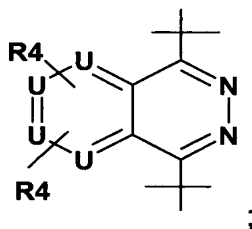
e R<sub>3</sub> é het.

- 20 Em uma modalidade adicional, o composto da Fórmula (I) inclui um composto em que: R<sub>1</sub> é arila ou het que pode ser não-substituído ou substituído; e quando R<sub>1</sub> é het, pelo menos um átomo do anel hétero é N; R<sub>3</sub>

é arila ou het que pode ser não-substituído ou substituído; e quando  $R_3$  é het, pelo menos um átomo do anel hétero é N; U é  $C(H)_{0-1}$ ;

$R_4$  é H,  $CH_3$ , halo ou  $-CN$ ; L é  $CH_2$ ; X é N; Y é uma ligação; e Z é H ou  $CH_3$ .

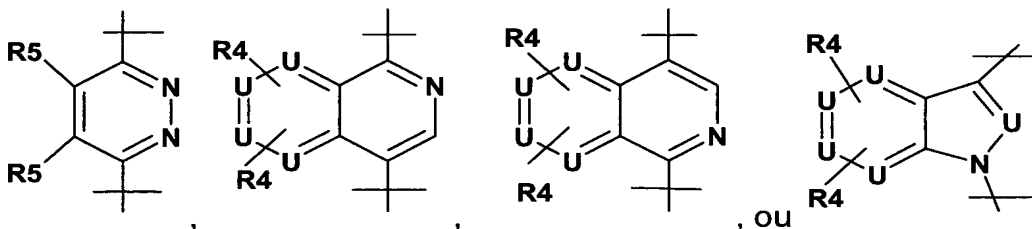
- 5 Ainda em uma modalidade adicional, a presente invenção inclui um composto da Fórmula (I), em que:  $R_1$  é fenila, piridina ou naftila que pode ser não-substituída ou substituída;  $R_2$  é



$R_4$  é H e U é  $C(H)_{0-1}$ ,  $R_3$  é fenila, piridina, pirazina, piridazina ou pirimidina, que pode ser não-substituída ou substituída; Z é H ou  $CH_3$ ; e n é

10 1.

Ainda em uma outra modalidade, a presente invenção inclui um composto de acordo com a fórmula (I) em que:  $R_1$  é fenila que pode ser não-substituído ou substituído; e  $R_2$  é selecionado de:



(em que N está ligado a L); e

15 pelo menos um  $R_5$  é  $CH_3$ .

Em uma outra modalidade, a presente invenção inclui uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficiente de um composto de acordo com a fórmula I. Em uma outra modalidade, a presente invenção inclui um método de tratamento de um mamífero que está sofrendo de uma patologia relacionada à via de Hedgehog que compreende a administração ao dito mamífero que necessita de tratamento de uma quantidade terapêuticamente eficiente de um composto de acordo com a fórmula I.

20

Na presente descrição, o termo "tratamento" inclui tratamento profilático ou preventivo assim como tratamento para cura ou supressor de doença, incluindo o tratamento de pacientes com risco de um distúrbio da invenção (por exemplo, um distúrbio relacionado a Hedgehog (por exemplo, 5 câncer)) assim como pacientes doentes. Este termo inclui ainda o tratamento para o retardo da progressão da doença.

Por "suprimir e/ou reverter", por exemplo, um distúrbio relacionado a Hedgehog (por exemplo, câncer), as Requerentes pretendem anular o dito distúrbio relacionado a Hedgehog (por exemplo, diabetes) ou tornar o 10 dito estado de saúde menos grave que antes ou sem o tratamento.

"Cura", como utilizado aqui, significa levar à remissão do distúrbio relacionado a Hedgehog (por exemplo, câncer) em um paciente ou de episódios em andamento do mesmo, através de tratamento.

Os termos "profilaxia" ou "prevenção" significam o impedimento 15 do início ou da recorrência de distúrbios metabólicos, por exemplo, diabetes.

"Tratamento" ou "tratar" refere-se à terapia, à prevenção e à profilaxia e refere-se particularmente à administração de medicamento ou ao desempenho de procedimentos médicos em relação a um paciente, para a 20 profilaxia (prevenção) ou para curar ou para reduzir a extensão de ou a probabilidade de ocorrência da enfermidade ou doença ou estado de saúde ou evento no momento em que o paciente está afetado.

"Diagnóstico" refere-se ao diagnóstico, ao prognóstico, ao monitoramento, à caracterização, à seleção de pacientes, incluindo participantes de testes clínicos e à identificação de pacientes em risco de ou que possuem 25 um distúrbio particular ou um evento clínico ou daqueles que responderão mais provavelmente a um tratamento terapêutico particular ou para a avaliação ou para o monitoramento da resposta de um paciente a um tratamento terapêutico particular.

"Indivíduo" ou "paciente" refere-se a um mamífero, preferencialmente a um ser humano, que necessita de tratamento para um estado de 30 saúde, um distúrbio ou uma doença.

"Um ou mais compostos da invenção", como utilizado aqui, in-

clui, mas não está limitado aos compostos da Fórmula I (por exemplo, um composto da Fórmula I), incluindo todas as variações do mesmo). Um composto da invenção inclui os compostos listados especificamente listados aqui, incluindo os listados nos Exemplos do presente pedido de patente.

5 "Retardo da progressão", como utilizado aqui, significa que a administração de um composto da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I) a pacientes em um pré-estágio ou em uma fase inicial de um distúrbio relacionado a Hedgehog (por exemplo, câncer) previne que a doença evolua adicionalmente ou retarda a evolução da doença em comparação à  
10 evolução da doença sem a administração do composto ativo.

"Ganho de função de Hedgehog" refere-se a uma modificação ou a uma mutação aberrante de um gene Ptc, um gene Hedgehog ou um gene *smoothed* ou a uma alteração (por exemplo, decréscimo) no nível de expressão de tal gene, que resulta em um fenótipo que se assemelha com o  
15 contato de uma célula com uma proteína Hedgehog, por exemplo, ativação aberrante de uma via de Hedgehog. O ganho de função pode incluir uma perda da capacidade do produto do gene Ptc de regular o nível de expressão de genes Gli, por exemplo, Gli1, Gli2 e Gli3 ou a perda da capacidade de regular o processamento, a estabilidade, a localização ou a atividade das  
20 proteínas Gli, por exemplo, Gli1, Gli2 e Gli3. O termo "ganho de função de Hedgehog" também é utilizado aqui para se referir a qualquer fenótipo celular similar (por exemplo, que exibe proliferação em excesso) que ocorre devido a uma alteração em qualquer local na via de transdução de sinal de Hedgehog, incluindo, mas não limitado a uma modificação ou uma mutação  
25 do próprio Hedgehog. Por exemplo, uma célula tumoral com uma taxa de proliferação anormalmente alta causada pela ativação da via de sinalização de Hedgehog teria um fenótipo de "ganho de função de Hedgehog", mesmo se o Hedgehog não estiver mutado em tal célula.

"Perda de função de Patched" refere-se a uma modificação ou a  
30 uma mutação aberrante de um gene Ptc ou a um nível menor de expressão do gene, que resulta em um fenótipo que se assemelha com o contato de uma célula com uma proteína Hedgehog, por exemplo, a ativação aberrante

de uma via de Hedgehog. A perda de função pode incluir uma perda da capacidade do produto do gene Ptc de regular o nível de expressão, o processamento, a estabilidade, a localização, a regulação ou a atividade de genes e proteínas Gli, por exemplo, Gli1, Gli2 e Gli3.

5 "Ganho de função de Gli" refere-se a uma modificação ou a uma mutação aberrante de um gene Gli ou a um nível maior de expressão do gene, que resulta em um fenótipo que se assemelha com o contato de uma célula com uma proteína Hedgehog, por exemplo, a ativação aberrante de uma via de Hedgehog.

10 "Ganho de função de smoothened" refere-se a uma modificação ou a uma mutação aberrante de um gene Smo ou um nível maior de expressão do gene, que resulta em um fenótipo que se assemelha com o contato de uma célula com uma proteína Hedgehog, por exemplo, ativação aberrante de uma via de Hedgehog.

15 Como utilizado aqui, uma "molécula orgânica pequena" é um composto orgânico (ou composto orgânico complexado com um composto inorgânico (por exemplo, metal)) que possui um peso molecular menor que 3 quilodaltons e preferencialmente menor que 1,5 quilodaltons.

20 Como utilizado aqui um gene "repórter" é utilizado de forma intercambiável com o termo "gene marcador" e é um ácido nucleico que pode ser facilmente detectado e/ou codifica um produto gênico que pode ser facilmente detectado tal como a luciferase.

25 As sequências de controle da transcrição e da tradução são sequências reguladoras de DNA, tais como promotores, intensificadores, terminadores e similares, que possibilitam a expressão de uma sequência codificadora em uma célula hospedeira. Nas células eucarióticas, os sinais de poliadenilação são sequências de controle.

30 Uma "sequência promotora" é uma região reguladora do DNA capaz de se ligar à RNA polimerase em uma célula e de iniciar a transcrição de uma sequência codificadora a jusante (direção 3'). Para as finalidades de definição da presente invenção, a sequência promotora é ligada em seu terminal 3' pelo sítio de início da transcrição e se estende a montante (direção

5') para incluir o número mínimo de bases ou elementos necessários para iniciar a transcrição em níveis detectáveis acima dos basais. Dentro da sequência promotora será encontrado um sítio de início da transcrição (definido convenientemente, por exemplo, pelo mapeamento com a nuclease S1), assim como domínios de ligação de proteínas (sequências consenso) responsáveis pela ligação da RNA polimerase.

Uma sequência codificadora está "sob o controle" de sequências de controle da transcrição e da tradução em uma célula quando a RNA polimerase transcreve a sequência codificadora em mRNA, que é então processada trans-RNA e traduzida na proteína codificada pela sequência codificadora.

A expressão "farmaceuticamente aceitável" refere-se a entidades moleculares e composições que podem ser fisiologicamente toleradas e não produzem tipicamente uma reação alérgica ou desagradável similar, tal como desconforto gástrico, vertigem e similares, quando administradas a um ser humano. Preferencialmente, como utilizado aqui, o termo "farmaceuticamente aceitável" significa aprovado por uma agência reguladora do governo federal ou estadual ou listado na U.S. Pharmacopeia ou outra farmacopeia reconhecida geralmente para uso em animais e mais particularmente em seres humanos.

O termo "veículo" refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou veículo com o qual o composto é administrado. Tais veículo farmacêuticos podem ser líquidos esterilizados, tais como água e óleos, incluindo aqueles de petróleo, origem animal, vegetal ou sintética, tal como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e similares. A água ou soluções salinas em solução aquosa e soluções aquosas de dextrose e glicerol são preferencialmente empregadas como veículos, particularmente para soluções injetáveis. Os veículos farmacêuticos adequados são descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin.

A expressão "quantidade terapeuticamente eficiente" é utilizada aqui para significar uma quantidade suficiente para reduzir em pelo menos aproximadamente 15 por cento, preferencialmente em pelo menos 50 por

cento, mais preferencialmente em pelo menos 90 por cento e mais preferencialmente prevenir, um déficit clinicamente significativo na atividade, na função e na resposta do hospedeiro. Alternativamente, uma quantidade terapeuticamente eficiente é suficiente para causar uma melhora em um estado de saúde/sintoma clinicamente significativo no hospedeiro.

"Agente" refere-se a todos os materiais que podem ser utilizados para preparar composições farmacêuticas e para diagnóstico ou que podem ser compostos, ácidos nucleicos, polipeptídeos, fragmentos, isoformas, variações ou outros materiais que podem ser utilizados independentemente para tais finalidades, todos de acordo com a presente invenção.

"Análogo" como utilizado aqui, refere-se a um composto orgânico pequeno, um nucleotídeo, uma proteína ou um polipeptídeo que possui atividade(s) ou função(ões) similar(es) ou idêntica(s) à(s) do composto, do nucleotídeo, da proteína ou do polipeptídeo ou do composto que possui a atividade e o efeito terapêutico desejados da presente invenção. (por exemplo, inibição do crescimento de tumores), mas não precisam necessariamente compreender uma sequência ou uma estrutura que é similar ou idêntica à sequência ou estrutura da modalidade preferida.

"Derivado" refere-se a um composto, uma proteína ou um polipeptídeo que compreende uma sequência de aminoácidos de uma proteína ou um polipeptídeo original que foi alterada através da introdução de substituições, deleções ou adições de resíduos de aminoácidos ou um ácido nucleico ou um nucleotídeo que foi modificado através da introdução de substituições ou deleções, adições ou mutações de nucleotídeos. O ácido nucleico, o nucleotídeo, a proteína ou o polipeptídeo derivado possui uma função similar ou idêntica à do polipeptídeo original.

"Inibidores" ou "antagonistas" referem-se a moléculas inibidoras identificadas utilizando ensaios *in vitro* e *in vivo* para a função da via de Hh, por exemplo, antagonistas de Smo. Em particular, inibidores e antagonistas referem-se a compostos ou agentes que diminuem a sinalização que ocorre através da via de Hh. Os inibidores podem ser compostos que diminuem, bloqueiam ou previnem a sinalização através desta via.

"Distúrbio(s) relacionado(s) a Hedgehog" como utilizado aqui, incluem distúrbios associados com a interrupção ou a anormalidade da via de Hedgehog, assim como distúrbios associados com condições de crescimento normais, mas indesejadas relacionadas à ativação da via de Hedgehog. "Distúrbio(s) relacionado(s) a Hedgehog" incluem, mas não estão limitados à formação de tumores, câncer, neoplasia, distúrbios hiperproliferativos malignos e distúrbios hiperproliferativos não-malignos. "Distúrbio(s) relacionado(s) a Hedgehog" incluem ainda hiperplasia de próstata benigna, psoríase, degeneração macular úmida, osteopetrose e crescimento indesejado de pelos.

Como utilizado aqui, o termo "câncer" inclui tumores sólidos de mamífero assim como malignidades hematológicas. "Tumores sólidos de mamífero" incluem cânceres da cabeça e do pescoço, pulmonares, mesotelioma, do mediastino, de esôfago, de estômago, de pâncreas, do sistema hepatobiliar, de intestino delgado, de cólon, colorretal, de reto, de ânus, renal, de uretra, de bexiga, de próstata, de uretra, de pênis, de testículo, de órgãos ginecológicos, de ovário, de mama, do sistema endócrino, de pelo, do sistema nervoso central incluindo o cérebro; sarcomas do tecido mole e ósseos; e melanoma de origem cutânea e intraocular. O termo "malignidades hematológicas" inclui leucemia na infância e linfomas, doença de Hodgkin, linfomas de origem linfocítica e cutânea, leucemia aguda e crônica, neoplasma de células plasmáticas e cânceres associados com a AIDS. Em adição, um câncer em qualquer estágio de progressão pode ser tratado, tal como cânceres primários, metastásicos e recorrentes. Informação em relação a vários tipos de cânceres pode ser encontrada, por exemplo, na American Cancer Society ou, por exemplo, em Wilson e outros (1991) Harrison's Principles of Internal Medicine, 12<sup>a</sup> Edição, McGraw-Hill, Inc. Usos tanto humanos quanto veterinários são considerados.

Os cânceres que são particularmente sensíveis ao tratamento pelos compostos e pelos métodos da invenção incluem, mas não estão limitados a gliomas, meduloblastomas, tumores neuroectodermis primitivos (PNETS), carcinoma de célula basal (BCC), cânceres pulmonares de células

pequenas, cânceres pulmonares de células grandes, tumores do trato gastrointestinal, rabiomiossarcomas, sarcomas de tecido mole, tumores pancreáticos, tumores de bexiga e tumores de próstata.

5 Como utilizado aqui, o termo "distúrbio(s) hiperproliferativo(s) maligno(s)" inclui, mas não está limitado a cânceres, distúrbios proliferativos neuronais, doenças proliferativas da medula óssea e leucemias.

10 Como utilizado aqui, o termo "distúrbio(s) hiperproliferativo(s) não-maligno(s)" inclui, mas não está limitado a distúrbios proliferativos não-malignos e não-neoplásicos, tais como hiperplasia de músculo liso em vasos sanguíneos, formação de cicatrizes cutâneas e fibrose pulmonar.

15 Como utilizado aqui, o termo "arila" é definido como um radical aromático que possui 6 até 14 átomos de carbono no anel e nenhum heteroátomo no anel. O grupo arila pode ser monocíclico ou bicíclico ou tricíclico fundido. Pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais, preferencialmente um ou dois, substituintes, em que os substituintes são como descrito aqui. Como definido aqui, a porção arila pode ser completamente aromático independentemente do fato desta ser monocíclica ou bicíclica. Entretanto, se esta contiver mais de um anel, como definido aqui, o termo arila inclui porções em que pelo menos um anel é completamente aromático enquanto que o(s) outro(s) anel(anéis) pode(m) ser parcialmente insaturado(s) ou saturado(s) ou completamente aromático(s).

20

"Het" como utilizado aqui, refere-se a compostos heteroarila e heterocíclicos contendo pelo menos um heteroátomo do anel S, O ou N. Mais especificamente, "Het" é um anel heterocíclico de 5-7 membros contendo 1-4 heteroátomos selecionados de N, O e S ou um sistema de anéis fundidos de 8-12 membros incluindo pelo menos um anel heterocíclico de 5-7 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de N, O e S. Os exemplos de het, como utilizados aqui, incluem, mas não estão limitados a pirrolidila, tetra-hidrofurila, tetra-hidrotiofurila, piperidila, piperazila, purinila, tetra-hidropiranila, morfolino, 1,3-diazapanila, 1,4-diazapanila, 1,4-oxazepanila, 1,4-oxatiapanila, furila, tienila, pirrila, pirrolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, indazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolidila, pirrolidinila, tiazol-

25

30

lila, oxazolila, piridila, pirazolila, pirazinila, pirimidinila, isoxazolila, pirazinila, quinolila, isoquinolila, piridopirazinila, pirrolopiridila, furopiridila, indolila, benzofurila, benzotiofurila, benzoindolila, benzotienila, pirazolila, piperidila, piperazinila, indolinila, morfolinila, benzoxazolila, pirroloquinolila, pirrolo[2,3-  
 5 b]piridinila, benzotriazolila, oxobenzo-oxazolila, benzo[1,3]dioxolila, benzimidazolila, quinolinila, indanila não-substituídos e substituídos e similares. As heteroarilas estão dentro do âmbito da definição de het. Os exemplos de heteroarilas são piridila, pirimidinila, quinolila, tiazolila e benzotiazolila. Os het mais preferidos são piridila, pirimidinila e tiazolila. O het pode ser não-  
 10 substituído ou substituído como descrito aqui. É preferido que este seja não-substituído ou se for substituído este é substituído em um átomo de carbono por halogênio, especialmente flúor ou cloro, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, tal como metila e etila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, especialmente metóxi e etóxi, nitro, -O-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila ou -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila, SCN ou nitro ou em um átomo de nitro-  
 15 gênio por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, especialmente metila ou etila, -O-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila ou -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquila, tal como carbometóxi ou carboetóxi.

Quando dois substituintes junto com um nitrogênio comumente ligado são het, é entendido que o anel heterocíclico resultante é um anel que contém nitrogênio, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina,  
 20 morfina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazol e similares, em que tal het pode ser não-substituído ou substituído como definido anteriormente aqui.

Como utilizado aqui, "halo" significa halogênio e inclui flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor e cloro.

25 A não ser que seja especificado de outra maneira "alquila", acima ou em combinação, inclui alquila de cadeia reta ou ramificada, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, n-pentila e pentila ramificada, n-hexila e hexila ramificado e similares.

Um grupo "cicloalquila" significa C<sub>3</sub> até C<sub>10</sub> cicloalquila que possui 3 até 10 átomos de carbono no anel e pode ser, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, cicloheptila ou ciclooctila, ciclononila e similares. O grupo cicloalquila pode ser monocíclico ou bicíclico fundido.

Além disso, o grupo cicloalquila preferido é ciclopentila ou ciclo-hexila. Mais preferencialmente, cicloalquila é ciclo-hexila. O grupo cicloalquila pode ser completamente saturado ou parcialmente insaturado, embora seja preferido que este seja completamente saturado. Como definido aqui, isso exclui os grupos arila. Os grupos cicloalquila podem ser não-substituídos ou substituídos por qualquer um dos substituintes definidos abaixo, preferencialmente halo, hidróxi ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila tal como metila.

É pretendido que não-substituído signifique que o hidrogênio é o único substituinte.

Exceto como descrito aqui, qualquer um de arila, het, alquila, alquenila, alquinila ou cicloalquila definido anteriormente, pode ser não-substituído ou independentemente substituído por até quatro, preferencialmente um, dois ou três substituintes, selecionados do grupo que consiste em: halo (tal como Cl ou Br); hidróxi; alquila inferior (tal como C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila); alquila inferior que pode ser substituída por qualquer um dos substituintes definidos aqui; alquenila inferior; alquinila inferior; alcanóila inferior; alcóxi inferior (tal como metóxi); arila (tal como fenila ou naftila); arila substituída (tal como flúor fenila ou metóxi fenila); aril alquila inferior tal como benzila, amino, mono ou di-alquila inferior (tal como dimetilamino); alcanóila amino acetilamino inferior; amino alcóxi inferior (tal como etoxiamina); nitro; ciano; ciano alquila inferior; carbóxi; carbalcóxi inferior (tal como metóxi carbonila; n-propóxi carbonila ou iso-propóxi carbonila), ariloila inferior, tal como benzoila; carbamoila; N-mono- ou N,N di-alquila carbamoila inferior; éster do ácido carbâmico de alquila inferior; amidino; guanidina; ureido; mercapto; sulfo; alquiltio inferior; sulfoamino; sulfonamida; benzossulfonamida; sulfonato; sulfanil alquila inferior (tal como metil sulfanila); sulfoamino; aril sulfonamida; aril sulfonato substituído ou não-substituído por halogênio (tal como cloro-fenil sulfonato); alquil sulfinila inferior; arilsulfinila; aril-alquil sulfinila inferior; alquil arilsulfinila inferior; alcano-sulfonila inferior; arilsulfonila; aril-alquil sulfonila inferior; aril alquila inferior; alquil arilsulfonila inferior; halogênio-alquilmercapto inferior; halogênio-alquil sulfonila inferior; tal como trifluorometano sulfonila; fosfono(-P(=O)(OH)<sub>2</sub>); hidróxi-alcóxi fosforila inferior ou di-

alcóxi-fosforila inferior; ureia e ureia substituída; éster do ácido alquil carbâmico ou carbamatos (tal como etil-N-fenil-carbamato); ou alquila inferior (por exemplo metila, etila ou propila).

5 Em uma modalidade, os grupos alquila, cicloalquila e arila mencionados anteriormente são independentemente não-substituídos ou são substituídos por alquila inferior, arila, aril alquila inferior, carbóxi, carbalcóxi inferior e especialmente halogênio, -OH, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -SCN ou nitro.

10 Como definido aqui o termo "alquila inferior", quando utilizado sozinho ou em combinação refere-se à alquila contendo 1-6 átomos de carbono. O grupo alquila pode ser de cadeia ramificada ou reta e é como definido anteriormente aqui.

15 O termo "alquenila inferior" refere-se a um grupo alquenila que contém 2-6 átomos de carbono. Um grupo alquenila é um grupo hidrocarbila que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Como definido aqui, este pode ser não-substituído ou substituído pelos substituintes descritos aqui. As ligações duplas carbono-carbono podem estar entre quaisquer dois átomos de carbono do grupo alquenila. É preferido que este contenha 1 ou 2 ligações duplas carbono-carbono e mais preferencialmente uma ligação  
20 dupla carbono-carbono. O grupo alquenila pode ter cadeia reta ou ser ramificado. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a etenila, 1-propenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 2-metil-1-propenila, 1,3-butadienila e similares.

25 O termo "alquinila inferior", como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquinila contendo 2-6 átomos de carbono. Um grupo alquinila é um grupo hidrocarbila contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. A ligação tripla carbono-carbono pode estar entre quaisquer dois átomos de carbono do grupo alquinila. Em uma modalidade, o grupo alquinila contém 1 ou 2 ligações triplas carbono-carbono e mais preferencialmente uma ligação  
30 tripla carbono-carbono. O grupo alquinila pode ter cadeia reta ou ser ramificado. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila e similares.

Como utilizado aqui, o termo "aril alquila" refere-se a um grupo arila ligado à cadeia principal através de um grupo alquilenos formador de ponte. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a benzila, fenetila, naftilmetila e similares. Similarmente, o grupo ciano alquila refere-se a um grupo ciano ligado à cadeia principal através de um grupo alquilenos formador de ponte.

O termo "alquil arila", por outro lado, refere-se a um grupo alquila ligado à cadeia principal através de um grupo fenileno. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a metilfenila, etilfenila e similares.

Como utilizado aqui, o termo alcanóila inferior refere-se a uma cadeia alquila inferior em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo C=O. O grupo C=O pode estar presente em uma das extremidades do substituinte ou no meio da porção. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a formila, acetila, 2-propanoíla, 1-propanoíla e similares.

O termo "alcóxi" refere-se a um grupo alquila como definido aqui, ligado à cadeia principal por um átomo de oxigênio. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a metóxi, etóxi e similares.

O termo "carbálcóxi" refere-se a um grupo alcóxicarbonila, em que a ligação à cadeia principal é através do grupo carbonila (C(O)). Os exemplos incluem, mas não estão limitados a metóxi carbonila, etóxi carbonila e similares.

Como utilizado aqui, "oxo" refere-se a um oxigênio com ligação dupla (isto é, =O). Também deve ser entendido que a terminologia C(O) refere-se a um grupo -C=O, seja este cetona, aldeído ou ácido ou derivado de ácido. Similarmente, S(O) refere-se a um grupo -S=O.

Sais farmacologicamente aceitáveis de quaisquer compostos ácidos da invenção são sais formados com bases, especialmente sais catiônicos tais como sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, tais como sais de sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, assim como de amônio, tais como sais de amônio, trimetilamônio, dietilamônio e tris-(hidroximetil)-metilamônio.

Similarmente, os sais de adição de ácido, tais como ácidos minerais, ácidos carboxílicos orgânicos e sulfônicos orgânicos, por exemplo,

ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, ácido maléico, são possíveis contanto que um grupo básico, tal como amino ou piridila, constitua parte da estrutura.

5 A presente invenção refere-se à descoberta de que as vias de transdução de sinal reguladas por Hh e/ou Smo podem ser moduladas pelos compostos da invenção.

10 Em uma modalidade, os compostos e os métodos da presente invenção compreendem os compostos da Fórmula (I) para a inibição da ativação da via dependente de Smo. Outro aspecto da presente invenção inclui compostos e métodos para a inibição da ativação da via independente de ligante de Hedgehog. Em certas modalidades, os presentes compostos e métodos podem ser utilizados para agir contra os efeitos fenotípicos da ativação indesejada de uma via de Hedgehog, tais como os resultantes de mutações de ganho de função de Hedgehog, de ganho de função de Ptc ou de ganho de função de smootened. Por exemplo, os presentes compostos e métodos podem envolver o contato de uma célula (*in vitro* ou *in vivo*) com um antagonista de Smo, tal como um composto da Fórmula (I) em uma quantidade suficiente para antagonizar uma via de ativação dependente de smootened e/ou independente de Hedgehog.

20 Em uma modalidade, os compostos da invenção (por exemplo, os compostos da Fórmula I) inibem a sinalização de Hh bloqueando a estrutura tridimensional da proteína Smo em uma conformação inativa ou prevenindo que a Smo adote uma conformação ativa. Em uma outra modalidade, os compostos da invenção (por exemplo, os compostos da Fórmula I) inibem a sinalização de Hh prevenindo que os ligantes de ativação endógena para Smo se liguem a ou ativem Smo (isto é, atuando através da cooperatividade negativa com agonistas endógenos). Em uma outra modalidade, os compostos da invenção (por exemplo, os compostos da Fórmula I) inibem a sinalização de Hh através do aumento da ligação dos ligantes de inativação endógena para Smo da ligação a ou inativando Smo (isto é, atuando através da cooperatividade positiva com antagonista endógeno).

30 Em uma outra modalidade, os compostos da invenção (por e-

xemplo, os compostos da Fórmula I) inibem a sinalização de Hh prevenindo que a Smo seja concentrada na membrana plasmática. Em uma outra modalidade, os compostos da invenção (por exemplo, os compostos da Fórmula I) inibem a sinalização de Hh prevenindo a sinalização de Ptch para Smo, na presença ou na ausência de ligante de Hh. Em uma outra modalidade, os compostos da invenção (por exemplo, os compostos da Fórmula I) inibem a sinalização de Hh prevenindo a estabilização de Smo. Em uma outra modalidade, os compostos da invenção (por exemplo, os compostos da Fórmula I) inibem a sinalização de Hh prevenindo a fosforilação de Smo nos sítios de ativação. Em uma outra modalidade, os compostos da invenção (por exemplo, os compostos da Fórmula I) inibem a sinalização de Hh aumentando a fosforilação de Smo nos sítios inibidores.

Ainda em outra modalidade, os compostos da invenção (por exemplo, os compostos da Fórmula I) inibem a sinalização de Hh prevenindo que Smo ative alvos a jusante, tal como o fator de transcrição Gli. Em uma outra modalidade, os compostos da invenção (por exemplo, os compostos da Fórmula I) inibem a sinalização de Hh realizando a inativação, o sequestro e/ou a degradação de Smo.

Em uma outra modalidade, os métodos da presente invenção podem ser utilizados para regular a proliferação e/ou a diferenciação de células *in vitro* e/ou *in vivo*, por exemplo, na formação de tecido partindo de células-tronco ou para prevenir o crescimento de células hiperproliferativas. Em uma outra modalidade particular, o contato da célula com ou a introdução na célula de um composto da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I) resulta na inibição da proliferação celular, na inibição do crescimento e/ou na sobrevivência de células cancerosas/tumorais e/ou na inibição da tumorigênese. Assim, uma outra modalidade particular fornece métodos para a inibição e/ou o antagonismo da via de Hh empregando os compostos da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I) em uma célula tumoral.

Ainda em uma outra modalidade, os métodos da presente invenção empregam os compostos da invenção (por exemplo, um composto da

Fórmula I) que são formulados na forma de uma preparação farmacêutica que compreende um excipiente ou um veículo farmacêuticamente aceitável e as ditas preparações podem ser administradas a um paciente para tratar estados de saúde que envolvem a proliferação celular indesejada tais como

5 cânceres e/ou tumores (tais como meduloblastoma, carcinoma de célula basal etc.) e distúrbios hiperproliferativos não-malignos.

Uma modalidade da presente invenção fornece um método para a inibição da síntese, da expressão, da produção e/ou da atividade de uma proteína Smo em uma célula *in vitro* ou *in vivo* que compreende, o contato

10 da dita célula com ou a introdução na dita célula de um composto da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I).

Outra modalidade da invenção fornece um método de diagnóstico, prevenção e/ou tratamento de debilitações, transtornos e/ou disfunções celulares; condições de doenças hiperplásicas, hiperproliferativas e/ou can-  
15 cerosas; e/ou metástase de células tumorais, em um mamífero caracterizadas pela presença e/ou expressão de um gene ou um produto do gene Smo (por exemplo, uma proteína Smo), que compreende a administração a um mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um agente que inibe ou antagoniza a síntese e/ou a expressão e/ou a atividade de um com-  
20 posto da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I).

É, portanto, especificamente considerado que os compostos da Fórmula I que interferem com os aspectos da atividade de transdução de sinal de Hh, Ptc ou smoothened serão provavelmente capazes de inibir a pro-  
25 liferação (ou outras consequências biológicas) em células normais e/ou células que possuem um fenótipo de perda de função de Patched, um fenótipo de ganho de função de Hedgehog, um fenótipo de ganho de função de smoothened ou um fenótipo de ganho de função de Gli. Assim, é considerado que em certas modalidades, estes compostos podem ser úteis para a inibição da atividade de Hedgehog em células normais, por exemplo, que não possuem  
30 uma mutação genética que ativa a via de Hedgehog. Em modalidades preferidas, os compostos são capazes de inibir pelo menos parte das atividades biológicas de proteínas Hedgehog, preferencialmente especificamente nas

células-alvo.

Assim, os métodos da presente invenção incluem o uso dos compostos da Fórmula I que ajudam na inibição de Ptc da sinalização de Hedgehog, tal como através da inibição da ativação de componentes smoo-  
5 tened ou a jusante da via de sinalização, na regulação de reparo e/ou do desempenho funcional de uma faixa ampla de células, tecidos e órgãos, incluindo células, tecidos e órgãos normais, assim como os que possuem o fenótipo de ganho de função de Ptc, de ganho de função de Hedgehog, de ganho de função de smootened ou de ganho de função de Gli. Por exemplo,  
10 o presente método possui aplicações terapêuticas e cosméticas que variam da regulação da formação e do reparo de tecidos neurais, de ossos e de cartilagens, regulação da espermatogênese, regulação da hiperplasia de próstata benigna, regulação da formação de vasos sanguíneos na degeneração macular úmida, psoríase, regulação de músculo liso, regulação de pulmões,  
15 fígado e outros órgãos que surgem partindo do intestino primitivo, regulação da função hematopoiética, regulação do crescimento de pele e pelos etc. Além disso, os presentes métodos podem ser realizados em células que são fornecidas em cultura (*in vitro*) ou em células em um animal inteiro (*in vivo*).

Em certas modalidades, um composto da Fórmula I pode inibir a  
20 ativação de uma via de Hedgehog através da ligação à smootened ou suas proteínas a jusante.

Em uma outra modalidade, a presente invenção fornece o uso de preparações farmacêuticas que compreendem, como um ingrediente ativo, um modulador da sinalização de Hedgehog tal como um composto da  
25 Fórmula I, um antagonista de smootened tal como descrito aqui, formulados em uma quantidade suficiente para inibir, *in vivo*, a proliferação ou outras consequências biológicas de ganho de função de Ptc, de ganho de função de Hedgehog, de ganho de função de smootened ou de ganho de função de Gli.

30 O tratamento dos indivíduos através da administração dos compostos da invenção (por exemplo, os compostos da Fórmula I) pode ser eficiente tanto para indivíduos humanos quanto para animais. Os indivíduos

animais aos quais a invenção pode ser aplicada se estendem tanto a animais domésticos quanto ao gado, criados como animais de estimação ou para finalidades comerciais. Os exemplos são cães, gatos, gado, cavalos, ovinos, porcos, caprinos e lhamas.

5                   A presente invenção também torna disponíveis métodos e compostos para a inibição da ativação da via de sinalização de Hedgehog, por exemplo, para inibir condições de crescimento normais, mas indesejados, por exemplo, hiperplasia de próstata benigna ou formação de vasos sanguíneos na degeneração macular úmida, resultantes da ativação fisiológica da  
10 via de sinalização de Hedgehog, que compreendem o contato da célula com um composto da Fórmula I, em uma quantidade suficiente para antagonizar a atividade de smootened ou antagonizar a atividade de Gli, por exemplo, para reverter ou para controlar a condição de crescimento normal.

                  A presente invenção torna disponíveis métodos e compostos  
15 para a inibição da ativação da via de sinalização de Hedgehog, por exemplo, para inibir condições de crescimento anormais que resultam de fenótipos tal como de ganho de função de Ptc, de ganho de função de Hedgehog, de ganho de função de smootened ou de ganho de função de Gli, que compreendem o contato da célula com um composto da Fórmula I, em uma quantidade  
20 suficiente para antagonizar a atividade de smootened ou antagonizar a atividade de Gli, por exemplo, para reverter ou para controlar a condição de crescimento anormal.

                  Os membros da família Hedgehog de moléculas de sinalização medeiam muitos processos de formação de padrões de faixas curta e longa  
25 durante o desenvolvimento de vertebrados. A formação de padrões é a atividade através da qual as células embrionárias formam arranjos espaciais ordenados de tecidos diferenciados. A complexidade física de organismos superiores se desenvolve durante a embriogênese através da ação recíproca de linhagem intrínseca à célula e sinalização extrínseca à célula. As interações  
30 indutivas são essenciais para a formação de padrões embrionários no desenvolvimento de vertebrados desde o estabelecimento mais inicial do plano do corpo, até a formação de padrão dos sistemas de órgãos, até a

geração de tipos diversos de células durante diferenciação de tecido. Os efeitos das interações celulares no desenvolvimento são variados: as células que respondem são desviadas de uma rota de diferenciação celular para outra através da indução de células que diferem tanto de condições não-induzidas quanto induzidas das células que respondem (induções). Algumas vezes as células induzem suas vizinhas a sofrerem diferenciação como elas (indução homeogénica); em outros casos uma célula inibe suas vizinhas de se diferenciarem como ela. As interações de células no desenvolvimento inicial podem ser sequenciais, de forma que a indução inicial entre dois tipos de células leva a uma amplificação progressiva da diversidade. Além disso, as interações indutoras ocorrem não somente nas células embrionárias, mas também nas adultas e podem atuar estabelecendo e mantendo padrões morfogenéticos assim como induzindo a diferenciação.

A família de genes Hedgehog de vertebrados inclui três membros que existem em mamíferos, conhecidos como Desert (Dhh), Sonic (Shh) e Indian (Ihh) Hedgehogs, dos quais todos codificam proteínas secretadas. Estas várias proteínas Hedgehog consistem em um peptídeo sinal, uma região N-terminal altamente conservada e um domínio C-terminal mais divergente. Estudos bioquímicos mostraram que a clivagem autoproteolítica da proteína precursora de Hh ocorre através de um intermediário tioéster interno que é subsequentemente clivado em uma substituição nucleofílica. É provável que o nucleófilo seja uma molécula lipofílica pequena que se torna ligada covalentemente à extremidade C-terminal do N-peptídeo, ligando a mesma à superfície celular. As implicações biológicas são intensas. Como um resultado da ligação, uma alta concentração local do peptídeo Hedgehog N-terminal é gerada na superfície das células que produzem Hedgehog. É este peptídeo N-terminal que é tanto necessário quanto suficiente para as atividades de sinalização de Hedgehog de faixas curta e ampla.

Smoothened (Smo) codifica uma proteína transmembrana de 1024 aminoácidos que atua como um transdutor do sinal de Hedgehog (Hh). A proteína Smo possui 7 domínios hidrofóbicos que se estendem na membrana, uma região amino-terminal extracelular e uma região carboxi-terminal

intracelular. Smo exibe alguma similaridade aos receptores acoplados à proteína G e é mais homóloga à família Frizzled (Fz) de proteínas serpentinas. (Alcedo e outros (1996) Cell 86: 221).

Uma via de sinalização de Hedgehog inativa é quando o receptor da proteína transmembrana Patched (Ptc) inibe a estabilização, a fosforilação e a atividade de Smoothened (Smo). O fator de transcrição Gli, um componente a jusante da sinalização de Hh, é impedido de entrar no núcleo através de interações com proteínas citoplasmáticas, incluindo Fused (Fu) e Supressor de fused (Sufu). Como uma consequência, a ativação da transcrição dos genes-alvo de Hedgehog é reprimida. A ativação da via é iniciada através da ligação de qualquer um dos três ligantes de mamífero (Dhh, Shh ou Ihh) ao Ptc.

A ligação ao ligante por Hh altera a interação de Smo e Ptc, revertendo a repressão de Smo, após o que Smo se move das estruturas internas dentro da célula para a membrana plasmática. A localização de Smo na membrana plasmática provoca a ativação dos genes-alvo da via de Hh de uma maneira independente de Hh. (Zhu e outros (2003) Genes Dev. 17(10):1240) A cascata ativada por Smo leva à translocação da forma ativa do fator de transcrição Gli para o núcleo. A ativação de Smo, através de Gli translocado para o núcleo, ativa a expressão de genes-alvo da via de Hh, incluindo de Wnts, TGF $\beta$  e Ptc e Gli por si só.

Níveis mais altos de sinalização de Hedgehog são suficientes para iniciar a formação de cânceres e são necessários para a sobrevivência de tumores. Estes cânceres incluem, mas não estão limitados a câncer de próstata (Karhadkar e outros (2004) Nature 431:707; Sanchez e outros (2004) PNAS 101(34):12561), câncer de mama (Kubo e outros (2004) Cancer Res. 64(17):6071), meduloblastoma (Berman e outros (2002) Science 297(5586):1559), carcinoma de célula basal (BCC) (Williams e outros (2003) PNAS 100(8):4616); Xie e outros (1998) Nature 391(6662):90), câncer pancreático (Thayer e outros (2003) Nature 425(6960):851; Berman e outros (2003) Nature 425(6960):846), câncer pulmonar de células pequenas (Watkins e outros (2003) Nature 422(6929):313), glioma (Kinzler e outros (1988)

Nature 332:371), cânceres do trato digestivo (Berman e outros (2003) Nature 425(6960):846) e cânceres de esôfago (Ma e outros (2006) Int J Cancer 118(1):139).

De acordo com o que foi descrito anteriormente, a presente invenção fornece ainda um método para a prevenção ou para o tratamento de qualquer uma das doenças ou dos distúrbios descritos anteriormente em um indivíduo que necessita de tal tratamento, cujo método compreende a administração ao dito indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Para qualquer um dos usos anteriores, a dosagem necessária variará dependendo do modo de administração, do estado de saúde particular que será tratado e do efeito desejado.

Pacientes humanos com a síndrome de Gorlin, uma síndrome hereditária com alto risco de cânceres de pele e cerebrais, também conhecida como Síndrome do Nevo de Célula Basal (BCNS) desenvolvem carcinoma de célula basal (BCC) com alta frequência e outros tumores sólidos (por exemplo, meduloblastomas) em frequência menor, devido a mutações de perda de função de Ptch na linhagem germinativa. Não seria esperado que estes pacientes, assim como outros pacientes que não têm Gorlin com BCC que possuem mutações somáticas de perda de função em Ptch, respondessem a tratamentos associados a ligantes de Hedgehog. Estes, entretanto, responderiam a inibidores da sinalização de Hh a jusante dos ligantes de Hh, tais como os compostos da invenção (por exemplo, um composto da Fórmula I), que podem atuar como inibidores de Smo. Similarmente, outros tumores sólidos causados por mutações em patched ou Smo não responderão à inibição relacionada a ligantes de Hh, mas responderão ao bloqueio de Smo (por exemplo, através da administração dos compostos da invenção).

#### Administração e Composições Farmacêuticas:

A invenção refere-se ao uso de composições farmacêuticas que compreendem compostos da Fórmula (I) no tratamento terapêutico (e, em um aspecto mais amplo da invenção, profilático) de distúrbio(s) relacionado(s) a Hedgehog.

Em geral, os compostos da invenção serão administrados em quantidades terapêuticamente eficientes através de qualquer um dos modos comuns e aceitáveis conhecidos na técnica, isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Uma quantidade terapêuticamente eficiente pode variar amplamente dependendo da gravidade da doença, da idade e da saúde relativa do indivíduo, da potência do composto utilizado e outros fatores. Em geral, é indicado que os resultados satisfatórios são obtidos de forma sistêmica em dosagens diárias de aproximadamente 0,03 até 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada no mamífero de grande porte, por exemplo, seres humanos, está na faixa de aproximadamente 0,5 mg até aproximadamente 100 mg, convenientemente administrada, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes ao dia ou na forma retardada. As formas de dosagens unitárias adequadas para a administração oral compreendem de cerca de 1 até 50 mg de ingrediente ativo.

Os compostos da invenção podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas através de qualquer rota convencional, em particular entérica, por exemplo, oral, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas ou parenteral, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis, tópica, por exemplo, na forma de loções, géis, unguentos ou cremes ou em uma forma nasal ou de supositório. As composições farmacêuticas que compreendem um composto da presente invenção na forma livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável em associação com pelo menos um veículo ou um diluente farmacêuticamente aceitável podem ser produzidas de uma maneira convencional através de métodos de mistura, granulação ou revestimento. Por exemplo, as composições orais podem ser comprimidos ou cápsulas de gelatina que compreendem 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 polietilenoglicol; para comprimidos também c) agentes aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio e magnésio, pasta de amido, gelatina, goma adraganto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado, d) agen-

tes de desintegração, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico e seu sal de sódio ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, corantes, flavorizantes e adoçantes. As composições injetáveis podem ser soluções ou suspensões isotônicas aquosas e os supositórios podem ser preparados partindo de emulsões ou suspensões gordurosas.

As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes de conservação, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para a regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Em adição, também podem conter outras substâncias terapêuticamente valiosas. As formulações adequadas para aplicações transdermais incluem uma quantidade eficiente de um composto da presente invenção com um veículo. Um veículo pode incluir solventes farmacologicamente aceitáveis que podem ser absorvidos para ajudar na passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdermais estão na forma de uma bandagem que compreende um membro de suporte, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira que controla a velocidade de fornecimento do composto para a pele do hospedeiro em uma velocidade controlada e predeterminada ao longo de um período de tempo prolongado e meios para manter o dispositivo na pele. Também podem ser utilizadas formulações transdermais de matriz. As formulações adequadas para aplicação tópica, por exemplo, na pele e nos olhos, são preferencialmente soluções aquosas, unguentos, cremes ou géis bem conhecidos na técnica. Estas podem conter agentes solubilizantes, estabilizantes, de aumento da tonicidade, tampões e conservantes.

Os compostos da invenção podem ser administrados em quantidades terapêuticamente eficientes em combinação com um ou mais agentes terapêuticos (combinações farmacêuticas). Por exemplo, os efeitos sinérgicos podem ocorrer com substâncias imunomoduladoras ou anti-inflamatórias ou outros agentes terapêuticos antitumor. Quando os compostos da invenção são administrados em associação com outras terapias, as dosagens dos compostos coadministrados evidentemente variarão dependendo do tipo de cofármaco empregado, do fármaco específico empregado,

do estado de saúde que será tratado e outros.

A invenção fornece ainda combinações farmacêuticas, por exemplo, um kit, que compreende a) um primeiro agente que é um composto da invenção como descrito aqui, na forma livre ou na forma de sal farmacêuticamente aceitável e b) pelo menos um coagente. O kit pode compreender 5 instruções para a sua administração.

É entendido que os termos "coadministração" ou "administração combinada" ou similar como utilizado aqui abrangem a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente e é pretendido que 10 incluam regimes de tratamento em que os agentes não são necessariamente administrados através da mesma rota de administração ou ao mesmo tempo.

O termo "combinação farmacêutica" como utilizado aqui significa um produto que resulta da mistura ou da combinação de mais de um ingrediente ativo e inclui combinações tanto fixas quanto não-fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto da Fórmula I e um coagente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não-fixa" significa que os ingredientes 20 ativos, por exemplo, um composto da Fórmula I e um coagente, são ambos administrados a um paciente na forma de entidades separadas simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente sem limites de tempo específicos, em que tal administração fornece níveis terapeuticamente eficientes dos 2 compostos no corpo do paciente. A última também se aplica à terapia com coqueteis, por exemplo, à administração de 3 ou mais ingredientes ativos. 25

#### Processos para a Produção dos Compostos da Invenção

Os exemplos representativos de síntese dos compostos da invenção, por exemplo, compostos da Fórmula (I), podem ser encontrados na 30 seção de Exemplos do presente pedido de patente.

Um composto da invenção pode ser preparado na forma de um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável através da reação da

forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmacologicamente aceitável. Alternativamente, um sal de adição básica farmacologicamente aceitável de um composto da invenção pode ser preparado através da reação da 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 utilizando sais dos materiais de partida ou intermediários.

As formas de ácido livre ou de base livre dos compostos da invenção podem ser preparadas partindo da forma de sal de adição básica ou de sal de adição ácida correspondente, respectivamente. Por exemplo, um composto da invenção em uma forma de sal de adição ácida pode ser convertido na base livre correspondente através do tratamento com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio e similares). Um composto da invenção em uma forma de sal de adição básica pode ser convertido no ácido livre correspondente através do tratamento com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico etc.).

Os derivados de pró-fármacos dos compostos da invenção podem ser preparados através de métodos conhecidos pelos versados comuns na técnica (por exemplo, para mais detalhes vide Saulnier e outros, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985).

Os derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser produzidos através de meios conhecidos pelos versados comuns na técnica. Uma descrição detalhada de técnicas que podem ser aplicadas à criação de grupos de proteção e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edição, John Wiley e Sons, Inc., 1999.

Os compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados ou formados durante o processo da invenção, na forma de solvatos (por exemplo, hidratos). Os hidratos dos compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados através da recristalização de uma mistura de solventes aquosos/orgânicos, utilizando solventes

orgânicos tal como dioxina, tetra-hidrofurano ou metanol.

Os compostos da invenção podem ser preparados na forma de seus estereoisômeros individuais através da reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução opticamente ativo para formar  
5 um par de compostos diastereoisoméricos, separando os diastereoisômeros e recuperando os enantiômeros opticamente puros. Embora a resolução dos enantiômeros possa ser realizada utilizando derivados diastereoisoméricos covalentes dos compostos da invenção, são preferidos os complexos que podem ser dissociados (por exemplo, sais diastereoisoméricos cristalinos).  
10 Os diastereoisômeros possuem propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade etc.) e podem ser facilmente separados tirando vantagem destas desigualdades. Os diastereoisômeros podem ser separados por cromatografia ou preferencialmente, por técnicas de separação/resolução baseadas nas diferenças na solubilidade.  
15 O enantiômero opticamente puro é então recuperado, junto com o agente de resolução, através de quaisquer meios que não resultariam na racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas que podem ser aplicadas para a resolução dos estereoisômeros dos compostos de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen,  
20 "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley e Sons, Inc., 1981.

#### EXEMPLOS

A presente invenção é exemplificada adicionalmente, mas não limitada, pelos exemplos representativos a seguir, que são pretendidos que ilustrem a invenção e não devem ser interpretados como sendo limitações  
25 da mesma. A estrutura dos produtos finais descritos aqui pode ser confirmada através de métodos analíticos padronizados, por exemplo, métodos espectrométricos e espectroscópicos (por exemplo, MS, RMN). As abreviações utilizadas são as convencionais na técnica. Os compostos são purificados através de métodos padronizados, por exemplo, cristalização, cromatografia  
30 rápida ou HPLC em fase inversa.

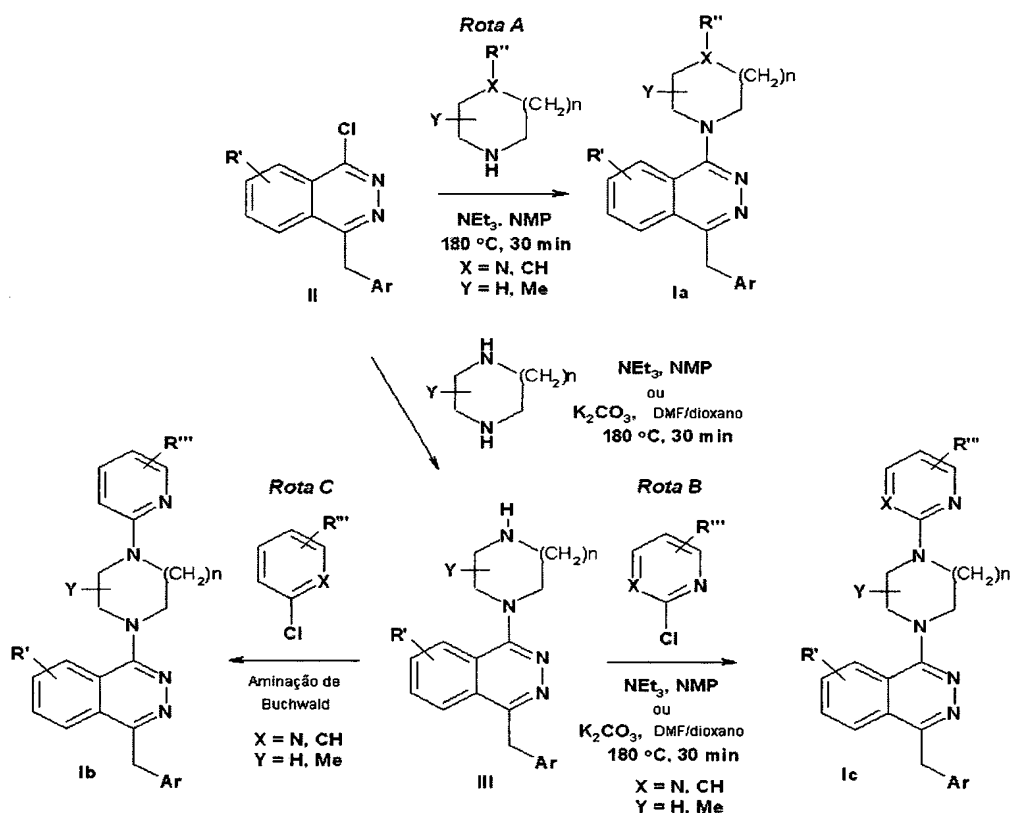
As abreviações a seguir serão utilizadas ao longo de todos os exemplos:

LISTA DE ABREVIÇÕES

	BINAP	(±)-(1,1'-binaftaleno-2-2'-di-ila)bis(difenilfosfino)
	DCM	Diclorometano
	DIEA	Dietilamina
5	DIPEA	Di-isoproiletilamina
	DMF	Dimetilformamida
	HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
	HR MS	Espectrometria de massa de alta resolução
	HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-
10	tetrametilurônio	
	HOBt	1-Hidróxi-1H-benzotriazol
	LC/MS	Cromatografia líquida/espectrometria de massa
	NMM	N-metilmorfolino
	NMP	N-metilpirrolidina
15	RT	temperatura ambiente
	THF	Tetra-hidrofurano

SÍNTESE DE COMPOSTOSFtalazinas

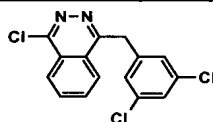
20 Como ilustrado no Esquema 1, os compostos da Fórmula **1a,b,c** podem ser preparados através da Rota A, isto é, deslocamento de cloreto de um intermediário do Tipo **II** com uma amina substituída ou através de um intermediário do Tipo **III** utilizando a Rota B (deslocamento nucleofílico direto) ou a Rota C (condições de aminação de Buchwald).



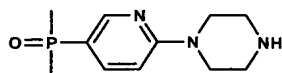
## ESQUEMA 1.

### Síntese de Intermediários:

#### 1-Cloro-4-(3,5-dicloro-benzila)-ftalazina (composto 1)

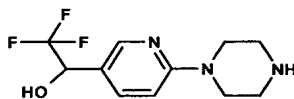


Em um frasco de fundo arredondado de 50 mL a 4-(3,5-diclorobenzil)-4-ftalazin-1-ona (200 mg, 0,655 mmol, 1 eq) é dissolvida em dicloroetano (5 ml) e a DIEA é adicionada (101 µL, 0,721, 1,1 eq), seguida pela adição lenta de POCl<sub>3</sub> (67,9 µL, 0,721 mmol, 1,1 equiv). A reação é agitada e submetida ao refluxo durante 12 h a 60°C após as quais a solução é resfriada em gelo e tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 mL). O diclorometano (2 x 10 mL) é adicionado e é lavado com água (10 mL). As frações orgânicas combinadas são secas em sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é triturado com acetato de etila e é seco sob vácuo para fornecer o produto na forma de um pó branco (222 mg, 44% de rendimento).

1-(5-(Dimetilfosforil)piridin-2-il)piperazina (composto 2)

A uma solução de 4-(5-bromopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butila (250 mg, 0,730 mmol) em 2,5 mL de THF anidro foram adicionados 2,5 M de *n*-butil-lítio (320  $\mu$ L, 0,80 mmol) a -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante 45 min, a mistura de reação foi carregada com cloreto dimetil fosfínico (164,4 mg, 1,46 mmol) em 1 mL de THF anidro. A mistura de reação foi aquecida a -30 °C durante 3 h. A mistura foi extinguida com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e a mistura foi fracionada entre DCM e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para fornecer o material bruto. O sólido resultante foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 20—100% de EtOAc : heptano. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas para fornecer um sólido esbranquiçado (100 mg, 40,3% de rendimento). O composto do título protegido com Boc foi dissolvido em 2-PrOH (1 mL) e carregado com HCl a 4 N. A mistura de reação foi aquecida a 70 °C durante 30 min e concentrada para fornecer o produto intitulado na forma de um sal de HCl.

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 240,2 calc. 240,3

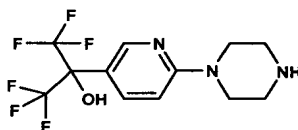
2,2,2-Trifluoro-1-(6-(piperazin-1-ila)piridin-3-ila)etanol (composto 3)

O hidrato trifluoroacetaldeído (1,7 g, 14,6 mmols) foi adicionado em gotas em uma mistura agitada consistindo em pentóxido fosforoso (1 g, 7,3 mmols) e 4 mL de ácido sulfúrico concentrado a 95 °C. O trifluoroacetaldeído gasoso recém-produzido foi capturado com um dedo frio preenchido com gelo seco e gotejado em uma solução de THF de 4-(5-bromopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butila (1 g, 2,92 mmols) com 2,5 M de *n*-butil-lítio em hexanos (1,3 mL, 3,2 mmols) a -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. Após a adição, a mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A mistura foi extinguida com solução aquosa sa-

turada de cloreto de amônio a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e a mistura foi fracionada entre DCM e salmoura. A camada orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada para fornecer um sólido marrom. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 10—80% de EtOAc : heptano. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas para fornecer um sólido pegajoso amarelo (450 mg, 42,6% de rendimento). O composto entitulado protegido com Boc (380 mg, 1,1 mmol) foi agitado em 20% de TFA em DCM (5 mL) durante 10 min. A mistura de reação foi concentrada para fornecer o produto entitulado na forma de um sal de TFA (260 mg, rendimento de 95%).

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 262,2 calc. 262,25

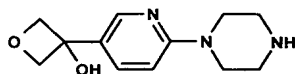
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(6-(piperazin-1-ila)piridin-3-ila)propan-2-ol (composto 4)



O trifluororacetaldéido gasoso foi capturado com o dedo frio preenchido com gelo seco e gotejado em uma solução em THF de éster *terc*-butílico do ácido 4-(5-bromo-piridin-2-ila)-piperazina-1-carboxílico (1 g, 2,92 mmols) com 2,5 M de *n*-butil-lítio em hexanos (1,29 mL, 3,2 mmols) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  sob atmosfera de nitrogênio. Após a adição, a mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A mistura foi extinguida com solução aquosa saturada de cloreto de amônio a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e a mistura foi fracionada entre DCM e salmoura. A camada orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada para fornecer um sólido amarelo-claro. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 10 —80% de EtOAc : heptano. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas para fornecer um sólido pegajoso incolor (450 mg, 35,9% de rendimento). O composto entitulado protegido com Boc (200 mg, 0,466 mmol) foi agitado em 50% de TFA em DCM (5 mL) durante 10 min. A mistura de reação foi concentrada para fornecer o produto entitulado na forma de um sal de TFA (150 mg, rendimento de 98%).

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 330,0 calc. 329,25

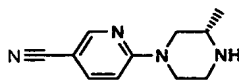
3-(6-(Piperazin-1-il)piridin-3-il)oxetan-3-ol (composto 5)



A uma solução de éster terc-butilico do ácido 4-(5-bromo-piridin-2-il)-piperazina-1-carboxílico (250 mg, 0,73 mmol) em 3,5 mL de THF anidro  
 5 foi adicionado 1,6 M de *n*-butil-lítio (500 µL, 0,80 mmol) a -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar durante 45 min, a mistura de reação foi carregada com oxetan-3-ona (131 mg, 1,82 mmol) em 200 µL de DCM. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 2 h e à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi extinguida com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e a mistura foi fracionada entre DCM e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para fornecer o material bruto. O sólido resultante foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 20 —100% de EtOAc : heptano. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas para fornecer um sólido esbranquiçado (80 mg, 32,7% de rendimento). O composto do título protegido com Boc (140 mg, 0,417 mmol) foi dissolvido em DCM e carregado com lutidina (194 µL, 1,67 mmol). A mistura de reação foi resfriada a 0 °C, carregada com trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (1,25 mmol, 228 µL) e agitada a 0 °C durante 2 h. A mistura de reação foi vertida em gelo e a mistura foi fracionada entre DCM e água. A camada orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para fornecer um sólido oleoso marrom (70 mg, rendimento de 71%).  
 10  
 20

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 236,4 calc. 236,3

6-((S)-3-Metil-piperazin-1-ila)-nicotinonitrila (composto 6)



A trietilamina (4,13 g, 3 mL, 40,8 mmols, 4 eq) é adicionada a  
 25 uma solução de 6-cloro-nicotinonitrila (1,38 g, 10 mmols, 1 eq), (S)-2-metil-piperazina (1,00 g, 10 mmols, 1 eq) em DMF (15 mL) e a solução resultante é agitada à temperatura ambiente durante 14 h. Um precipitado branco de cloridrato de trietilamina se forma no curso da reação. A água (15 mL) e o EtOAc (100 mL) são adicionados, a camada orgânica é separada, seca em

sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida em um resíduo branco. O sólido é adicionalmente seco sob vácuo para fornecer o produto desejado na forma de um sólido branco (1,4 g, 69%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,38 (s, 1 H), 7,58  
5 (d, J=9,60 Hz, 1 H), 6,59 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 4,19 - 4,31 (m, 2 H), 3,08 - 3,15 (m, 1 H), 2,92 - 3,04 (m, 1 H), 2,81 - 2,91 (m, 2 H), 2,57 - 2,65 (m, 1 H), 1,15 (d, J=6,32 Hz, 3 H).

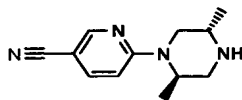
6-((R)-3-Metil-piperazin-1-ila)-nicotinonitrila (composto 7)



A trietilamina (5,51 g, 4 mL, 54,6 mmols, 2,7 eq) é adicionada a  
10 uma solução de 6-cloro-nicotinonitrila (2,76 g, 20 mmols, 1 eq), (*R*)-2-metil-piperazina (2,00 g, 20 mmols, 1 eq) em DMF (15 mL) e a solução resultante é agitada à temperatura ambiente durante 36 h. Um precipitado branco de cloridrato de trietilamina se forma no curso da reação. A água (15 mL) e o EtOAc (100 mL) são adicionados, a camada orgânica é separada, seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida em um resíduo branco. O sólido é adicionalmente seco sob vácuo para fornecer o produto desejado na forma de um sólido branco (2,3 g, 59%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,32 (d, J=2,40  
Hz, 1 H), 7,52 (dd, J=9,09, 2,27 Hz, 1 H), 6,52 (d, J=8,97 Hz, 1 H), 4,14 -  
20 4,24 (m, 2 H), 3,01 - 3,07 (m, 1 H), 2,72 - 2,94 (m, 3 H), 2,52 (dd, J=12,76, 10,36 Hz, 1 H), 1,07 (d, J=6,32 Hz, 3 H).

6-((2*R*,5*S*)-2,5-Dimetil-piperazin-1-ila)-nicotinonitrila (composto 8)

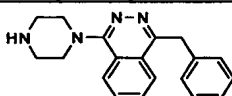


Combinar (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-piperazina (200 mg, 1,75 mmol), 6-  
cloro-nicotinonitrila (1,75 mmol) e trietilamina (5,25 mmols) em uma solução  
25 a 0,875 M de 1-metil-2-pirrolidinona. Submeter a mistura de reação ao micro-ondas durante 30 min a 150 °C. Fracionar entre acetato de etila e água, coletar a fase orgânica. Lavar a camada aquosa novamente com acetato de etila e combinar os compostos orgânicos. Secar com sulfato de sódio, filtrar

e concentrar. Purificar em HPLC preparatória para fornecer o composto do título. (9% de rendimento)

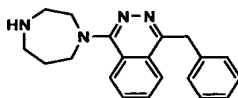
1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*)  $\delta$  ppm 8,32 (d,  $J=2,15$  Hz, 1 H), 7,51 (dd,  $J=9,09$ , 2,40 Hz, 1 H), 6,46 (d,  $J=9,09$  Hz, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 1 H), 3,87 (d,  $J=10,99$  Hz, 1 H), 3,19 - 3,36 (m, 3 H), 2,61 (dd,  $J=13,07$ , 3,09 Hz, 1 H), 1,48 (br. s., 1 H), 1,20 (d,  $J=6,69$  Hz, 3 H), 1,12 (d,  $J=6,82$  Hz, 3 H).

1-Benzil-4-piperazin-1-il-ftalazina (composto 9)



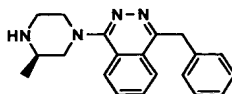
A 1-benzil-4-cloroftalazina (1,06 g, 4,18 mmols) e a piperazina (1,82 g, 20,9 mmols) são adicionadas em um frasco para micro-ondas, seguidas por NMP (5 mL) e trietilamina (6,62 mL, 12,5 mmols). O frasco é selado e irradiado no micro-ondas a 180 °C (ajuste de alta absorção) durante 30 minutos. O diclorometano (10 mL) é adicionado para formar um precipitado, que é lavado com diclorometano adicional e seco sob pressão reduzida para fornecer o produto na forma de um pó branco (745 mg, 58% de rendimento).

1-Benzil-4-[1,4]diazepam-1-il-ftalazina (composto 10)



A 1-benzil-4-cloroftalazina (1,11 g, 4,35 mmols) e a homopiperazina (2,20 g, 21,7 mmols) são adicionadas em um frasco para micro-ondas, seguidas por NMP (5 mL) e trietilamina (1,84 mL, 13,1 mmols). O frasco é selado e irradiado no micro-ondas a 180 °C (ajuste de alta absorção) durante 30 min. O diclorometano é adicionado e é lavado com água. As frações orgânicas combinadas são secas em sulfato de magnésio e são evaporadas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título na forma de um óleo amarelo (640 mg, 41,5% de rendimento).

1-Benzil-4-((*R*)-3-metil-piperazin-1-ila)-ftalazina (composto 11)

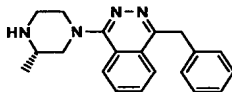


O Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (200 mg, 1,9 mmol, 1,9 eq) é adicionado a uma solução de 1-benzil-4-clorofthalazina (250 mg, 0,98 mmol, 1 eq) e (*R*)-2-metil-piperazina (400 mg, 4,0 mmols, 4,0 eq) em dioxano (5 mL) em um frasco para micro-ondas. O frasco é selado e irradiado no micro-ondas a 150 °C (ajuste de alta absorção) durante 30 minutos. A mistura de reação é filtrada e concentrada, então diluída com EtOAc (50 mL) e água (15 mL). A fração orgânica é lavada com água e então salmoura, então é seca em sulfato de sódio. O solvente é evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco (180 mg, 58 % de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,08 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,71 Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 7,34 - 7,39 (m, 2 H) 7,25 - 7,32 (m, 2 H) 7,20 (d, *J*=7,20 Hz, 1 H) 4,61 - 4,65 (m, 2 H) 3,76 - 3,82 (m, 2 H) 3,13 - 3,30 (m, 4 H) 2,85 (dd, *J*=12,63, 10,23 Hz, 1 H) 1,17 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H)

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 319,1

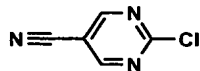
1-Benzil-4-((*S*)-3-metil-piperazin-1-ila)-ftalazina (composto 12)



O Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (400 mg, 3,8 mmols, 3,8 eq) é adicionado a uma solução de 1-benzil-4-clorofthalazina (250 mg, 0,98 mmol, 1 eq) e (*S*)-2-metil-piperazina (400 mg, 4,0 mmols, 4,0 eq) em dioxano (5 mL). A suspensão resultante é aquecida a 100 °C durante 48 h. A mistura de reação é concentrada, o EtOAc (50 mL) e a água (15 mL) são adicionados. A fração orgânica é lavada com água e então salmoura, então é seca em sulfato de sódio. O solvente é evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco (200 mg, 64 % de rendimento).

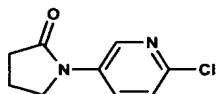
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 7,97 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H) 7,58 - 7,68 (m, 2 H) 7,24 - 7,28 (m, 2 H) 7,14 - 7,22 (m, 2 H) 7,06 - 7,11 (m, 1 H) 3,69 (d, *J*=12,38 Hz, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,03 - 3,20 (m, 4 H) 2,74 (dd, *J*=12,63, 10,23 Hz, 1 H) 1,07 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H)

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 319,1

2-Cloro-pirimidina-5-carbonitrila (composto 13)

(Preparada de acordo com: Organic Synthesis, Vol 4, p. 182.)

Em um frasco de fundo arredondado com 3 gargalos são colocados 5,4 mL de HCl concentrado (65 mmols). A solução é resfriada a 0 °C e a 2-amino-5-cianopirimidina (515 mg, 4,28 mmols) é adicionada em partes com agitação até que uma solução homogênea seja obtida. A solução é então resfriada a -15 °C. Um funil de adição de 100 mL é ajustado no frasco e uma solução gelada de NaNO<sub>2</sub> (592 mg, 8,6 mmols) em 5 mL de água é então adicionada em gotas com agitação durante um período de 20 min. (A temperatura é mantida a -15 até -10 °C.) A solução é agitada durante mais uma hora e é permitido que a temperatura aumente para -5 °C. Neste ponto, a mistura é cuidadosamente neutralizada até aproximadamente pH 7 com uma solução a 30% de NaOH, tomando cuidado para que a temperatura não aumente acima de 0 °C. A solução é extraída com EtOAc (3 x 20 mL), seca em Mg-SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada para fornecer um sólido amarelo (159 mg, 21,3 % de rendimento).

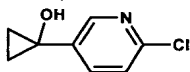
1-(6-Cloropiridin-3-ila)pirrolidin-2-ona (composto 14)

A uma solução de 2-cloro-5-iodopiridina (200 mg, 0,84 mmol) em 4 mL de dioxano anidro foram adicionados 2-pirrolidinona (60,8 µL, 0,79 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (415,6 mg, 3 mmols), CuI (15,9 mg, 0,084 mmol) e N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (11,8 µL, 0,083 mmol) em um frasco rosqueado no topo de 0,0070 grama (2 dracmas). O frasco é evacuado e recebe um fluxo de nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante 18 h. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado para fornecer o material bruto. A mistura foi purificada por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 50 — 100% de EtOAc : heptano. As frações contendo os produtos desejados foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado na forma de um sólido branco (160 mg, rendi-

mento: 97,4%).

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 197,1 calc. 197,64

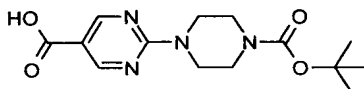
1-(6-Cloropiridin-3-ila)ciclopropanol (composto 15)



A uma suspensão de 6-cloropiridina-3-carboxilato de metila (1 g, 5,83 mmols) em 17 mL de éter anidro foi carregada com 3 M de brometo de etil magnésio (8,5 mL, 26 mmols) em éter e agitados durante 1 h antes da adição de isopropóxido de titânio (1,73 mL, 5,84 mmols) na mistura de reação. A mistura foi agitada durante 16 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi extinguida com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e a fase aquosa foi ajustada em pH 3 com 1 N de HCl. A mistura foi fracionada entre DCM e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para fornecer o material bruto. O sólido resultante foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 10 — 80% de EtOAc : heptano. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e concentradas para fornecer um sólido oleoso marrom (180 mg, rendimento: 18,2%).

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 170,1 calc. 170,61

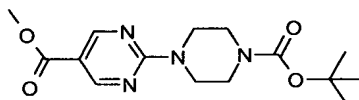
Ácido 2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ila)-pirimidina-5-carboxílico (composto 16)



A 5-bromo-2-(4-Boc-piperazin-1-ila)-pirimidina (1,00 g, 2,91 mmols) é adicionada a um frasco de fundo arredondado com 3 gargalos de 250 mL sob N<sub>2</sub> seguida por THF (20,0 mL). É inserido um termômetro de temperatura baixa. O frasco é mantido em um banho de gelo seco durante 15 min para atingir a temperatura interna de -74 °C e o *n*-BuLi (2,92 mL, 7,29 mmols) é adicionado em gotas. A reação é agitada durante 1,5 h e então o CO<sub>2</sub> é borbulhado dentro da mistura de reação durante 45 min enquanto que a temperatura interna é mantida a -70 °C. A mistura de reação é, então, tirada do banho e é permitida que chegue a 0 °C, em cujo ponto é extinguida com água. Os compostos orgânicos são extraídos com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas em

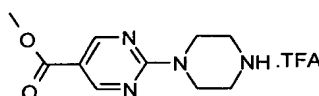
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O composto bruto é triturado com diclorometano e metanol para fornecer algum produto puro. O material impuro é purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (0-20% de metanol em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (235 mg, 27% de rendimento).

Éster metílico do ácido 2-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazin-1-ila)-pirimidina-5-carboxílico (composto 17)



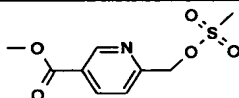
Ao ácido 2-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazin-1-ila)-pirimidina-5-carboxílico (150 mg, 0,486 mmol) em um frasco de fundo arredondado seco em forno são adicionados metanol (1,0 mL) e benzeno (3,7 mL) sob nitrogênio e a reação é agitada durante 10 min. O trimetilsilildiazometano (0,34 mL, 0,678 mmol) é adicionado e a reação é agitada durante 1 h. O ácido acético glacial (0,05 mL) é então adicionado até que a coloração amarela tenha desaparecido. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e coevaporada com benzeno. Esta é seca sob vácuo para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco (155 mg, 99% de rendimento).

Éster metílico do ácido 2-piperazin-1-il-pirimidina-5-carboxílico (composto 18)



O éster metílico do ácido 2-(4-*tert*-butoxicarbonil-piperazin-1-ila)-pirimidina-5-carboxílico (140 mg, 0,434 mmol) é dissolvido em diclorometano (3,0 mL) sob N<sub>2</sub>. O ácido trifluoroacético (0,83 mL, 10,85 mmols) é adicionado e a mistura de reação é agitada durante 2 h. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e coevaporada várias vezes com diclorometano. Esta é seca sob vácuo para fornecer o composto do título na forma de um sal de TFA (130 mg, 90% de rendimento).

Éster metílico do ácido 6-Hidroximetil-nicotínico (composto 19)



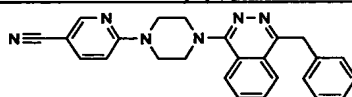
O metil-6-(hidroximetil)nicotinato (500 mg, 2,99 mmols) é adicionado a um frasco de fundo arredondado seco no forno sob N<sub>2</sub> seguido por diclorometano (20,0 mL). A trietilamina (2,85 mL, 20,93 mmols) é adicionada e então o frasco é mantido em um banho de gelo durante 50 min. O metanossulfonilcloreto (0,81 mL, 10,47 mmols) é adicionado em gotas. A reação é agitada durante 45 min à temperatura baixa e então agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é então vertida em água gelada. Os compostos orgânicos são extraídos com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. São adicionalmente secas em alto vácuo para fornecer o composto do título (365 mg, 50% de rendimento).

Síntese dos exemplos 1-38 através da Rota A.

#### 15 PROTOCOLO GERAL PARA A ADIÇÃO DE AMINAS ÀS 1-CLOROFALAZINAS

A 1-clorofalazina desejada (2 mmols, 1 eq) e a amina (2,6 mmols, 1,3 eq) são adicionadas a um frasco de micro-ondas equipado com um bastão de agitação. A NMP (3 mL) é adicionada seguida pela trietilamina (3,2 mL, 6 mmols, 3 eq). O frasco é selado e irradiado no micro-ondas a 180 °C (ajuste de alta absorção) durante 30 minutos. A água (50 mL) é então adicionada na mistura de reação para formar um precipitado que é isolado por filtração, lavado com água gelada adicional e então seco *in vacuo*. Os produtos são adicionalmente purificados por cromatografia rápida em sílica-gel ou HPLC em fase inversa.

#### 25 Exemplo 1: 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-ila)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila



Seguindo o protocolo geral, a 1-benzil-4-clorofalazina (515 mg, 2,02 mmols, 1 eq) e a 6-piperazino-nicotinitrila (495 mg, 2,63 mmols, 1,3 eq) fornecem 430 mg do produto desejado na forma de um sólido branco (51% de rendimento).

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,65 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 4,64

(s, 2H), 6,71 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7,19 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,27 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,67 (dd,  $J = 9, 2$  Hz, 1H), 7,73-7,82 (m, 2H), 8,02-8,12 (m, 2H), 8,45 (d,  $J = 2,53$  Hz, 1H).

HR-MS ( $m/z$ ,  $MH^+$ ): med. 407,1987

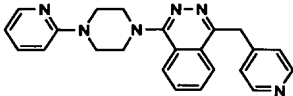
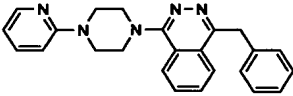
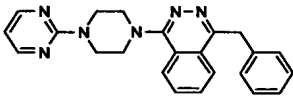
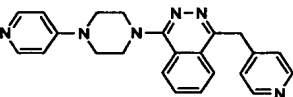
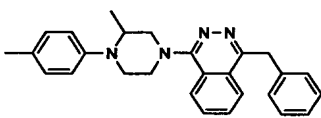
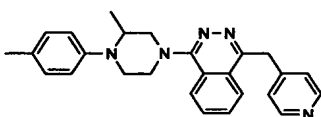
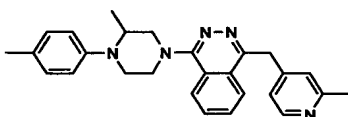
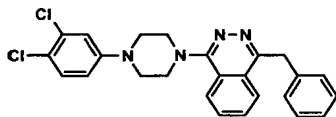
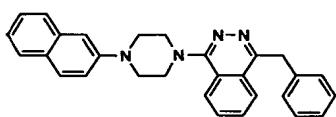
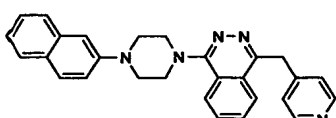
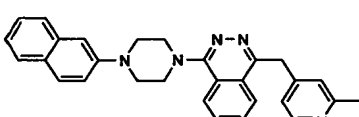
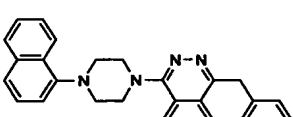
5 Exemplos 2-38, 106-119:

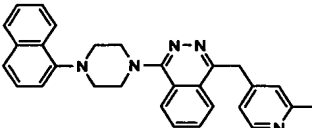
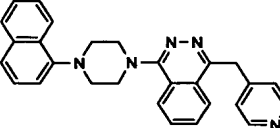
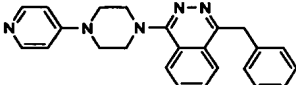
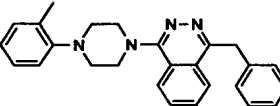
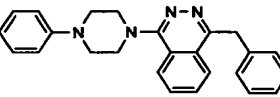
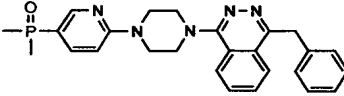
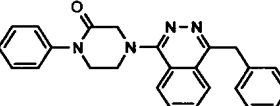
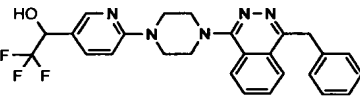
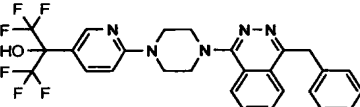
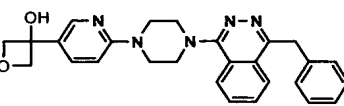
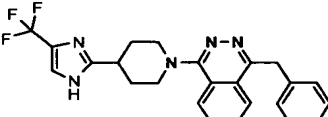
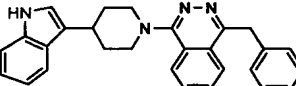
A tabela a seguir (Tabela 1) lista os exemplos de compostos preparados através da Rota A de uma maneira similar à descrita anteriormente.

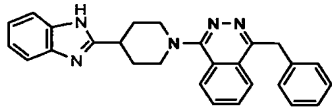
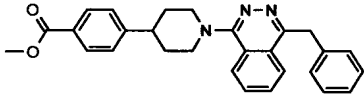
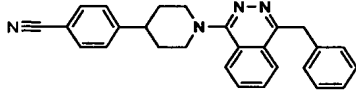
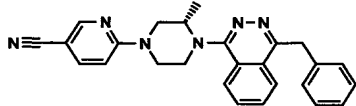
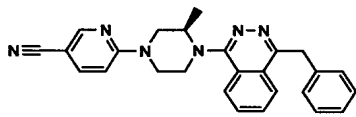
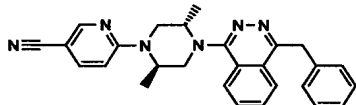
Tabela 1

Exemplo	Estrutura	MS [ $m/z$ ; $M+1$ ]
2		450
3		464
4		408
5		453
6		382
7		437
8		438
9		506
10		452

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
11		396
12		380
13		381
14		395
15		450
16		425
17		498
18		432
19		421
20		384
21		383
22		397

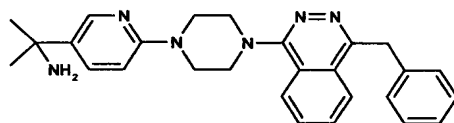
Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
23		383
24		382
25		383
26		383
27		409
28		410
29		424
30		450
31		431
32		432
33		446
34		431

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
35		446
36		432
37		382
38		395
106		381
107		458
108		395
109		480
110		548
111		454
112		438
113		419

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
114		420
115		438
116		405
117		421
118		421
119		435

Interconversão do exemplo 1 em exemplos adicionais através da adição de Grignard:

Exemplo 120: 2-(6-(4-(4-Benzilftalazin-1-ila)piperazin-1-ila)piridin-3-ila)propan-2-amina



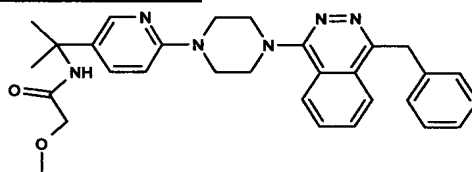
- 5 O hidrato de cloreto de cério(III) (454,8 mg, 1,84 mmol) foi adicionado em um frasco de 40 mL e aquecido a 150 °C sob alto vácuo durante 2 h. O frasco quente foi preenchido com nitrogênio e resfriado à temperatura ambiente antes de ser carregado com 2 mL de THF. A mistura foi agitada durante 2 h e carregada com 3 M de brometo de metil magnésio em THF
- 10 (0,62 mL, 1,9 mmol) a -78 °C. A mistura de reação foi agitada durante 30 min sob atmosfera de nitrogênio. Uma solução de THF (1 mL) de **1** (250 mg, 0,62 mmol) foi adicionada na mistura de MeCeCl<sub>2</sub>. A reação foi suavemente aquecida até a temperatura ambiente e a agitação foi mantida durante a noite.

A mistura foi filtrada através de celite e evaporada para fornecer um material bruto. O material bruto foi purificado pela corrida através de HPLC semipreparatória, eluindo com 10 — 100% de acetonitrila : água (ambas as fases móveis modificadas por 3% de *n*-PrOH). As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por congelamento para fornecer um sólido branco (100 mg, rendimento: 37,2%).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 439,2618 calc. 439,2610

Interconversão do exemplo 120 em exemplos adicionais por amidação:

10 Exemplo 121: *N*-(2-(6-(4-(4-Benzilftalazin-1-ila)piperazin-1-ila)piridin-3-ila)propan-2-ila)-2-metoxiacetamida



A uma solução de **120** (70 mg, 0,16 mmol) em 2 mL de DCM anidro foi adicionado EDC · HCl (31 mg, 0,16 mmol), quantidade catalítica de DMAP e TEA (44 µL, 0,32 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi concentrada e o material bruto foi purificado pela corrida através de HPLC semipreparatória, eluindo com 10 — 100% de acetonitrila em água (ambas as fases móveis modificadas por 3% de *n*-PrOH). As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por congelamento para fornecer um sólido branco (60 mg, rendimento: 74,1%).

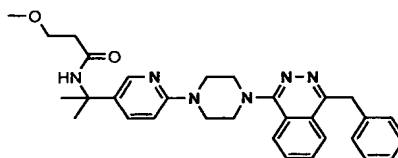
20 HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 511,2810 calc. 511,2821

Exemplos 122-123:

A tabela a seguir (Tabela 1a) lista os exemplos dos compostos preparados por amidação de uma maneira similar à descrita anteriormente.

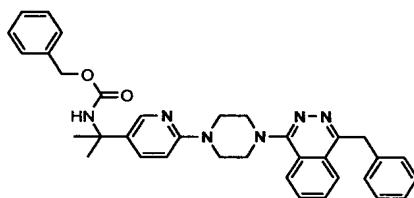
TABELA 1a.

122



425

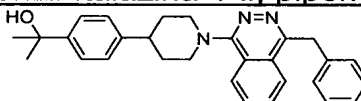
123



573

Interconversão do exemplo 115 em exemplos adicionais através da adição de Grignard:

Exemplo 124: 2-{4-[1-(4-Benzil-ftalazina-1-il)]-piperidina-4-il}-fenil}-propan-2-ol



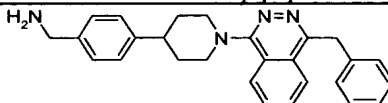
A uma solução de **115** (100 mg, 0,127 mmol) em THF (5 mL) a -78 °C foi adicionado em gotas MeMgBr (85 µL, 3,0 M de solução em Et<sub>2</sub>O, 0,5 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h e extinguida com NH<sub>4</sub>Cl sat. (aq, 3 mL). Foi adicionada mais água e o solvente orgânico foi extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> aq. e concentradas. A purificação por HPLC do produto bruto com acetonitrila em água (de 10% até 100% com 3% de 1-propanol) na detecção no comprimento de onda de 220 nm forneceu o produto desejado na forma de um pó de coloração amarela (54 mg, 54%).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,16 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,16-7,44 (m, 9H), 4,59 (s, 2H), 3,89 (d, J=12,6Hz, 2H), 3,11 (t, J=11,7Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,01 (m, 4H), 1,42 (s, 6H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 438,2546 calc. 438,2545

Interconversão do exemplo 116 em exemplos adicionais através de redução/acetilação:

Exemplo 125: 4-[1-(4-Benzil-ftalazina-1-il)]-piperidina-4-il]-benzilamina



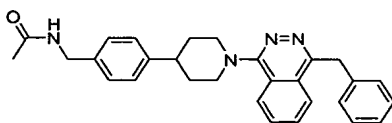
A uma solução de **116** (2,5 g, 6,19 mmols) em MeOH foram adicionados NiCl<sub>2</sub> (962 mg, 7,42 mmols) e NaBH<sub>4</sub> (1,17 g, 30,9 mmols) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante mais 10 h, depois disso, esta foi filtrada e lavada com DCM. A camada orgânica foi removida para fornecer o produto bruto. A purificação através da HPLC do

produto bruto com acetonitrila em água (de 10% até 100% com 3% de 1-propanol) na detecção no comprimento de onda de 220 nm forneceu o composto do título na forma de um sólido branco (1,5 g, 59%).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,09 (m, 2H), 7,83 (m, 2H),  
5 7,16-7,44 (m, 9H), 4,51 (s, 2H), 3,83 (d, J=12,6Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (t, J=10,6Hz, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,93 (m, 4H).

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 408,55

Exemplo 126: N-{4-[1-(4-Benzil-ftalazina-1-il)-piperidina-4-il]-benzil}-acetamida

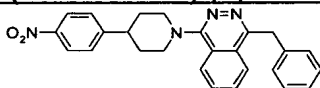


10 A uma solução de **125** (60 mg, 0,147 mmol) em MeOH (4 mL) foi adicionado anidrido acético em excesso e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A solução foi concentrada e lavada com DCM, então extinguida com NaHCO<sub>3</sub> aq.. A camada orgânica foi removida para fornecer o produto bruto. A purificação através da HPLC do produto bruto com acetonitrila em água (de 10% até 100% com 3% de 1-propanol) na detecção no comprimento de onda de 220 nm forneceu o composto do título (40 mg, 60%).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,22 (s, 1H), 8,12 (m, 2H),  
20 7,83(m, 2H), 7,14-7,27 (m, 9H), 4,51 (s, 2H), 4,16 (d, J=5,5Hz, 2H), 4,82 (d, J=12,1 Hz, 2H), 3,03 (t, J=11,6Hz, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,80 (s, 3H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 451,2479 calc. 451,2498

Exemplo 127: 1-Benzil-4-[4-(4-nitro-fenil)-piperidina-1-il]-ftalazina



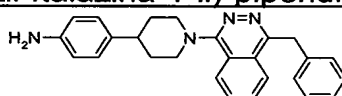
25 A uma solução de 1-benzil-4-cloro-ftalazina (1,08 g, 4,04 mmols) em 8 mL de NMP são adicionados 4-(4-nitro-fenil) piperidina (1 g, 4,85 mmols), TEA (1,68 mL, 12,12 mmols). A mistura de reação foi aquecida a 150°C durante 45 min em um reator de micro-ondas. A água foi adicionada na mistura de reação para formar um precipitado e o sólido é coletado por

filtração e seco sob vácuo. O sólido resultante é purificado por HPLC com acetonitrila em água (de 20% até 100% com 3% de 1-propanol) na detecção no comprimento de onda de 220 nm para fornecer o composto do título (1,4 g, 78%).

5  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,21 (m, 4H), 7,91 (m, 2H), 7,67 (d,  $J=8,6\text{Hz}$ , 2H), 7,16-7,34 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 3,97 (d,  $J=12,6\text{Hz}$ , 2H), 3,13 (t,  $J=10,1\text{Hz}$ , 2H), 3,02 (m, 1H), 2,05 (m, 4H).

MS (m/z, MH $^+$ ): med. 424,50

Exemplo 128: 4-[1-(4-benzil-ftalazina-1-il)-piperidina-4-il]-fenilamina

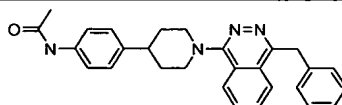


10 A uma solução do composto 20 (120 mg, 0,269 mmol) em MeOH (8 mL) foi adicionado Pd/C (57 mg) e a mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 12 h. A mistura de reação foi filtrada para remover o Pd/C e o solvente orgânico foi removido a vácuo para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado por HPLC na detecção no comprimento de onda de 220 nm com acetonitrila em água (de 30% até 100% com 3% de 1-propanol) para fornecer o composto do título (100 mg, 94%).

20  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,15 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,17-7,34 (m, 5H), 7,09 (d,  $J=8,6\text{Hz}$ , 2H), 6,54 (d,  $J=11,6\text{Hz}$ , 2H), 4,85 (s, 2H), 3,86 (d,  $J=12,7\text{Hz}$ , 2H), 3,07 (t,  $J=5,6\text{Hz}$ , 2H), 2,65 (m, 1H), 1,90 (m, 4H).

MS (m/z, MH $^+$ ): med. 394,52

Exemplo 129: N-[4-[1-(1-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperidin-4-il)-fenil]-acetamida



25 A 4-[1-(4-benzil-ftalazina-1-il)-piperidina-4-il]-fenilamina (100 mg, 0,241 mmol), o cloreto de acetila (23,9  $\mu\text{L}$ , 0,336 mmol) e TEA (62,4  $\mu\text{L}$ , 0,448 mmol) foram misturados em DMF (5 mL) e agitados à temperatura ambiente durante 12 h. A mistura é então filtrada em Celite e lavada com MeOH. O solvente orgânico foi removido para fornecer o produto bruto. A

purificação através da HPLC do produto bruto com acetonitrila em água (de 30% até 100% com 3% de 1-propanol) na detecção no comprimento de onda de 220 nm forneceu o composto do título (12 mg, 11%).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,86 (s, 1H), 8,13 (m, 2H),  
 5 7,91 (m, 2H), 7,18-7,54 (m, 9H), 4,59 (s, 2H), 3,89 (d, J=12,7Hz, 2H), 3,10 (t, J=10,1 Hz, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (m, 4H).

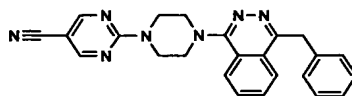
HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 437,2322 calc. 437,2341

Síntese dos compostos 39-54, 130-147 através da Rota B.

10 PROCOLO GERAL PARA A ADIÇÃO DE AMINAS AOS CLORETOS DE HETEROARILA.

A amino-ftalazina III desejada (0,33 mmol, 1 eq) e o cloreto de heteroarila (0,46 mmol, 1,4 eq) são combinados em um frasco para micro-ondas de 2 mL. A trietilamina (68 µL, 0,49 mmol, 1,5 eq) e a NMP (1 mL) são adicionadas. O frasco é selado e irradiado no micro-ondas (ajuste de alta absorção) a 180 °C durante 15 min. A água (15 mL) é então adicionada na  
 15 mistura de reação para formar um precipitado que é isolado por filtração, lavado com água gelada adicional e então seco *in vacuo*. Os produtos são adicionalmente purificados por cromatografia rápida em sílica-gel ou HPLC em fase inversa.

20 Exemplo 39: 2-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrila



Utilizando o protocolo geral, a 1-benzil-4-piperazin-1-il-ftalazina (56 mg, 0,184 mmol) e a 2-cloro-5-cianopirimidina (44,5 mg, 0,239 mmol) são adicionadas em um frasco para micro-ondas, equipado com um bastão de agitação e o MeCN (0,5 mL) e a NMP (0,5 mL) são fornecidos. O frasco é selado e a reação foi irradiada em absorção em alto nível no micro-ondas a  
 25 180 °C durante 15 min. O produto é observado como o pico principal (m/z; M+1 = 408). O composto é purificado por HPLC preparatória utilizando um método de C8-254 nm.

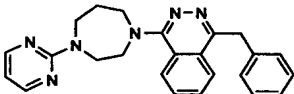
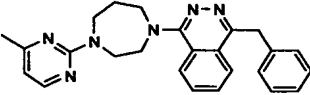
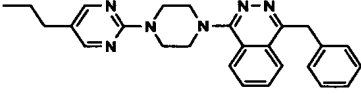
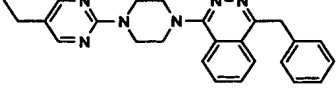
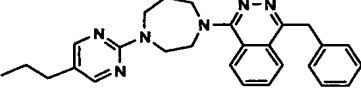
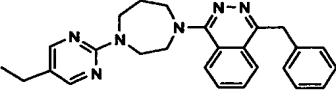
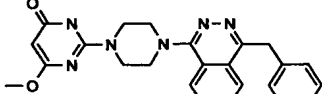
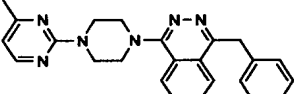
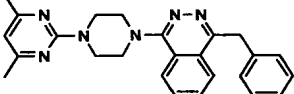
30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,70 (s, 2H), 8,51 (t, J = 16 Hz,

8 Hz, 2 H), 8,19 (m, 2 H), 7,36 (m, 4 H), 7,36 (m, 1 H), 4,78 (s, 2H), 4,29 (t,  $J$  = 10 Hz, 6 Hz, 4H), 3,92 (t,  $J$  = 10 Hz, 6 Hz, 4 H).

Exemplos 40-54, 130-141:

5 A tabela a seguir (Tabela 2) lista os exemplos dos compostos preparados através da Rota B de uma maneira similar à descrita anteriormente.

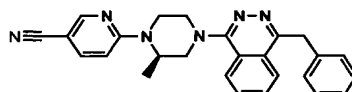
TABELA 2.

<u>Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS [m/z; M+1]</u>
40		397
41		411
42		425
43		411
44		439
45		425
46		429
47		397
48		411

<u>Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS [m/z; M+1]</u>
49		434
50		451
51		418
52		418
53		425
54		454
130		422
131		466
132		462
133		516
134		425
135		439

<u>Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS [m/z; M+1]</u>
136		509
137		524
138		442
139		442
140		442
141		455

Exemplo 142: 6-[(R)-4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-2-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrila



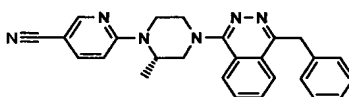
O Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (50 mg, 0,47 mmol, 1,5 eq) é adicionado a uma solução de 6-cloro-nicotinonitrila (50 mg, 0,36 mmol, 1,2 eq), 1-benzil-4-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-ftalazina (100 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq) em DMF (1 mL) e dioxano (2 mL) em um frasco para micro-ondas. O frasco é selado e irradiado no micro-ondas a 180 °C (ajuste de alta absorção) durante 30 minutos. A mistura de reação é concentrada, o diclorometano é adicionado e é lavado com água então salmoura. A fração orgânica é seca em sulfato de sódio e é evaporada sob pressão reduzida, então purificada por cromatografia rápida (50% - 90% de EtOAc/Hexano) para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco (55 mg, 42% de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,39 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=7,45 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,71 Hz, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 2

H) 7,59 (dd,  $J=9,03$ , 2,34 Hz, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 2 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 6,60 (d,  $J=9,09$  Hz, 1 H) 4,68 - 4,76 (m, 1 H) 4,54 - 4,59 (m, 2 H) 4,30 (d,  $J=13,01$  Hz, 1 H) 3,86 - 3,94 (m, 1 H) 3,71 - 3,78 (m, 1 H) 3,53 (td,  $J=12,69$ , 3,41 Hz, 1 H) 3,35 (dd,  $J=12,76$ , 3,66 Hz, 1 H) 3,20 (td,  $J=12,47$ , 3,47 Hz, 1 H) 1,44 (d,  $J=6,69$  Hz, 3 H)

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 421,2153

Exemplo 143: 6-[(S)-4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-2-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrila

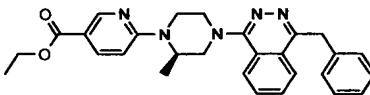


Seguindo o procedimento anterior, a 6-cloro-nicotinonitrila (50 mg, 0,36 mmol, 1,2 eq) e a 1-benzil-4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-ftalazina (100 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq) fornecem o composto do título na forma de um sólido branco (30 mg, 23 % de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*)  $\delta$  ppm 8,39 (d,  $J=2,27$  Hz, 1 H) 8,09 (d,  $J=8,72$  Hz, 1 H) 7,97 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,71 - 7,77 (m, 1 H) 7,66 - 7,71 (m, 1 H) 7,60 (dd,  $J=9,03$ , 2,34 Hz, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H) 7,09 - 7,14 (m, 1 H) 6,60 (d,  $J=8,97$  Hz, 1 H) 4,67 - 4,77 (m, 1 H) 4,56 (s, 2 H) 4,31 (d,  $J=13,14$  Hz, 1 H) 3,90 (d,  $J=11,87$  Hz, 1 H) 3,75 (dt,  $J=12,79$ , 2,13 Hz, 1 H) 3,53 (ddd,  $J=12,66$ , 3,47 Hz, 1 H) 3,36 (dd,  $J=12,69$ , 3,60 Hz, 1 H) 3,20 (td,  $J=12,47$ , 3,47 Hz, 1 H) 1,42 (d, 6,31 Hz, 3H)

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 421,2151

Exemplo 144: Éster etílico do ácido 6-[(R)-4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-2-metil-piperazin-1-il]-nicotínico



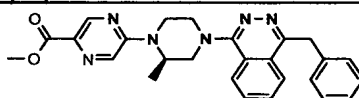
Seguindo o procedimento anterior, o éster etílico do ácido 6-cloronicotínico (100 mg, 0,54 mmol, 1,7 eq) e a 1-benzil-4-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-ftalazina (100 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq) fornecem o composto do título na forma de um sólido branco (103 mg, 71% de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*)  $\delta$  ppm 8,85 (d,  $J=2,01$  Hz, 1 H) 8,17 (d,  $J=8,03$  Hz, 1 H) 8,08 (dd,  $J=9,03$ , 2,51 Hz, 1 H) 8,02 (d,

$J=8,03$  Hz, 1 H) 7,80 (t,  $J=7,53$  Hz, 1 H) 7,75 (t,  $J=7,28$  Hz, 1 H) 7,31 – 7,38 (m, 2 H) 7,23 – 7,30 (m, 2 H) 7,14 – 7,21 (m, 1 H) 6,66 (d,  $J=9,03$  Hz, 1 H) 4,77 – 4,87 (m, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 4,35 – 4,42 (m, 1 H) 4,34 (q,  $J=7,36$  Hz, 2 H) 3,96 (d,  $J=12,55$  Hz, 1 H) 3,82 (d,  $J=12,55$  Hz, 1 H) 3,58 (td,  $J=12,55$ , 3,51 Hz, 1 H) 3,42 (dd,  $J=12,55$ , 3,51 Hz, 1 H) 3,28 (td,  $J=12,42$ , 3,26 Hz, 1 H) 1,50 (d,  $J=6,53$  Hz, 3 H) 1,37 (t,  $J=7,28$  Hz, 3 H)

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 468,2412

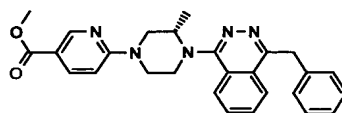
Exemplo 145: Éster metílico do ácido (R)-4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-2-metil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico



10 O éster metílico do ácido (R)-2-metil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico (150 mg, 0,63 mmol), a 1-benzil-4-cloro-ftalazina (161,75 mg, 0,635 mmol) são adicionados em um frasco para micro-ondas seguidos pela NMP (3,3 mL) e pela trietilamina (0,265 mL, 1,91 mmol). O frasco é selado e irradiado no micro-ondas a 180 °C durante 30 min. O material bruto é purificado diretamente por cromatografia rápida em sílica-gel (40-100% de EtOAc em heptano). O produto desejado é então lavado com água e liofilizado para fornecer o composto do título (52 mg, 18% de rendimento).

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,74 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22-8,25 (m, 2H), 7,91-8,00 (m, 2H), 7,16-7,34 (m, 5H), 4,93 (s, br, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,50 (d,  $J=13,55$ Hz, 1H), 3,92 (d,  $J=12,05$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (d,  $J=13,05$ Hz, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 1,47 (d,  $J=6,53$ Hz, 3H).

25 Exemplo 146: Éster metílico do ácido 6-[(S)-4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotínico



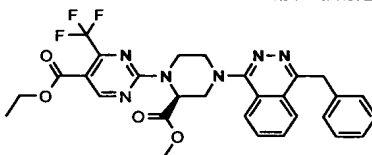
Uma solução de 6-[(S)-4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotinonitrila (210 mg, 0,5 mmol) em MeOH (30 mL) e HCl conc. (2 mL) é aquecida até o refluxo durante 48 h. A solução é concentrada e o resíduo é

dissolvido em EtOAc (50 mL), então lavado com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A camada orgânica é seca em sulfato de sódio, então concentrada. O composto desejado é isolado por cromatografia em sílica-gel (15-95% de EtOAc/Hex), (150 mg, 0,33 mmol, 66 % de rendimento)

5                    1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*)  $\delta$  ppm 8,84 (d,  $J=2,27$  Hz, 1 H) 8,17 (d,  $J=8,34$  Hz, 1 H) 8,06 (dd,  $J=8,97, 2,40$  Hz, 1 H) 8,03 (d,  $J=7,20$  Hz, 1 H) 7,70 - 7,83 (m, 2 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 6,68 (d,  $J=8,97$  Hz, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 4,16 - 4,25 (m, 1 H) 4,02 - 4,12 (m, 1 H) 3,89 - 3,96 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,81 - 3,86 (m, 1 H)  
10 3,65 - 3,76 (m, 1 H) 3,52 - 3,59 (m, 1 H) 1,25 (d,  $J=6,44$  Hz, 3 H)

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 454,3

Exemplo 147: Éster etílico do ácido 2-[(S)-4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-2-metoxicarbonil-piperazin-1-il]-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico



Combinar o éster metílico do ácido 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico (240 mg, 1,70 mmol), o éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (S)-piperazina-1,3-dicarboxílico (2,04 mmols) e a trietilamina (5,11 mmols) em uma solução a 0,85 M de dioxano. Submeter a mistura de reação ao micro-ondas durante 30 min a 150 °C. Filtrar a mistura de reação e lavar com acetonitrila. Purificar o filtrado por cromatografia em coluna em um gradiente de 0-70% de acetato de etila/heptano para fornecer o éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (S)-4-(5-metoxicarbonil-4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazina-1,3-dicarboxílico contaminado com aproximadamente 15 % do produto da mono-hidrólise. A mistura é levada para a etapa seguinte sem purificação adicional. (61% de rendimento)

25                    A uma solução de cloreto de metileno (0,02 M) do éster 3-metílico do éster 1-terc-butílico do ácido (S)-4-(5-metoxicarbonil-4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazina-1,3-dicarboxílico (69 mg, 0,153 mmol), é adicionado HCl a 1 N (2 mmols), 2 M em éter dietílico. Agitar a mistura de reação à temperatura ambiente durante 18 h. Concentrar e diluir com dioxa-

no (0,1 M), seguido pela adição de 1-benzil-4-cloro-ftalazina (0,153 mmol) e trietilamina (0,459 mmol). Submeter a mistura de reação ao micro-ondas durante 30 min a 150 °C. A MS mostra parte do material de partida ainda presente. Submeter ao micro-ondas durante mais 2,5 h a 150 °C. Concentrar a  
 5 mistura de reação e purificar por cromatografia em coluna com gradiente de 0-75% de acetato de etila/heptano para fornecer o composto do título. (8% de rendimento)

1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*)  $\delta$  ppm 8,92 (d,  $J=31,62$  Hz, 1 H) 8,11 (t,  $J=7,53$  Hz, 1 H) 7,98 (d,  $J=7,53$  Hz, 1 H) 7,63 - 7,83 (m, 2 H)  
 10 7,03 - 7,37 (m, 5 H) 5,62 (br. s., 1 H) 4,83 (d,  $J=12,05$  Hz, 1 H) 4,58 (s, 2 H) 4,46 (d,  $J=13,05$  Hz, 1 H) 3,77 - 3,94 (m, 4 H) 3,61 - 3,77 (m, 4 H) 3,28 - 3,46 (m, 1 H) 3,08 - 3,27 (m, 1 H)

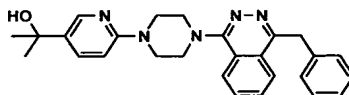
HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 567,1951, calc. 567,1968

Síntese dos exemplos 54a, 148-157 através da adição de Grignard.

15 PROTOCOLO GERAL PARA A ADIÇÃO DE METIL DE GRIGNARD AOS ÉSTERES HETEROARÍLICOS.

A uma solução de éster heteroarílico (0,65 mmol) em THF (3 mL) a 23 °C é adicionado em gotas o MeMgI (2,6 mmols, solução a 3,0 M em Et<sub>2</sub>O). A reação é agitada durante 2 h e então extinguida pela adição de  
 20 NH<sub>4</sub>Cl aq. sat. (3 mL). É adicionada mais água (10 mL) e os compostos orgânicos foram extraídos com EtOAc (3x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O material bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (30-100% de EtOAc em heptanos).

25 Exemplo 54a: 2-{6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-propan-2-ol



Seguindo o protocolo geral, **54** (300 mg, 0,65 mmol) fornece o composto do título na forma de um pó amarelo-claro (202 mg, 71% de rendimento).

30 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,36 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H); 8,13 (d,  $J$

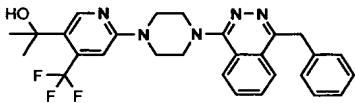
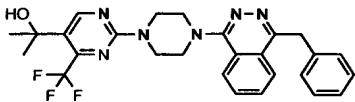
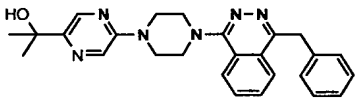
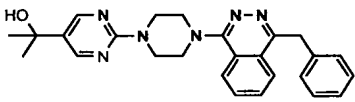
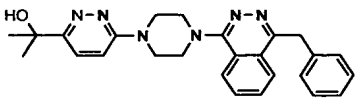
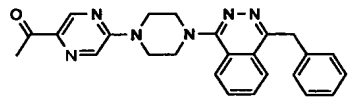
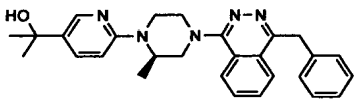
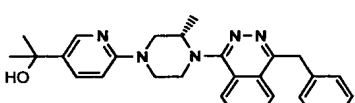
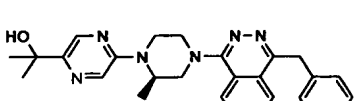
= 8 Hz, 1H); 8,03 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); 7,83 – 7,74 (m, 3H); 7,37 – 7,18 (m, 5H); 6,82 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); 4,66 (s, 2H); 3,87 – 3,92 (m, 4H); 3,65 – 3,70 (m, 4H); 1,61 (s, 6H).

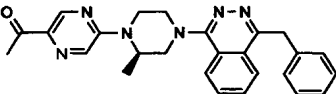
HR-MS ( $m/z$ ,  $MH^+$ ): med. 440,2452 calc. 440,2450

## 5 Exemplos 148-157:

A tabela a seguir (Tabela 2a) lista os exemplos dos compostos preparados de acordo com o protocolo geral anterior.

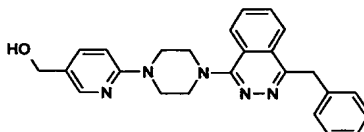
TABELA 2a.

<u>Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS [<math>m/z</math>; <math>M+1</math>]</u>
148		509
149		510
150		442
151		442
152		442
153		426
154		454
155		454
156		456

<u>Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS [m/z; M+1]</u>
157		440

Interconversão do exemplo 54 nos exemplos 158-160 por redução e acilação/carbamoilação:

Exemplo 158: {6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-metanol

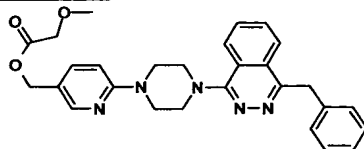


5 **54** (700 mg, 1,543 mmol) é adicionado a um frasco de fundo arredondado de 1 L junto com THF (20 mL). O hidreto de lítio alumínio (1,85 mL, 1 M em THF, 1,852 mmol) é adicionado em gotas à temperatura ambiente. A reação é agitada à temperatura ambiente durante 4-18 h quando necessário para completar a conversão. Adicionar sulfato de sódio saturado (1 mL) e precipitado de sais sólidos de lítio. Extrair por filtração os sais e concentrar o filtrado *in vacuo*. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (0-8% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (355 mg, 56%).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,13 - 8,22 (m, 2 H) 8,08 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 7,84 - 7,94 (m, 2 H) 7,53 (dd, *J*=8,72, 2,40 Hz, 1 H) 7,31 (dm, *J*=7,07 Hz, 2 H) 7,25 (ddm, *J*=7,58, 7,58 Hz, 2 H) 7,15 (ddm, *J*=7,26, 7,25 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=8,72 Hz, 1 H) 4,99 (t, *J*=5,62 Hz, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 4,36 (d, *J*=5,68 Hz, 2 H) 3,70 - 3,78 (m, 4 H) 3,43 - 3,51 (m, 4 H)

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 412,2134 calc. 412,2137

20 Exemplo 159: Éster 6-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilmetílico do ácido metóxi-acético



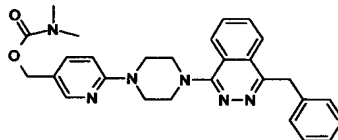
{6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-metanol (80 mg, 0,194 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) e trietilamina (40 µL, 2,916 mmols) são adicionados a um frasco. Adicionar cloreto de metoxiacetila (23,2 mg, 0,214

mmol) em gotas à temperatura ambiente. Agitar 1 h. A mistura bruta é purificada por cromatografia rápida em sílica-gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (38 mg, 40%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,18 (d, *J*=2,46 Hz, 1 H) 8,22 - 8,15 (m, 2 H) 7,96 - 7,86 (m, 2 H) 7,61 (dd, *J*=8,78, 2,46 Hz, 1 H) 7,32 (dm, *J*=6,95 Hz, 2 H) 7,26 (ddm, *J*=7,52, 7,52 Hz, 2 H) 7,16 (ddd, *J*=7,20, 7,20, 1,26 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 3,84 - 3,76 (m, 4 H) 3,52 - 3,43 (m, 4 H) 3,29 (s, 3 H)

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 484,2353 calc. 484,2349

10 Exemplo 160: Éster 6-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilmetílico do ácido dimetil-carbâmico



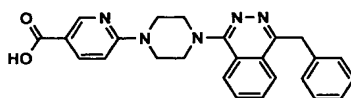
O {6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-metanol (75 mg, 0,182 mmol) é dissolvido em THF (1 mL) e adicionado a um frasco contendo NaH (7,5 mg, 0,188 mmol). Agitar 1 h à temperatura ambiente. Adicionar cloreto de dimetil carbamoíla (22 mg, 2,096 mmols) e agitar durante 16 h à temperatura ambiente. É observada a conversão incompleta. A reação é aquecida a 60°C e agitada 16 h. Adicionar mais NaH (7,5 mg, 0,188 mmol) e a reação atinge rapidamente 95% de conversão. Concentrar a mistura de reação *in vacuo*. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (24 mg, 27%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 - 8,16 (m, 2 H) 8,18 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 7,98 - 7,88 (m, 2 H) 7,62 (dd, *J*=8,78, 2,34 Hz, 1 H) 7,33 (dm, *J*=6,95 Hz, 2 H) 7,27 (ddm, *J*=7,58, 7,58 Hz, 2 H) 7,18 (ddm, *J*=7,20, 7,20 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=8,97 Hz, 1 H) 4,95 (s, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 3,83 - 3,77 (m, 4 H) 3,53 - 3,46 (m, 4 H) 2,83 (s, 6 H)

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 483,2527 calc. 483,2508

Interconversão do exemplo 54 nos exemplos 54b-54cc através de hidrólise e formação de amida:

Exemplo 54b: Ácido 6-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotínico.



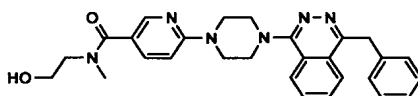
O etanol (40 mL) é adicionado a um frasco de fundo arredondado de 100 mL contendo o exemplo **54** (1,00 g, 2,21 mmols) sob N<sub>2</sub>. O hidróxido de sódio aquoso (1 M, 13,22 mL, 13,22 mmols) é adicionado e a reação é agitada durante a noite a 5 °C. A mistura é então concentrada sob pressão

5 reduzida, diluída com DCM e acidificada até pH de ~3 utilizando AcOH glacial. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título na forma de um sólido amarelado (1,10 g, 100% de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12,27 (br, s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,21 (m, 2H); 8,01 (d, 1H), 7,93 (m, 2H); 7,25-7,34 (m, 5H); 6,97 (d, 1H); 6,60 (s, 2H); 3,95 (m, 4H); 3,50 (m, 4H). LC/MS (M+H) = 426.

10

Exemplo 54c: 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-nicotinamida.



A DMF anidra (4,5 mL) é adicionada a um tubo selado contendo

15 2-metilaminoetanol (26,5 mg, 0,353 mmol) sob N<sub>2</sub>. Após 15 min, a diisopropilamina (0,32 mL, 1,77 mmol) é adicionada e a reação é agitada à temperatura ambiente durante 40 minutos. O exemplo **54b** (150 mg, 0,353 mmol) é então adicionado e a reação é agitada durante 1 h. O HBTU (147,15 mg, 0,389 mmol) foi então adicionado seguido por HOBt (52,88 mg, 0,392

20 mmol) e a reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é então transferida para um frasco, misturada com sílica-gel e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (gradiente de DCM:MeOH) para fornecer uma mistura do produto desejado e um sal de diisopropilamina. A mistura é dis-

25 solvida em DCM, lavada com água e concentrada para fornecer o composto do título na forma de um pó amarelo-claro (42 mg, 25% de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,21 (s, 1H); 8,14 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 7,62 (d, 1H); 7,09-7,28 (m, 5H); 6,87 (d, 1H); 4,78 (br, OH),

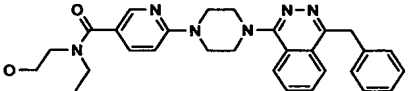
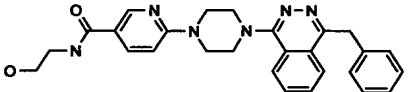
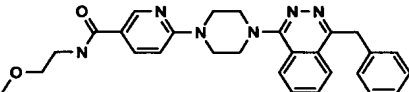
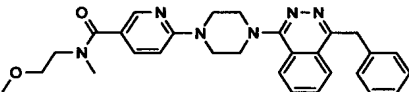
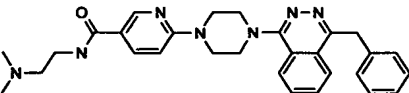
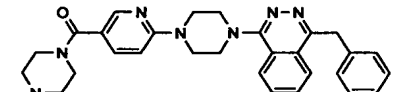
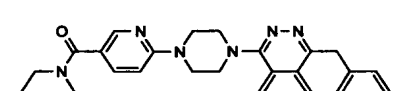
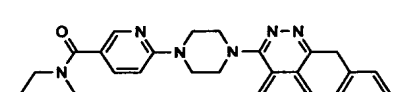
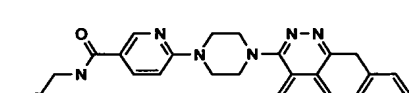
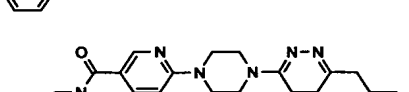
4,53 (s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,35-3,50 (m, 8H); 2,93 (s, 3H).

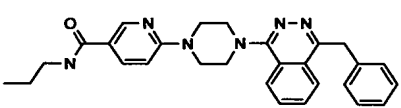
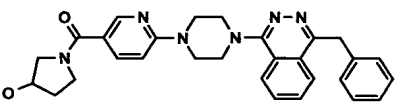
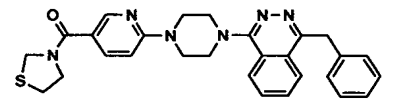
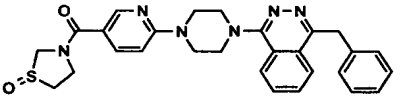
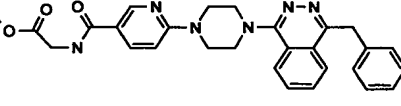
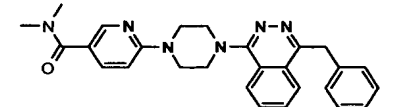
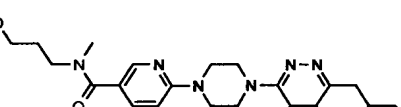

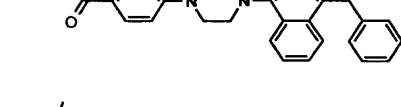
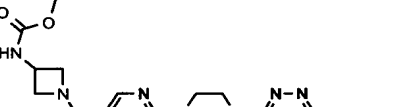
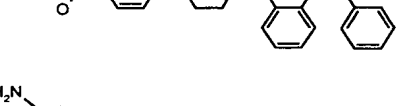
HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 483,2508 calc. 483,2517

Exemplos 54d-54cc.

5 A tabela a seguir (Tabela 3) lista os exemplos dos compostos preparados utilizando um método análogo ao descrito anteriormente.

TABELA 3.

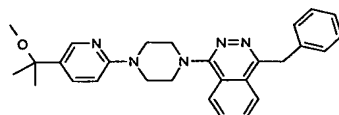
54d		497
54e		469
54f		483
54g		497
54h		496
54i		508
54j		494
54k		495
54l		515
54lm		521

54n		467
54o		495
54p		497
54q		513
54r		497
54s		454
54t		498
54u		498
54v		581
54w		481
54x		615

54y		481
54z		482
54aa		455
54bb		497
54cc		485

Interconversão do exemplo 54a no exemplo 161 por alquilação:

Exemplo 161: 1-Benzil-4-{4-[5-(1-metóxi-1-metil-etil)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-ftalazina



**54a** (135 mg, 0,307 mmol) é dissolvido em DMF. HBTU (128,1 mg, 0,338 mmol) e HOBT (46 mg, 0,34 mmol) são adicionados e a reação é agitada à temperatura ambiente durante 72 h. O material bruto é carregado a seco em uma coluna e purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (10-100% de EtOAc em heptano) para fornecer o composto do título (12 mg, 9% de rendimento).

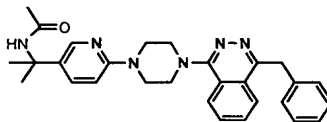
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,37( s, 6H) 2,88( s, 3H) 3,40-3,43( m, 4H) 3,69-3,71( m, 4H) 4,53( s, 2H) 6,85( d, *J*= 8 Hz, 1H) 7,09-7,28( m, 5H) 7,52( dd, *J*= 12Hz, 4Hz, 1H) 7,82-7,88 ( m, 2H) 8,09-8,15 ( m, 3H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 454,2607

Interconversão do exemplo 54a no exemplo 162 através da reação de Ritter:

Exemplo 162: N-(1-{6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1-

metil-etil)-acetamida.



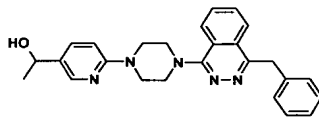
Ao **54a** (100 mg, 0,22 mmol) são adicionados ácido acético (0,153 mL, 2,67 mmols) e acetonitrila (0,190 mL, 3,57 mmols). A solução é resfriada a 0 °C e então H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (0,143 mL, 2,67 mmols) é adicionado em gotas. A reação é agitada a esta temperatura durante 10 min e então é permitido que aqueça à temperatura ambiente. Após 3 h, a reação é vertida em água gelada e então é trazida para pH neutro através da adição em gotas de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. aq.. O precipitado resultante foi isolado por filtração e purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (gradiente de 95:5 até 60:40 de 85:15:5 de heptanos/*i*PrOH/Et<sub>3</sub>N e 85:15:5 de EtOAc/*i*PrOH/Et<sub>3</sub>N) para fornecer o composto do título (42 mg, 39% de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 - 8,20 (m, 1 H) 7,99 - 8,08 (m, 1 H) 7,91 - 7,98 (m, 1 H) 7,59 - 7,77 (m, 4 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 1 H) 5,70 (s, 1 H) 4,58 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,51 - 3,66 (m, 5 H) 1,89 (s, 3 H) 1,61 (s, 6 H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 481,2708 calc. 481,2716

Interconversão do exemplo 134 no exemplo 163 através de redução:

Exemplo 163: 1-{6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-etanol.



O metanol (4 mL) é adicionado ao **134** (60 mg, 0,139 mmol) e a solução resultante é resfriada a 0 °C. O boro-hidreto de sódio (11 mg, 0,277 mmol) é adicionado em partes. A reação é agitada a 0 °C durante 40 min e então extinguida através da adição de NaHCO<sub>3</sub> sat. aq.. A solução é diluída com H<sub>2</sub>O (25 mL) e os compostos orgânicos são extraídos com EtOAc (3 x 25 mL), secos em MgSO<sub>4</sub> e concentrados. O resíduo foi recristalizado partindo de EtOAc : heptanos para fornecer o composto do título na forma de agulhas amarelas (19 mg, 32% de rendimento).

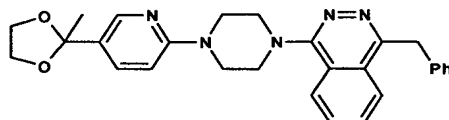
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H) 7,96 (dd,

$J=18,6, 8,0$  Hz, 2 H) 7,61 - 7,77 (m, 3 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,11 - 7,18 (m, 2 H) 7,02 - 7,10 (m, 1 H) 6,86 (d,  $J=9,1$  Hz, 1 H) 4,78 (q,  $J=6,4$  Hz, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,47 - 3,69 (m, 5 H) 2,08 (d,  $J=2,9$  Hz, 1 H) 1,38 (d,  $J=6,6$  Hz, 3 H).

5 HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 426,2304 calc. 426,2294

Interconversão do exemplo 132 no exemplo 164 através da formação de cet  
al:

Exemplo 164: 1-Benzil-4-(4-(5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)ftalazina



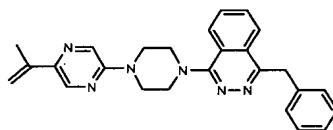
10 Uma solução de **132** (70 mg, 0,165 mmol) em tolueno anidro (5 mL) é preparada em um frasco equipado com um aparelho de Dean-Stark. O 1,2-etanodiol (92  $\mu$ L, 1,65 mmol) e o TsOH  $\cdot$  H<sub>2</sub>O (47,9 mg, 0,29 mmol) são adicionados e a mistura de reação é submetida ao refluxo durante 48 h. Esta é então diluída com DCM e lavada com NaHCO<sub>3</sub> aq. sat. e salmoura. A camada orgânica é seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada. O sólido resultante foi purificado por HPLC semi preparatória, eluindo com 10-100% de acetonitrila em água (ambas as fases móveis modificadas por 3% de n-PrOH). As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secas por congelamento para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco (50 mg, rendimento: 77%).

20 HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 468,2388 calc. 468,2400

Interconversão dos exemplos 132 e 153 nos exemplos 165-167 por olefina  
ção e hidrogenação ou di-hidroxilação:

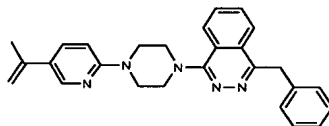
4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-5'-isopropenil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinila  
(composto 20).

25



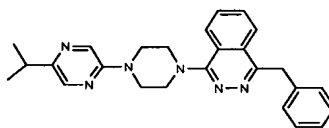
O iodeto de metiltrifenilfosfônio (115 mg, 0,28 mmol) é dissolvido em THF (750  $\mu$ L) e resfriado a 5°C. Durante a agitação, adicionar t-butoxido

de potássio (310  $\mu\text{L}$ , 1 M em THF, 0,31 mmol) na solução. Após 30 minutos adicionar a mistura a uma solução de 1-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-il]-etanona (100 mg, 0,24 mmol) e THF (750  $\mu\text{L}$ ). Agitar 30 minutos. A análise mostra 60-70% de finalização. Uma segunda parte do iodeto de metil trifenil fosfônio (115 mg, 0,28 mmol) é dissolvida em THF (750  $\mu\text{L}$ ) e resfriada a 5°C. Durante a agitação, adicionar t-butóxido de potássio (310  $\mu\text{L}$ , em THF a 1 M, 0,31 mmol) na solução. Novamente adicionar esta mistura à reação atual. A reação ocorre rapidamente até a finalização. Extinguir através da adição de cloreto de amônio saturado. Concentrar a vácuo para remover o THF e fracionar entre água e EtOAc. Extrair com EtOAc e lavar os compostos orgânicos combinados com salmoura. Concentrar o EtOAc *in vacuo*. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc/Heptano) para fornecer o composto do título (80 mg, 78%); 1-Benzil-4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina (composto 21)



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (d,  $J=2,3$  Hz, 1 H) 8,05 (d,  $J=7,5$  Hz, 1 H) 7,95 (d,  $J=7,7$  Hz, 1 H) 7,61 - 7,76 (m, 3 H) 7,25 - 7,31 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H) 7,08 - 7,15 (m, 1 H) 6,70 (d,  $J=8,7$  Hz, 1 H) 5,21 - 5,27 (m, 1 H) 4,90 - 4,99 (m, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 3,82 (s, 4 H) 3,53 - 3,68 (m, 4 H) 2,01 - 2,12 (m, 3 H).

20 Exemplo 165: 4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-5'-isopropenil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinila



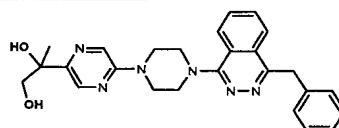
O 4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-5'-isopropenil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinila (50 mg, 0,118 mmol) é dissolvido em MeOH (2 mL). O hidróxido de paládio (25 mg) é adicionado ao frasco tampado com uma divisória e balão de hidrogênio. A reação é agitada 3 h à temperatura ambiente. Filtrar através de um bloco pequeno de sílica-gel e lavar atrás com EtOAc. Concentrar o filtrado *in vacuo*. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em

sílica-gel (EtOAc/Heptano) para fornecer o composto do título (17,6 mg, 35%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (d,  $J=1,39$  Hz, 1 H), 8,04 (dd,  $J=7,71, 1,14$  Hz, 1 H), 7,96 (d,  $J=1,34$  Hz, 1 H), 7,95 (dd,  $J=7,45, 1,14$  Hz, 1 H), 7,75 - 7,64 (m, 2 H), 7,28 (dm,  $J=7,58$  Hz, 2 H), 7,20 (ddm,  $J=7,45$  Hz, 2 H), 7,11 (ddm,  $J=7,33, 7,33$  Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,80 - 3,70 (m, 4 H), 3,63 - 3,55 (m, 4 H), 2,94 (sep,  $J=6,95$  Hz, 1 H), 1,23 (d,  $J=6,95$  Hz, 6 H).

HR-MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): med. 425,2447 calc. 425,2454

Exemplo 166: 2-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-il]-propano-1,2-diol

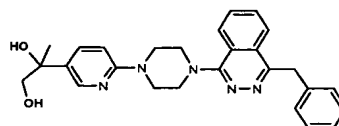


Dissolver 4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-5'-isopropenil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinila (100 mg, 0,237 mmol) em acetona (1,5 mL), *t*-Butanol (0,7 mL) e água (0,7 mL). Adicionar  $\text{K}_2\text{OsO}_4$  (0,79 mg, 0,0024 mmol) então NMO (30,5 mg, 0,26 mmol) e agitar a reação durante 16 h à temperatura ambiente. Extinguir com sulfito de sódio saturado (1 mL) e extrair com EtOAc. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para fornecer o composto do título (100 mg, 92%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J=1,39$  Hz, 1 H) 8,31 (d,  $J=1,52$  Hz, 1 H) 8,23 - 8,17 (m, 2 H) 7,97 - 7,87 (m, 2 H) 7,33 (dm,  $J=6,95$  Hz, 2 H) 7,27 (ddm,  $J=7,58, 7,58$  Hz, 2 H) 7,17 (ddm,  $J=7,33, 7,33$  Hz, 1 H) 4,99 (s, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 4,57 (t,  $J=5,94$  Hz, 1 H) 3,86 - 3,78 (m, 4 H) 3,50 (d,  $J=5,94$  Hz, 2 H) 3,54 - 3,47 (m, 4 H) 1,38 (s, 3 H)

MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): med. 457,5 calc. 457,2352

Exemplo 167: 2-[6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-propano-1,2-diol.



À 1-benzil-4-[4-(5-isopropenil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina (68 mg, 0,158 mmol) são adicionados acetona (1 mL), *t*-butanol (0,5 mL) e

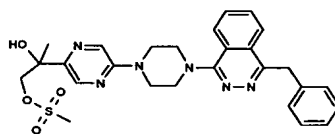
H<sub>2</sub>O (0,5 mL). A esta suspensão são então adicionados osmato de potássio (VI) di-hidratado (536 µg, 1,58 µM) e NMO (21 mg, 0,174 mmol) e a reação é agitada à temperatura ambiente durante 3 h. O sulfito de sódio (350 mg) é adicionado à solução cor-de-laranja translúcida resultante e a mistura é agitada durante 1 h. Mais H<sub>2</sub>O (25 mL) é adicionada e os compostos orgânicos são extraídos com EtOAc (3 x 25 mL), secos em MgSO<sub>4</sub> e concentrados. A purificação por cromatografia rápida em sílica-gel (90:10 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) forneceu um óleo translúcido que foi então triturado com EtOAc para fornecer o composto do título na forma de um pó branco (52 mg, 72% de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,13 - 8,30 (m, 3 H) 7,84 - 7,99 (m, 2 H) 7,64 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1 H) 7,23 - 7,38 (m, 4 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 6,87 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 4,81 - 4,89 (m, 1 H) 4,67 (dd, *J*=5,8, 5,8 Hz, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 3,69 - 3,81 (m, 4 H) 3,45 - 3,54 (m, 4 H) 3,34 - 3,43 (m, 2 H) 1,39 (s, 3 H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 456,2426 calc. 456,2400.

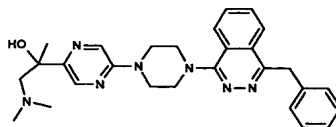
Interconversão do exemplo 166 em exemplos adicionais por mesilação/deslocamento de amina:

Exemplo 168: Éster 2-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-il]-2-hidróxi-propílico do ácido metanossulfônico



O 2-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-il]-propano-1,2-diol (100 mg, 0,219 mmol) é combinado com THF (1,5 mL). A reação é resfriada a 0°C e a trietilamina (95 µL, 0,329 mmol) é adicionada seguida pelo cloreto de mesila (100 µL, 0,2 M em THF, 0,263 mmol). É permitido que a reação aqueça à temperatura ambiente e agitar durante 96 h. A reação é extinguida com solução saturada de cloreto de amônio (0,5 mL), diluída com mais água e extraída com EtOAc. Lavar os compostos orgânicos combinados com salmoura. Concentrar os compostos orgânicos a vácuo para fornecer o composto do título (117 mg, 99%).

Exemplo 169: 2-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-il]-1-dimetilamino-propan-2-ol

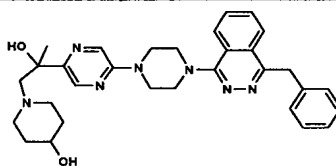


O éster 2-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-il]-2-hidróxi-propílico do ácido metanossulfônico (64 mg, 0,120 mmol) é combinado com dimetilamina (300  $\mu$ L, 2 M em THF, 0,600 mmol), di-isoproiletilamina (63  $\mu$ L, 0,360 mmol) e acetonitrila (1 mL). A mistura é aquecida até o refluxo durante 16 h. Concentrar a mistura bruta *in vacuo*. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (13,4 mg, 23%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,38 (d,  $J=1,39$  Hz, 1 H), 8,36 (d,  $J=1,39$  Hz, 1 H), 8,28 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H), 8,18 (d,  $J=8,21$  Hz, 1 H), 7,97 - 7,91 (m, 1 H), 7,91 - 7,84 (m, 1 H), 7,32 - 7,21 (m, 4 H), 7,20 - 7,13 (m, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,07 - 4,02 (m, 1 H), 4,02 - 3,97 (m, 4 H), 3,92 - 3,87 (m, 1 H), 3,66 - 3,57 (m, 4 H), 2,77 (br. s., 6 H), 1,72 (br. s., 3 H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 484,2806 calc. 484,2825.

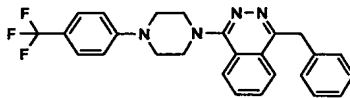
Exemplo 170: 1-{2-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-il]-2-hidróxi-propil}-piperidin-4-ol



O éster 2-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-il]-2-hidróxi-propílico do ácido metanossulfônico (64 mg, 0,120 mmol) é combinado com 4-hidróxi piperidina (61 mg, 0,600 mmol), di-isoproiletilamina (63  $\mu$ L, 0,360 mmol) e acetonitrila (1 mL). A mistura é aquecida até o refluxo durante 16 h. Concentrar a mistura bruta *in vacuo*. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (15,6 mg, 24%).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 540,3093 calc. 540,3087

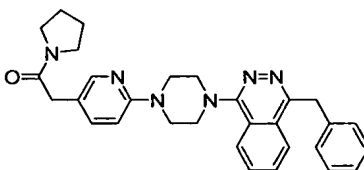
Síntese dos compostos através da Rota C.

Exemplo 55: 1-Benzil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-ftalazina

A uma solução de 1-benzil-4-piperazin-1-il-ftalazina (100 mg, 0,329 mmol) em 1 mL de THF são adicionados 4-bromo-benzotrifluoreto (99 mg, 0,443 mmol), *terc*-butóxido de potássio (55,3 mg, 0,493 mmol), XPhos [2-(Diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1'-1'-bifenil] (15,7 mg, 0,033 mmol) e acetato de paládio (III) (11 mg, 0,16 mmol) em um frasco rosqueado no topo de 0,0070 grama (2 dracmas). O frasco é evacuado e sofre descarga de argônio. A mistura de reação foi aquecida a 110°C durante 18 h. A mistura é então vertida em água (50 mL) e o precipitado é isolado por filtração. O sólido resultante é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (10—70% de EtOAc : heptanos) para fornecer o produto desejado na forma de cristais amarelos (54 mg, 37% de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8,17-8,25 (m, 2H), 7,88-7,97 (m, 2H), 7,570 (d, 2H, J=8,8), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,21 (d, 2H, J=8,8), 4,61 (s, 2H), 3,53-3,62 (m, 8H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 449,1952 calc. 449,1953

Exemplo 171: 2-{6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona

Ao ácido 3-cloro-piridil acético (800 mg, 4,66 mmols) em DMF (15 mL) foi adicionado o cloridrato de EDC (1,38 g, 7,02 mmols) seguido por pirrolidina (398 mg, 5,6 mmols) e dimetilaminopiridina (114 mg, 0,93 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Água foi adicionada à mistura e o produto bruto foi extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, NaHCO<sub>3</sub> sat., salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas.

O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (EtO-Ac/heptano 10% - 30%) para fornecer 220 mg (21%) de 2-(6-cloro-piridin-3-

il)-1-pirrolidin-1-il-etanona.

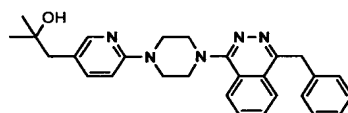
A uma solução desta amida (0,22 g, 1 mmol) e 1-benzil-4-piperazin-1-il-ftalazina (0,15 g, 0,5 mmol) em tolueno (10 mL) foram adicionados (2-bifenil)diciclo-hexil fosfino (35 mg, 0,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11 mg, 0,05 mmol) e KO<sup>t</sup>Bu (336 mg, 3 mmols). A mistura foi degaseificada e então aquecida em um reator de micro-ondas a 90°C. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada. A água foi adicionada ao filtrado e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, NaHCO<sub>3</sub> sat., salmoura, secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas.

O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (EtOAc/heptano 20% - 95%) para fornecer 70 mg (14%) do composto do título.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 8,06 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,24-7,08 (m, 5H), 6,67 (d, J=8,5Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,36 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 493,2716

Exemplo 172: 1-[6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-2-metilpropan-2-ol.



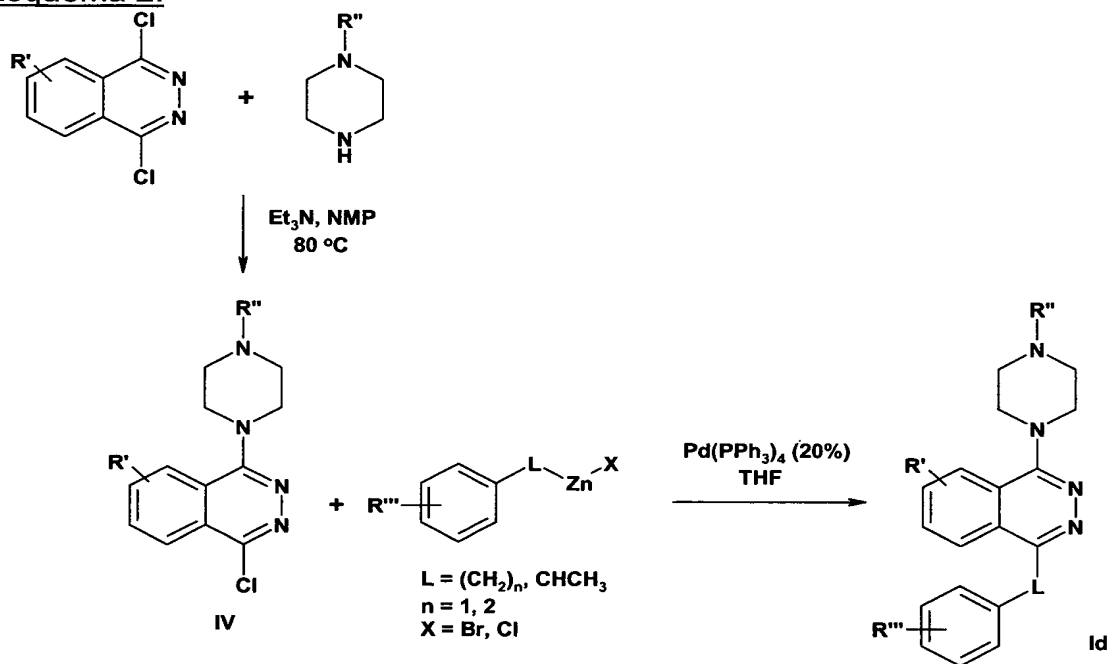
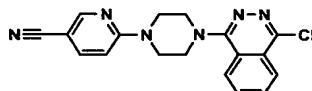
A adição de iodeto de metil magnésio (0,29 mL, em éter a 3 M, 0,87 mmol) ao éster etílico correspondente (50 mg, 0,107 mmol) em THF (5 mL) produz o composto do título (16 mg, 33%).

HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>) med. 454,2591

Exemplos 56-69.

Alternativamente, os compostos da Fórmula **Id** podem ser preparados de acordo com a rota geral apresentada no Esquema 2. A adição de 1 equivalente de amina à 1,4-dicloroftalazina para preparar os compostos do tipo **IV** é seguida pelo acoplamento de Negishi com halogenetos de benzila ou alquila de zinco. Os complexos de halogenetos de zinco que não estão disponíveis comercialmente podem ser preparados partindo dos brometos de alquila correspondentes seguindo o protocolo de Fu e outros (*Synlett* **2006**,

630-632).

Esquema 2.Síntese de Intermediários:6-[4-(4-Cloro-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila (composto 22)

- 5 A um frasco de fundo arredondado de 100 mL são adicionados 6-piperazin-1-il-nicotinonitrila (9,60 g, 50 mmols), 1,4-dicloroftalazina (11,2 g, 55,1 mmols, 1,1 eq), Et<sub>3</sub>N (3,5 mL, 250 mmols, 5 eq.) e NMP (100 mL). A mistura é aquecida a 80°C durante 2,5 h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a reação é vertida em H<sub>2</sub>O (500 mL) e o precipitado é isolado por
- 10 filtração, lavando com mais H<sub>2</sub>O. O material bruto é purificado por recristalização (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:heptanos) para fornecer 8,96 g do composto do título na forma de um sólido bege.

- <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ( = 8,39 (s, 1H); 8,20-8,24 (m, 1H); 8,03-8,08 (m, 1H); 7,86-7,93 (m, 2H); 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,65 (d, J = 12 Hz, 1H); 3,88-3,95 (m, 4H); 3,62-3,67 (m, 4H).
- 15

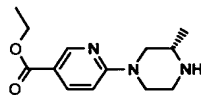
Éster etílico do ácido 6-[4-(4-cloro-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotínico (composto 23).

□ EMBED ISIS Server □□□

Combinar o éster etílico do ácido 6-piperazin-1-il-nicotínico (1,30 g, 5,40 mmols), a 1,4-dicloroftalazina (932 mg, 4,59 mmols), a trietilamina (1,78 mL, 13,50 mmols) e a NMP (8 mL) e aquecer a 85 °C durante 6 h. Resfriar à temperatura ambiente, diluir com H<sub>2</sub>O (50 mL) e extrair os compostos orgânicos com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas em MgSO<sub>4</sub> e concentradas. O sólido resultante é triturado com EtOAc para fornecer o composto do título na forma de um pó marrom-claro fino (895 mg, 49% de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H) 8,26 - 8,32 (m, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 2 H) 7,91 - 8,00 (m, 2 H) 6,72 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H) 4,37 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H) 3,94 - 4,02 (m, 4 H) 3,64 - 3,72 (m, 4 H) 1,40 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H).

Éster etílico do ácido 6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-nicotínico (composto 24)

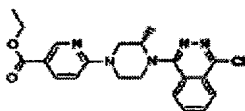


A trietilamina (3,7 mL, 27 mmols, 5,0 eq) é adicionada a uma solução de éster etílico do ácido 6-cloronicotínico (1,0 g, 5,4 mmols, 1 eq), (S)-2-metil-piperazina (540 mg, 5,4 mmols, 1 eq) em NMP (6 mL) em um frasco para micro-ondas. O frasco é selado e irradiado no micro-ondas a 150°C (ajuste de alta absorção) durante 30 min. A água (15 mL) e o EtOAc (100 mL) são adicionados, a camada orgânica é separada, seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida em um resíduo branco. O composto desejado é isolado por cromatografia em sílica-gel (5–60% de EtOAc/Heptano, então 10% de MeOH/Heptano), (700 mg, 52 % de rendimento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) ( ppm 8,81 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 8,02 (dd, *J*=9,03, 2,34 Hz, 1 H) 6,59 (d, *J*=8,97 Hz, 1 H) 4,34 (q, *J*=7,24 Hz, 2 H) 3,12 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 2,89 - 3,00 (m, 2 H) 2,81 - 2,90 (m, 2 H) 2,60 (d, *J*=10,48 Hz, 1 H) 2,56 (d, *J*=10,36 Hz, 1 H) 1,37 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H) 1,15 (d, *J*=6,32 Hz, 3 H)

MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): med. 250,1

Éster etílico do ácido 6-[(S)-4-(4-cloro-ftalazin-1-il)-3-metil-piperazin-1-il]-nicotínico (composto 25)

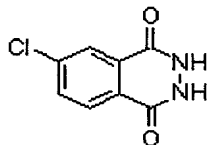


Uma solução de éster etílico do ácido 6-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-nicotínico (1,0 g, 4,0 mmols, 1 eq), 1,4-dicloroftalazina (840 mg, 4,2 mmols, 1,05 eq) e trietil amina (3,9 g, 2,8 mL, 38 mmols, 9,5 eq) em NMP (8 mL) é aquecida a 100 C durante 26 h. A reação é diluída com água (15 mL) e extraída com EtOAc (3 x 25 mL). As frações orgânicas combinadas são secas em sulfato de magnésio, concentradas e purificadas por cromatografia em sílica-gel (5 - 50% de EtOAc/Heptano) para fornecer o composto desejado (500 mg, 30% de rendimento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) ( ppm 8,85 (d,  $J=2,15$  Hz, 1 H) 8,26 - 8,31 (m, 1 H) 8,15 - 8,20 (m, 1 H) 8,09 (dd,  $J=9,03, 2,34$  Hz, 1 H) 7,92 - 7,98 (m, 2 H) 6,69 (d,  $J=8,97$  Hz, 1 H) 4,37 (q,  $J=7,20$  Hz, 2 H) 4,19 - 4,28 (m, 1 H) 4,08 - 4,15 (m, 1 H) 3,96 - 4,03 (m, 1 H) 3,86 - 3,92 (m, 1 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,68 - 3,76 (m, 1 H) 3,56 - 3,63 (m, 1 H) 1,40 (t,  $J=7,14$  Hz, 3 H) 1,27 (d,  $J=6,44$  Hz, 3 H)

MS ( $m/z$ ,  $\text{MH}^+$ ): med. 412,3

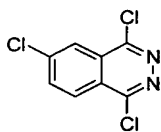
6-Cloro-2,3-di-hidro-ftalazina-1,4-diona (composto 26)



Uma mistura de anidrido 4-cloroftálico (1,81 g, 10 mmols) e ácido acético (15 mL) foi adicionada a uma solução de hidrazina hidratada (0,62 mL, 10 mmols) em ácido acético (2 mL). A mistura resultante foi agitada em refluxo durante 2 h. O precipitado foi coletado e seco para fornecer o composto do título na forma de um sólido branco (1,82 g, 95%).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11,71 (s, 2H), 8,08 (d,  $J=8,3\text{Hz}$ , 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d,  $J=8,3\text{Hz}$ , 1H).

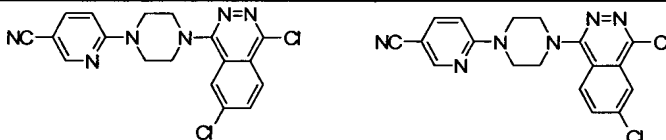
1,4,6-Tricloro-ftalazina (composto 27)



A uma mistura de piridina (1,75 mL) e  $\text{POCl}_3$  (10 mL) foi adicionado o composto x (vide acima, 1,81 g, 9,2 mmols). A suspensão foi aquecida a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 h. Foi observada uma solução translúcida. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi vertido em gelo triturado. O sólido foi coletado e lavado vigorosamente com água, seco sob vácuo para fornecer o composto do título na forma de um sólido (1,82 g, 85%).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,23$  (d,  $J=2,0\text{Hz}$ , 1H),  $8,21$  (d,  $J=8,8\text{Hz}$ , 1H),  $7,94$ (dd,  $J=2,0, 8,8\text{Hz}$ , 1H).

6-[4-(4,7-Dicloro-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila e 6-[4-(4,6-dicloro-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila (compostos 28a e 28b)



A uma solução do composto 30 (vide acima, 234 mg, 1 mmol) 1-[(ciano)-pirid-2-il]-piperazina (188 mg, 1 mmol) em NMP (3 mL) foi adicionada a trietil amina (277  $\mu\text{L}$ , 2 mmols). A mistura foi aquecida a  $150^\circ\text{C}$  em um reator de micro-ondas durante 30 min. O EtOAc (10 mL) e a água (10 mL) foram adicionados na solução escura. O precipitado foi coletado, lavado com EtOAc e seco para fornecer os compostos do título em uma proporção de 1:1 na forma de sólidos amarelos (255 mg, 66%).

$^1\text{H}$  RMN da mistura 1:1 dos compostos 31 e 32 (400MHz,  $\text{DM-SO-d}_6$ ):  $\delta = 8,54/8,53$  (s sobreposto, junto com 1H),  $8,24-8,20$  (m, 2H),  $8,10$  (m, 1H),  $7,91$  (m, 1H),  $7,02$  (m, 1H),  $3,95$  (m, 4H),  $3,56$  (m, 4H).

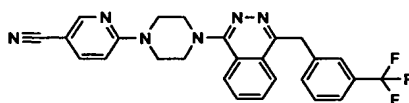
Síntese dos exemplos 56-69, 173-189.

PROCEDIMENTO GERAL PARA O ACOPLAMENTO DO TIPO NEGISHI DE 6-[4-(4-CLORO-FTALAZIN-1-IL)-PIPERAZIN-1-IL]-NICOTINONITRILA

A um tubo que pode ser selado sob  $\text{N}_2$  são adicionados 6-[4-(4-Cloro-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila (150 mg, 0,43 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (100 mg, 0,086 mmol, 0,2 eq) e THF (10 mL). A solução é dega-seificada através do borbulhamento em  $\text{N}_2$  durante vários minutos. Uma so-

lução a 0,5 M de cloreto de benzila de zinco (3,0 eq.) em THF é então adicionada através de uma seringa. O tubo é selado e a reação é agitada à temperatura ambiente durante 3 h. (Observação: Alguns substratos requerem um tempo de reação adicional e/ou aquecimento a 75°C para atingir a conversão completa.) Após a finalização, a reação é concentrada e purificada por cromatografia rápida em sílica-gel.

**Exemplo 56:** 6-{4-[4-(3-Trifluorometil-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila



O protocolo geral fornece 70 mg do composto acima na forma de um pó branco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,54 (s, 1H); 8,29 (t,  $J$  = 4 Hz, 1H); 8,22 (t,  $J$  = 4 Hz, 1H); 7,95-8,00 (m, 2H); 7,92 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,50-7,65 (m, 3H); 7,04 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H); 4,72 (s, 2H); 3,96 (bs, 4H); 3,50 (bs, 4H).

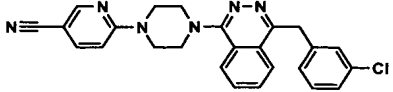
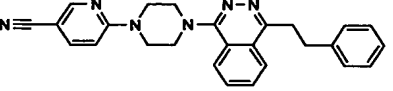
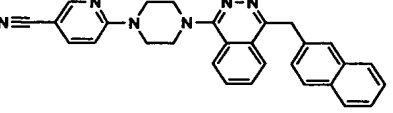
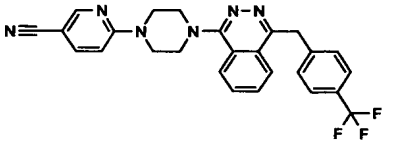
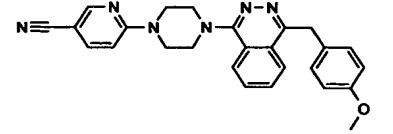
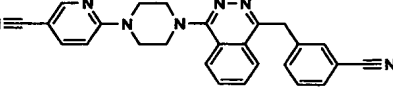
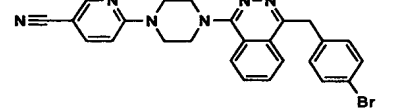
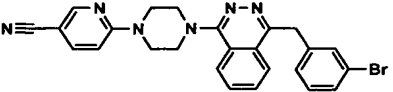
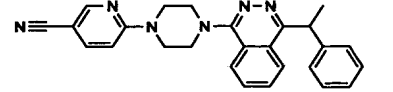
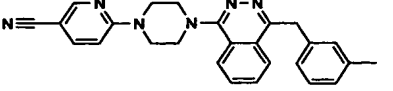
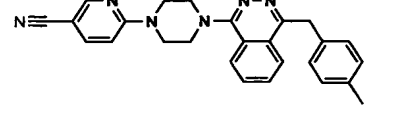
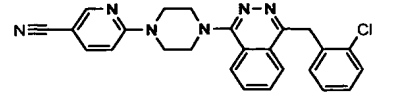
HR-MS ( $m/z$ ,  $MH^+$ ): med. 475,1837 calc. 475,1858

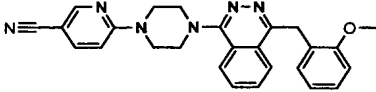
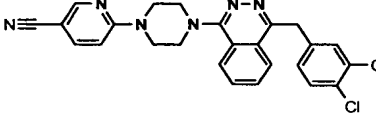
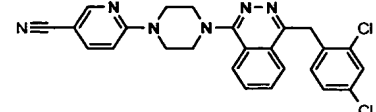
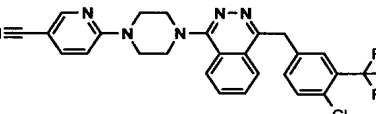
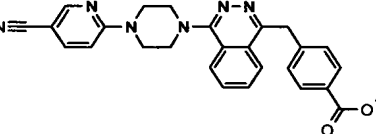
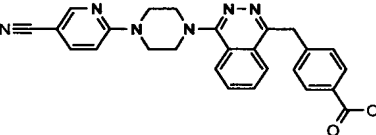
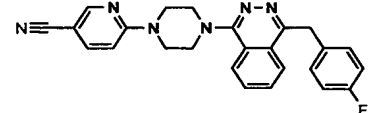
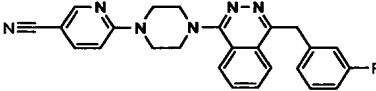
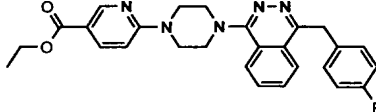
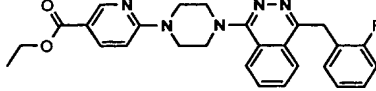
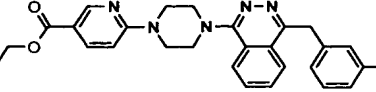
Exemplos 57-69, 173-188.

A tabela a seguir (Tabela 4) lista os exemplos dos compostos preparados através do acoplamento de Negishi como descrito anteriormente:

**TABELA 4**

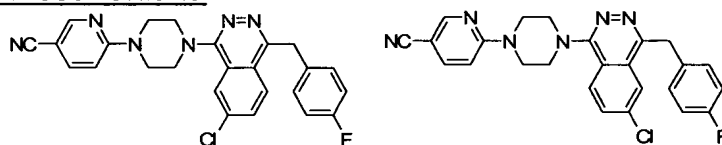
Exemplo	Estrutura	MS [ $m/z$ ; $M+1$ ]
57		432
58		467
59		441

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
60		441
61		421
62		457
63		475
64		437
65		432
66		485
67		485
68		421
69		421
173		422
174		442

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
175		438
176		476
177		476
178		510
179		466
180		452
181		425
182		425
183		473
184		473
185		473

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
186		523
187		504
188		502

Exemplos 189a e 189b: 6-[4-[7-Cloro-4-(4-flúor-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il]-nicotinonitrila e 6-[4-[6-Cloro-4-(4-flúor-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il]-nicotinonitrila



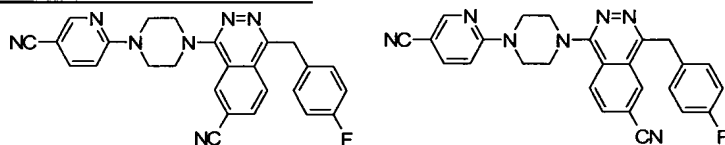
Uma solução de 6-[4-(4,7-dicloro-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila e 6-[4-(4,6-dicloro-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila (255 mg, 0,66 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (96 mg, 0,08 mmol) em THF (2,5 mL) foi degaseificada durante 15 min. O brometo de p-fluorobenzila de zinco (1,32 mL, 0,5 N em THF, 0,66 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante 30 min para fornecer uma solução amarela. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas para fornecer um resíduo amarelo. A cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc/heptano 3:1) forneceu os compostos do título na forma de uma mistura 1:1 (244 mg, 81%).

<sup>1</sup>H RMN da mistura 1:1 dos exemplos **189a** e **189b** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,38 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,56 (m, 4H).

Interconversão dos exemplos 189a e 189b em 190a e 190b através do aco-

plamento catalisado por paládio com cianeto de zinco.

Exemplos 190a e 190b: 4-[4-(5-Ciano-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(4-flúor-benzil)-ftalazina-6-carbonitrila e 1-[4-(5-Ciano-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-4-(4-flúor-benzil)-ftalazina-6-carbonitrila

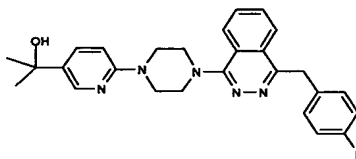


- 5 A uma solução de 6-{4-[7-cloro-4-(4-flúor-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila e 6-{4-[6-cloro-4-(4-flúor-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila (46 mg, 0,1 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados Zn(CN)<sub>2</sub> (24 mg, 0,2 mmol) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,2 mg, 0,1 eq.) e X-phos (6 mg, 0,125 eq.). A mistura foi degaseificada e aquecida em um reator de micro-ondas a 120°C durante 45 min. O EtOAc (4 mL) foi adicionado e os sólidos foram extraídos por filtração através de um plugue de sílica-gel. O filtrado foi lavado com água, salmoura, seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporado em um resíduo amarelo. A cromatografia rápida em sílica-gel (heptano/EtOAc 1:3) forneceu a mistura 1:1 na forma de um pó amarelo (41 mg, 91%).

<sup>1</sup>H RMN da mistura 1:1 dos exemplos **190a** e **190b** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,37 (m, 0,5H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (m, 0,5H), 8,14 (d, J=8,6Hz, 0,5H), 8,02 (d, J=8,6Hz, 0,5H), 7,91 (m, 0,5H), 7,87 (m, 0,5H), 7,61 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,58 (m, 4H).

- 20 Interconversão do exemplo 183 no exemplo 191 através da adição de Grignard:

Exemplo 191: 2-(6-{4-[4-(4-Flúor-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-piridin-3-il)-propan-2-ol



- 25 O éster etílico do ácido 6-{4-[4-(4-flúor-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotínico (85 mg, 0,180 mmol) é dissolvido em THF (1 mL). O iodeto de metil magnésio (240 µL, 3 M em éter dietílico, 0,72 mmol) é adicionado.

nado em gotas. Agitar a reação durante 2 h à temperatura ambiente. Concentrar *in vacuo*. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (8 mg, 10%).

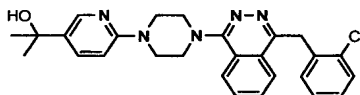
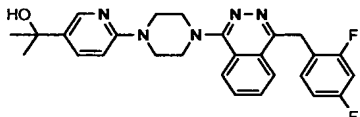
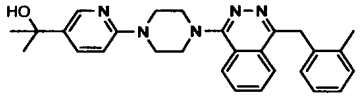
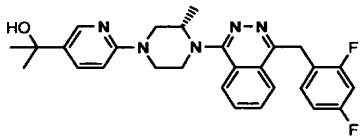
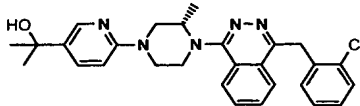
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,25 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H)  
 5 8,20 (dd, *J*=13,97, 7,55 Hz, 2 H) 7,93 (ddm, *J*=13,60, 7,18 Hz, 2 H) 7,66 (dd, *J*=8,88, 2,46 Hz, 1 H) 7,37 (dd, *J*=8,31, 5,67 Hz, 2 H) 7,10 (t, *J*=8,88 Hz, 2 H) 6,87 (d, *J*=8,69 Hz, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 4,59 (s, 2 H) 3,78 - 3,69 (m, 4 H) 3,53 - 3,44 (m, 4 H) 1,42 (s, 6 H)

HR-MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): med. 458,2348 calc. 458,2356

10 Exemplos 192-196.

A tabela a seguir (Tabela 4a) lista os exemplos dos compostos preparados através da adição de Grignard como descrito anteriormente:

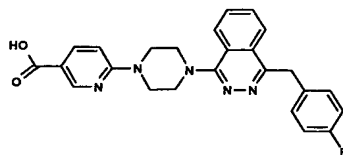
TABELA 4a.

Exemplo	Estrutura	MS [ <i>m/z</i> ; M+1]
192		475
193		477
194		455
195		491
196		488

Interconversão do exemplo 183 nos exemplos 197-202 através de hidrólise/amidação:

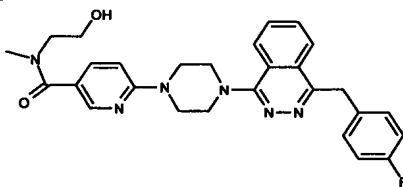
15

Exemplo 197: Ácido 6-{4-[4-(4-flúor-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotínico



O éster etílico do ácido 6-{4-[4-(4-flúor-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotínico (188 mg, 0,4 mmol), hidróxido de lítio (96 mg, 4,0 mmols), THF (750  $\mu$ L), MeOH (750  $\mu$ L) e H<sub>2</sub>O (400  $\mu$ L) são combinados à temperatura ambiente e agitados 16 h. Ajustar o pH entre três e quatro com HCl a 1 N. Extrair com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 4:1 e os compostos orgânicos combinados são lavados com salmoura. Concentrar a vácuo para fornecer o composto do título sem purificação adicional (165 mg, 93%).

Exemplo 198: 6-{4-[4-(4-Flúor-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-nicotinamida



O ácido 6-{4-[4-(4-flúor-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotínico (100 mg, 0,225 mmol), DMF (0,5 mL), di-isopropiletilamina (195  $\mu$ L, 1,125 mmol), HBTU (102 mg, 0,270 mmol) e 2-(metilamino)etanol (18  $\mu$ L, 0,225 mmol) são combinados em um frasco de 10 mL e agitados durante 4 h à temperatura ambiente. Concentrar para remover a DMF *in vacuo*. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (0-25% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 5% de TEA) para fornecer o composto do título (68,2 mg, 61%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,28 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H), 8,25 - 8,18 (m, 2 H), 7,98 - 7,90 (m, 2 H), 7,70 (dd, *J*=8,78, 2,26 Hz, 1 H), 7,41 - 7,34 (m, 2 H), 7,16 - 7,05 (m, 2 H), 6,94 (d, *J*=9,03 Hz, 1 H), 4,84 (br.s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,95 - 3,78 (m, 4 H), 3,57 (br.s, 2 H), 3,53 - 3,47 (m, 4 H), 3,43 (br.s, 2 H), 3,00 (br.s, 3 H).

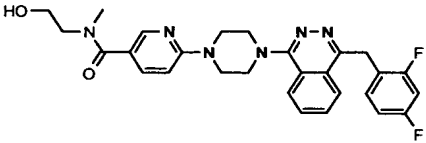
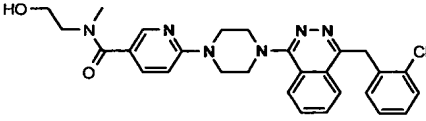
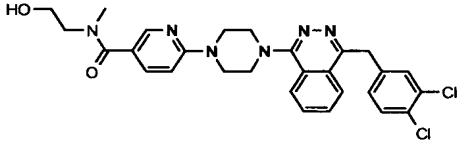
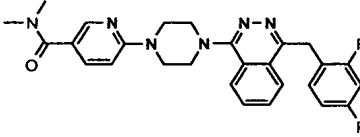
HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 501,2414 calc. 501,2414

Exemplos 199-202.

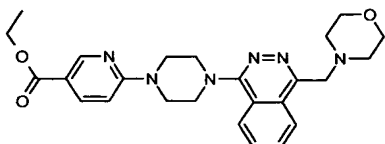
A tabela a seguir (Tabela 4b) lista os exemplos dos compostos

preparados através de hidrólise/amidação como descrito anteriormente:

**TABELA 4b.**

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
199		520
200		518
201		552
202		490

**Exemplo 203: Éster etílico do ácido 6-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotínico.**



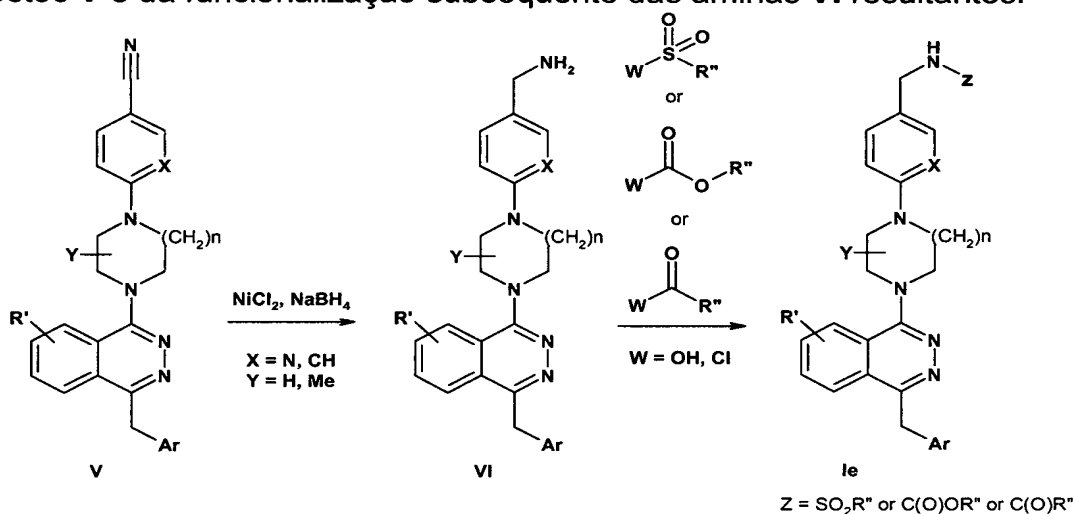
- 5 Potássio-4-trifluoroborato-metil-morfolino (50 mg, 0,24 mmol), éster etílico do ácido 6-[4-(4-cloro-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotínico (86,3 mg, 0,217 mmol), carbonato de céσιο (212,22 mg, 0,651 mmol), acetato de paládio (II) (1,5 mg, 0,007 mmol), XPhos (6,3 mg, 0,013 mmol), THF (0,9 mL) e água (0,1 mL) são adicionados a um tubo selado e então aquecidos a
- 10 80 °C durante 16 h. Os compostos orgânicos são extraídos com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e secos em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. A camada aquosa é também concentrada uma vez que contém o produto. O material bruto combinado é purificado através da HPLC em fase inversa (ácido trifluoroacético como um agente modificador) seguida pela cromatografia rápida
- 15 em sílica-gel (0-2% de metanol em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). O material purificado é seco sob vácuo para fornecer o composto do título (7 mg, 7% de rendimento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,70 (s, 1H), 8,24-8,31 (m, 2H), 8,07-8,09 (m, 2H), 8,02 (dd,  $J$  = 11 Hz, 3Hz, 1H), 6,98 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H), 5,05 (s, br, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,97 (s, br, 4H), 3,87 (s, br, 4H), 3,59 (s, br, 4H), 3,45 (s, br, 4H), 1,31 (t, 3H).

5 HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 463,2462

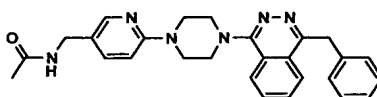
Exemplos 70 – 78, 204-216.

Como ilustrado no Esquema 3, alternativamente os compostos da Fórmula **1e** podem ser preparados através da redução de nitrila dos compostos **V** e da funcionalização subsequente das aminas **VI** resultantes.



10 ESQUEMA 3.

Exemplo 70. N-{6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilmetil}-acetamida



Em um frasco de fundo arredondado de 100 mL equipado com um bastão de agitação, a 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila (150 mg, 0,362 mmol) é dissolvida em EtOH anidro (7 mL) seguido pela adição de NiCl<sub>2</sub> (0,398 mmol). O NaBH<sub>4</sub> (0,723 mmol) é adicionado em partes e a reação é agitada durante 2 h sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>. A separação é removida e o Ac<sub>2</sub>O (1,08 mmol) é adicionado. A reação é tampada novamente e agitada durante mais uma hora. A LC/MS mostra a conversão completa no produto acilado. A reação é filtrada através de um bloco

15

20

de Celite e lavada com 50 mL of MeOH. O composto final é purificado por HPLC preparatória utilizando uma coluna C-18 e propanol como o agente modificador (85 mg, 52% de rendimento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,13 (m, 2H) 8,03 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (dd,  $J$  = 9,1 Hz, 2,5 Hz, 1H) , 7,35 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2H) 7,27 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 7,18 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H) 6,75 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H) 5,71 (s, 1H) 4,63 (s, 2H) 4,33 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 2H) 3,82 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 4H), 3,65 (t,  $J$  = 5,5 Hz, 4H), 2,01 (s, 3H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 453,2393

10 Exemplos 71-78, 204-216.

A tabela a seguir (Tabela 5) lista os exemplos dos compostos preparados como descrito anteriormente:

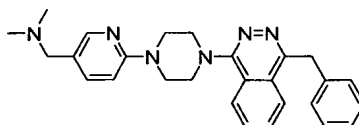
**TABELA 5**

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
71		411
72		411
73		410
74		831
75		452

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
76		453
77		544
78		545
78a		466
78b		482
78c		494
204		512
205		490
206		469
207		468
208		484

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
209		425
210		496
211		498
212		497
213		498
214		602
215		630
216		467

Exemplo 217: {6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilmetil}-dimetil-amina



A uma solução de C-{6-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-metil amina (35 mg, 0,064 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado  
5 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (41 mg, 0,19 mmol) seguido por formaldeído (13 mg, solução a

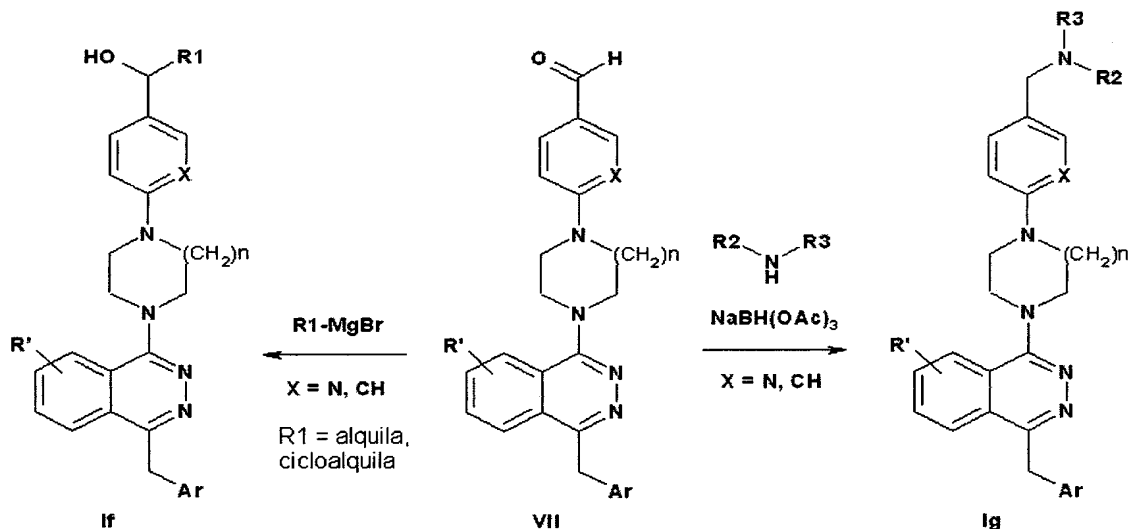
30 %, 0,128 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> saturado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, com NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmoura, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória (acetonitrila/água 10 % a 50 %) e isolado como a base livre (15 mg, 57 %)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 8,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,24-7,10 (m, 5H), 6,67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,11 (s, 6H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 439,2600

#### Exemplos 218 – 231.

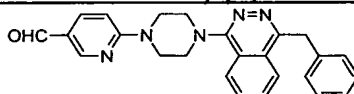
Como ilustrado no ESQUEMA 3a, alternativamente os compostos de Fórmula **If** ou **Ig** podem ser preparados por funcionalização dos compostos **VII** por meio de adição de Grignard ou aminação redutora.



#### ESQUEMA 3a.

R1 = alquila, cicloalquila

Exemplo 218: 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridina-3-carbaldeído

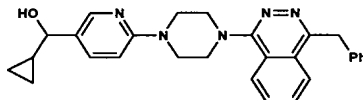


<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 9,83 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,5 Hz,

1H), 8,18 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,99 (dd,  $J = 2,5$  e  $9,1$  Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,37-7,21 (m, 5H), 6,83 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,65 (m, 4H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 410,1978

5 Exemplo 219: (6-(4-(4-benzilftalazin-1-il) piperazin-1-il) piridin-3-il) (ciclopropil) metanol



A uma solução de 6-(4-(4-benzilftalazin-1-il) piperazin-1-il) nicotinaldeído (100 mg, 0,244 mmol) em 2 mL de THF anidro foi adicionado brometo de ciclopropil magnésio 0,5 M (980  $\mu$ L, 0,49 mmol) a  $-78$  °C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura da reação foi agitada a  $-78$  °C durante 1 hora, antes de ser aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura da reação foi resfriada rapidamente com sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado a  $-78$  °C e diluída com DCM. A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para fornecer o material bruto. O sólido resultante foi purificado por passagem através de HPLC semi-prep, eluindo com acetonitrila 10—100 % em água (ambas as fases móveis modificadas por n-PrOH a 3 %). As frações que contêm o produto desejado foram combinadas e secas por congelamento para fornecer um sólido branco (60 mg, rendimento: 54 %).

20 HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 452,2430 calc. 452,2450

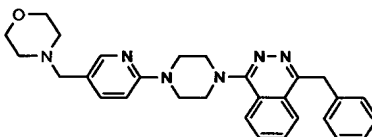
Exemplos 220-221.

A tabela a seguir (Tabela 5a) apresenta exemplos de compostos preparados por meio de Adição de Grignard como descrito acima:

TABELA 5a.

<u>Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS [m/z; M+1]</u>
220		455
221		481

**Exemplo 222: 1-Benzil-4-[4-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina**



A uma solução de 6-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridina-3-carbaldeído (40 mg, 0,1 mmol) em 5 mL de DCM é adicionada  
 5 uma gota de ácido acético, NaBH(OAc)<sub>3</sub> (41,4 mg, 0,2 mmol) e morfolina (7,5 mL, 0,12 mmol). A mistura da reação é agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. É adicionada uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> e a mistura da reação é agitada durante uns 30 minutos adicionais. As camadas são separadas e uma camada aquosa é extraída com DCM. As camadas  
 10 orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc/heptano 10 % - 70 %) para fornecer o composto do título (37,8 mg, 80 %).

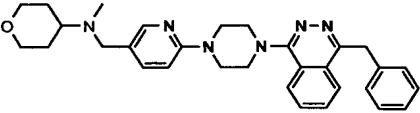
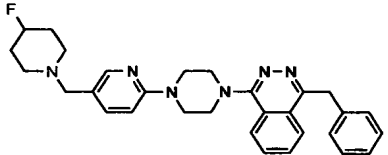
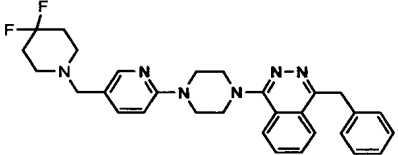
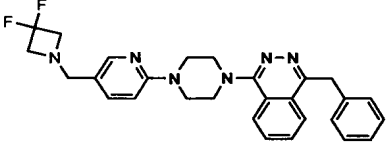
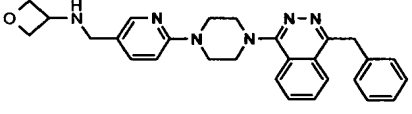
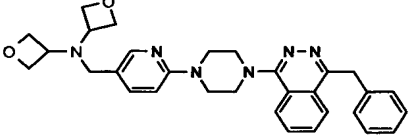
HR MS (m/z, MH<sup>+</sup>) med. 481,2716.

**Exemplos 223-231.**

A tabela a seguir (Tabela 5b) apresenta exemplos de compostos preparados por meio de aminação redutora como descrito acima:

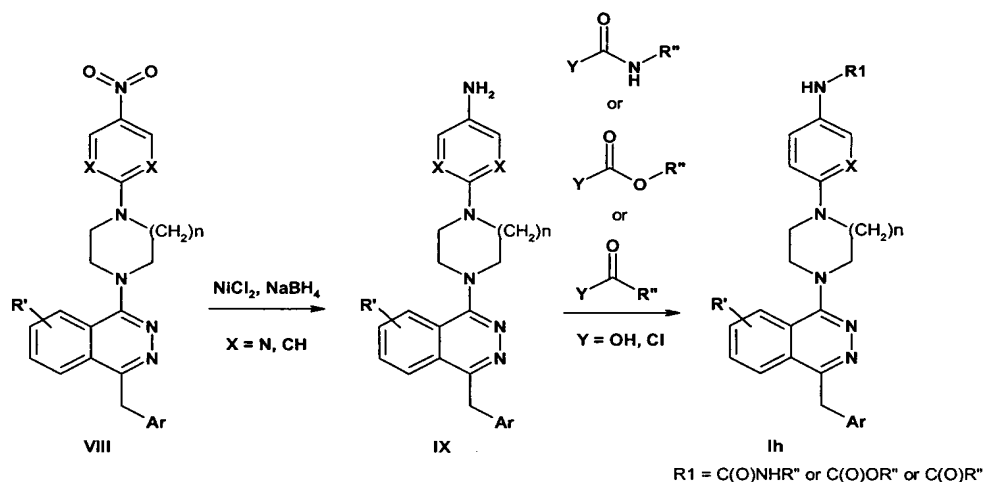
**TABELA 5b.**

<u>Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS [m/z; M+1]</u>
223		482
224		468
225		496

<u>Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS [m/z; M+1]</u>
226		510
227		498
228		516
229		488
230		468
231		524

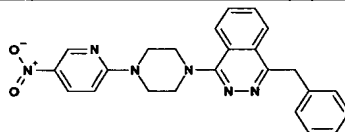
Exemplos 232 - 239.

Como ilustrado no ESQUEMA 3b, alternativamente os compostos de Fórmula **1h** podem ser preparados por redução nitro de compostos **VIII** e funcionalização subsequente das anilinas resultantes **IX**.



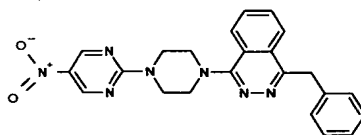
### ESQUEMA 3b.

#### Exemplo 232: 1-Benzil-4-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina



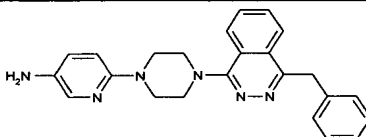
1-Benzil-4-piperazin-1-il-ftalazina (500 mg, 1,64 mmol) e 2-cloro-5-nitro-piridina são combinadas em um pequeno frasco para micro-ondas de 10 mL. São adicionadas trietilamina (2,96 mL, 2,14 mmols) e NMP (4,8 mL). O pequeno frasco é selado e aquecido até 180° C durante 15 minutos. A mistura bruta da reação é derramada em água e o precipitado resultante é isolado por filtração para fornecer o composto do título (500 mg, 70 % de rendimento).

#### 10 Exemplo 233: 1-Benzil-4-[4-(5-nitro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina



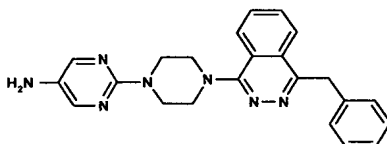
Seguindo o procedimento acima, a 1-benzil-4-piperazin-1-il-ftalazina (500 mg, 1,64 mmol) e a 2-cloro-5-nitro-piridina forneceram o composto do título (200 mg, 57 % de rendimento).

#### Exemplo 234: 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilamina



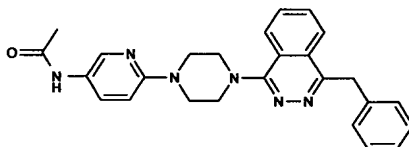
1,17 mmol), ferro em pó (523 mg, 9,38 mmols), cloreto de amônio (125 mg, 0,234 mmol), etanol (6 mL) e água (1,5 mL) são todos combinados em um frasco de fundo arredondado de 50 mL com bastão de agitação. A mistura é agitada e aquecida até 70° C durante 4 horas. O material é filtrado através de um bloco de Celite e lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, concentrado para remover todo o etanol e a água residual. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (0-18 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (323 mg, 70 %).

Exemplo 235: 2-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-ilamina



10 Seguindo o procedimento acima, 1-Benzil-4-[4-(5-nitro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina (200 mg, 1,17 mmol) fornece o composto do título (110 mg, 59 %).

Exemplo 236: N-{2-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il}-acetamida

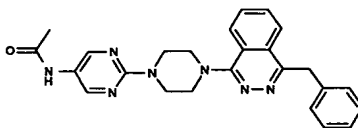


15 A 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilamina (60 mg, 0,151 mmol) é adicionada a um pequeno frasco rosqueado no topo de 0,0070 grama (2 dracmas). São adicionados ácido acético (1 mL) e anidrido acético (22,2 µL, 0,235 mmol). A mistura da reação é aquecida até 40° C durante 16 horas, concentrada a vácuo para remover o ácido acético. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (0-18 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (42 mg, 63 %).

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,830 (s, 1 H), 8,350 (d, *J* = 2,653 Hz, 1 H), 8,192 - 8,260 (m, 2 H), 7,905 - 7,994 (m, 2 H), 7,846 (dd, *J* = 8,968, 2,652 Hz, 1 H), 7,361 (d, *J* = 7,200 Hz, 2 H), 7,302 (m, 2 H), 7,205 (dd, *J* = 7,263, 7,260 Hz, 1 H), 6,940 (d, *J* = 9,095 Hz, 1 H), 4,630 (s, 2 H), 25 3,712 - 3,774 (m, 4 H), 3,492 - 3,553 (m, 4 H), 2,053 (s, 3 H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 439,2232 calc. 439,2246

Exemplo 237: N-{2-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il}-acetamida

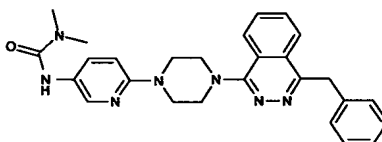


Seguindo o procedimento acima, 2-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-  
5 piperazin-1-il]-pirimidin-5-ilamina (60 mg, 0,15 mmol) e anidrido acético (22,2  
μL, 0,235 mmol) fornecem o composto do título (21 mg, 31 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,901 (s, 1 H), 8,594 (s, 2 H),  
8,282 - 8,188 (m, 2 H), 8,003 - 7,907 (m, 2 H), 7,360 (m, 2 H), 7,302 (m, 2  
H), 7,214 (m, 1 H), 4,629 (s, 2 H), 4,046 - 3,975 (m, 4 H), 3,534 - 3,452 (m, 4  
10 H), 2,065 (s, 3 H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 440,2204 calc. 440,2199

Exemplo 238: 3-{6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-1,1-dimetil-ureia

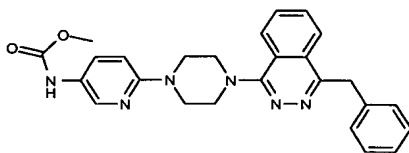


6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilamina (80 mg,  
15 0,202 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL), trietilamina (37 μL, 0,227 mmol) e cloreto de  
dimetilcarbamoíla (20 μL, 0,222 mmol) são combinados e agitados à tempe-  
ratura ambiente durante 16 horas. Concentrada a mistura bruta da reação a  
vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (Me-  
OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (64 mg, 68 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,20 (d, *J* = 2,78 Hz, 1 H), 8,24  
20 - 8,17 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 7,97 - 7,87 (m, 2 H), 7,67 (dd, *J* = 9,03, 2,72  
Hz, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8,97 Hz, 1  
H), 4,60 (s, 2 H), 3,73 - 3,66 (m, 4 H), 3,54 - 3,46 (m, 4 H), 2,92 (s, 6 H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 468,2505 calc. 468,2512

25 Exemplo 239: Éster metílico do ácido {6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-carbâmico.



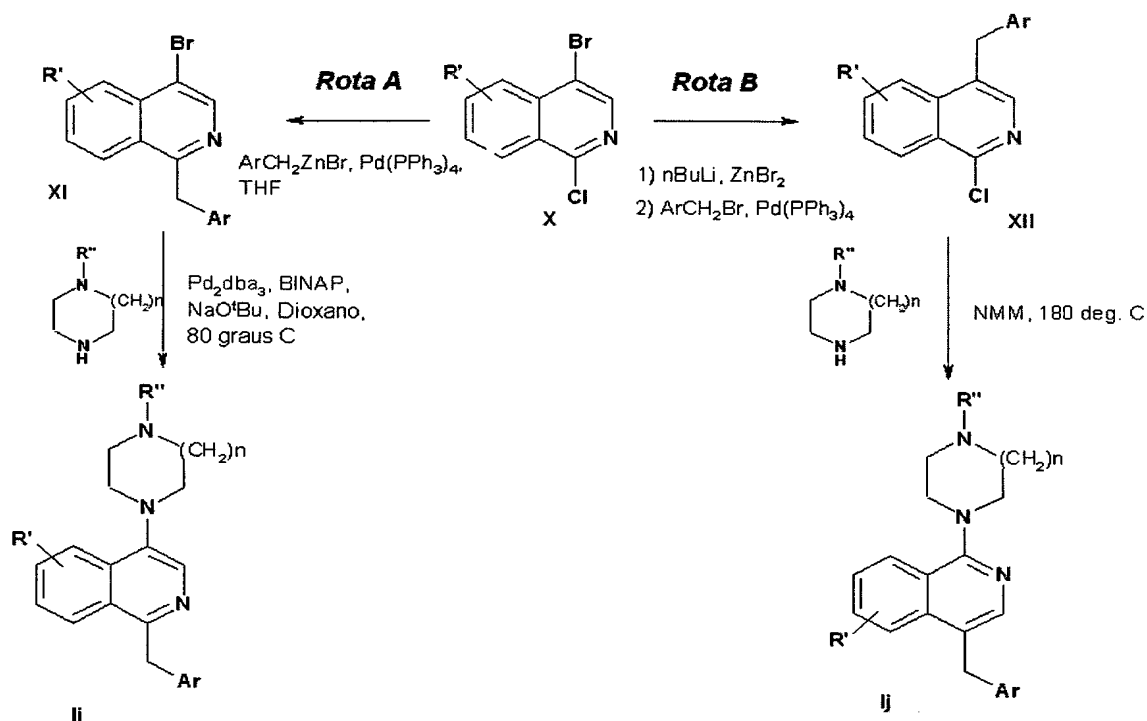
6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilamina (80 mg, 0,202 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL), trietilamina (37 μL, 0,227 mmol) e cloroformiato de metila (17 μL, 0,222 mmol) são combinados e agitados à temperatura ambiente. A reação se completa em menos de 15 minutos. Concentrar a mistura da reação a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (39 mg, 42 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,41 (br.s, 1 H), 8,23 (br.s, 1 H), 8,16 - 8,22 (m, 2 H), 7,97 - 7,87 (m, 2 H), 7,74 - 7,64 (m, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 6,92 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,75 - 3,68 (m, 4 H), 3,66 (s, 3 H), 3,53 - 3,45 (m, 4 H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 455,2205 calc. 455,2195

### Isoquinolinas

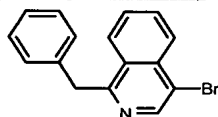
Como ilustrado no ESQUEMA 4, as isoquinolinas de Fórmula II podem ser preparadas por meio da Rota A, isto é, deslocamento do cloreto de um intermediário do Tipo X com um brometo de aril metil zinco sob catálise com paládio e deslocamento subsequente o brometo no intermediário XI com uma amina substituída sob catálise com paládio. As isoquinolinas regioisoméricas de Fórmula Ij podem ser preparadas partindo dos mesmos intermediários X por acoplamento de Negishi das espécies de Zn formadas in situ com brometos de aril metila sob catálise com paládio (Rota B). Os intermediários XII podem ser transformados por tratamento com uma amina substituída em N-metilmorfolina a temperaturas elevadas em compostos de Fórmula Ij.



#### ESQUEMA 4.

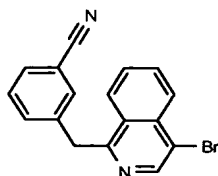
##### Síntese de Intermediários:

##### 1-Benzil-4-bromo-isoquinolina (composto 29)



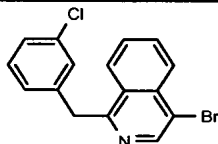
Em um pequeno frasco de 40 mL 490 mg (2,00 mmols) de 1-cloro-4-bromo-isoquinolina e 40 mg (0,034 mmol) de tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0) são adicionados a 4 mL de THF. Depois de todos os sólidos terem sido dissolvidos, 8 mL de brometo de benzila de zinco 0,5 M (4,0 mmols) em THF são adicionados lentamente por meio de seringa e a mistura da reação resultante é agitada a 25° C. Depois de 12 horas, a mistura é despejada sobre solução gelada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos são concentrados a vácuo e o resíduo resultante é purificado por cromatografia com sílica usando um gradiente de heptano/EtOAc. As frações puras são reunidas e evaporadas para fornecer 150 mg (0,50 mmol) do composto do título.

15 3-(4-Bromo-isoquinolin-1-ilmetil)-benzonitrila (composto 30)



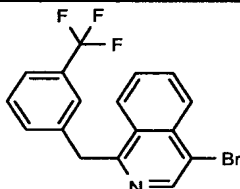
O mesmo procedimento como descrito acima é usado exceto que o brometo de benzila de zinco em THF é substituído pelo 3-cianobrometo de benzila de zinco em THF.

4-Bromo-1-(3-cloro-benzil)-isoquinolina (composto 31)



5 O mesmo procedimento como descrito acima é usado exceto que o brometo de benzila de zinco em THF é substituído pelo 3-clorobrometo de benzila de zinco em THF.

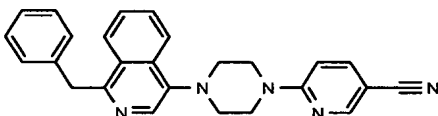
4-Bromo-1-(3-trifluorometil-benzil)-isoquinolina (composto 32)



10 O mesmo procedimento como descrito acima é usado exceto que o brometo de benzila de zinco em THF é substituído pelo 3-(trifluorometil) brometo de benzila de zinco em THF.

Síntese de Exemplos 79-83:

Exemplo 79: 6-[4-(1-Benzil-isoquinolin-4-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila



15 Em um pequeno frasco de 40 mL 120 mg (0,40 mmol) de 1-benzil-4-bromo-isoquinolina (vide acima), 160 mg (0,84 mmol) 6-piperazin-1-il-nicotinonitrila, 40 mg (0,04 mmol) tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) e 60 mg ( $\pm$ )-(1, 1'-binaftaleno-2-2'-di-ila) bis (difenilfosfina) são adicionados a 5 mL de dioxano. Depois de purgar o pequeno frasco com nitrogênio durante 5 minutos, a mistura da reação é agitada durante 2 minutos seguido pela adi-  
20 ção de 150 mg (1,55 mmol) de terc-butóxido de sódio. Depois de purgar com

nitrogênio durante 5 minutos, o pequeno frasco é vedado e aquecido a 80° C durante 12 horas. Depois de resfriamento, a mistura é carregada sobre uma coluna com sílica diretamente e purificada. O eluente que contém a massa correta é concentrado a vácuo o resíduo resultante é purificado por HPLC em fase inversa usando-se um sistema Varian Prostar equipado com uma

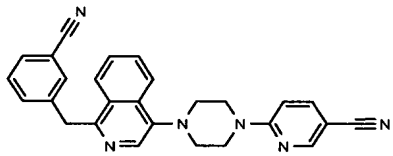
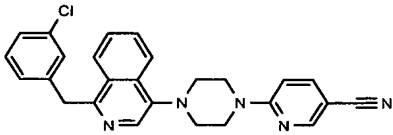
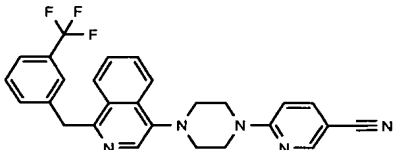
5 coluna Waters xTerra (50 x 100 mm) e um gradiente de solvente de 0,1 % NH<sub>3</sub> em água/0,1 % NH<sub>3</sub> em acetonitrila (0 → 100 %). As frações puras são reunidas e evaporadas para fornecer 40 mg (0,10 mmol, 25 % de rendimento) do composto do título.

10  $m/z = 406 [M+1]$ .

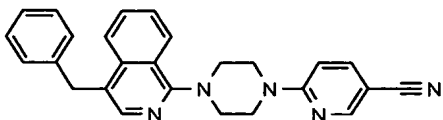
Exemplos 80 – 82:

A tabela a seguir (Tabela 6) apresenta exemplos de compostos preparados por aminação de intermediários **VIII** como descrito acima for exemplo 79:

15 TABELA 6

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
80		431
81		440
82		474

Exemplo 83: 6-[4-(4-Benzil-isoquinolin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila

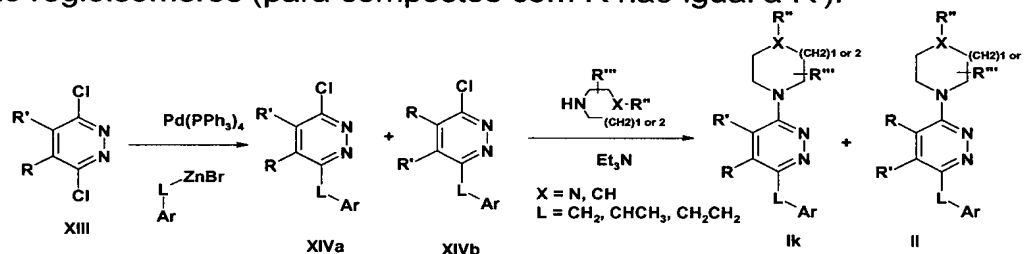


$m/z = 406 [M+1]$ .

Piridazinas

O ESQUEMA 5 apresenta um esquema sintético geral para a

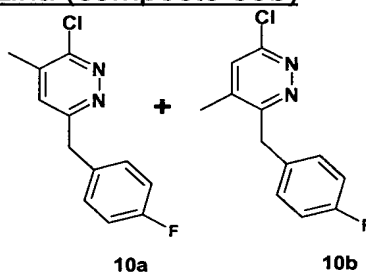
preparação de compostos de Fórmula **Ik** e **II**. As 1, 4-dicloropiridazinas **XIII** substituídas podem ser reagidas com reagentes organo-zinco sob catálise com paládio para formar intermediários **XIVa** e **XIVb** (para R não igual a R'). O deslocamento do cloro restante com uma amina na presença de base fornece compostos **Ik**, **I** que podem ser separados por cromatografia em seus regioisômeros (para compostos com R não igual a R').



## ESQUEMA 5

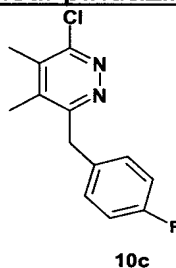
### Síntese de Intermediários:

10 3-Cloro-6-(4-flúor-benzil)-4-metil-piridazina (composto 33a) e 6-cloro-3-(4-flúor-benzil)-4-metil-piridazina (composto 33b)

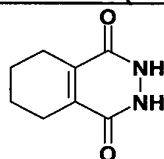


15 A uma solução de 4-metil-3,6-dicloropiridazina (0,30 g, 1,84 mmol) em THF (5 mL) são adicionados 4-flúor brometo de benzila de zinco (0,5 M em THF) (7,36 mL, 3,68 mmols) e paládio tetraquis trifenilfosfina (0,27 g, 0,23 mmol). A mistura é degaseificada e agitada a 50° C durante toda a noite. Então a mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente, são adicionados NaHCO<sub>3</sub> sat. e água e a mistura é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia sobre sílica-gel (EtOAc/Hexano: 10 % ~ 40 %) para fornecer uma mistura de 3-cloro-6-(4-flúor-benzil)-4-metil-piridazina (10a) e 6-cloro-3-(4-flúor-benzil)-4-metil-piridazina (10b) (0,28 g, 64 %) a uma proporção de 1,78:1, m/z = 237,03 [M+1].

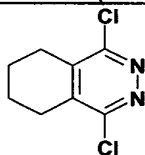
20

3-Cloro-6-(4-flúor-benzil)-4,5-dimetil-piridazina (composto 34)

O composto 34 é preparado seguindo um protocolo similar como descrito acima para compostos 33a e 33b.

2,3,5,6,7,8-Hexa-hidro-ftalazin-1,4-diona (composto 35)

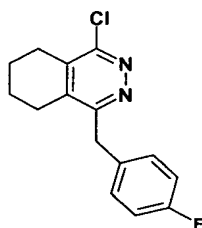
- 5 A uma solução de hidrazina (392  $\mu$ L, 13,1 mmols) em água (6 mL) e HOAc (2 mL) é adicionada 4, 5, 6, 7-tetra-hidro-isobenzofuran-1, 3-diona (2 g, 13,1 mmols). A mistura da reação é deixada sob refluxo durante 3 horas, então resfriada até a temperatura ambiente e o precipitado é coletado por filtração, lavado com água e seco em estufa sob vácuo para fornecer 2, 3, 5, 6, 7, 8-hexa-hidro-ftalazin-1, 4-diona (composto 10d) (2,09 g, 95,7 %).  $m/z = 167,05$  [M+1]

1, 4-Dicloro-5,6,7,8-tetra-hidro-ftalazina (composto 36)

- 15 A suspensão de 2, 3, 5, 6, 7, 8-Hexa-hidro-ftalazin-1,4-diona (2,09 g, 12,6 mmols) em  $\text{POCl}_3$  (10 mL) é deixada sob refluxo durante 1 hora, resfriada e despejada sobre gelo. O precipitado é coletado por filtração e seco em uma estufa sob vácuo para fornecer a 1, 4-dicloro-5, 6, 7, 8-tetra-hidro-ftalazina (**2**) (2,23 g, 87,3 %).

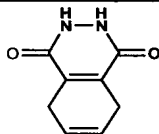
HMS:  $m/z = 203,0139$  [M+1]

1-Cloro-4-(4-flúor-benzil)-5, 6, 7, 8-tetra-hidro-ftalazina (composto 37)



A uma solução de 1,4-dicloro-5, 6, 7, 8-tetra-hidro-ftalazina (0,50 g, 2,46 mmols) em THF (5 mL) são adicionados 4-flúor-benzil cloreto de zinco (0,5 M em THF) (6,40 mL, 3,20 mmols) e paládio tetraquis trifenilfosfina (0,36 g, 0,31 mmol). A mistura é degaseificada e agitada a 50° C durante  
 5 toda a noite. Então a mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente, são adicionados NaHCO<sub>3</sub> sat. e água e a mistura é extraída com EtO-Ac. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia (EtOAc/Hexano: 10 % ~ 40 %) para fornecer a 1-cloro-4-(4-flúor-benzil)-5, 6, 7, 8-tetra-hidro-ftalazina (composto 10f) (0,51 g, 30 %). m/z = 277,11 [M+1]

2,3-Di-hidroftalazina-1,4 (5H, 8H)-diona (composto 38)

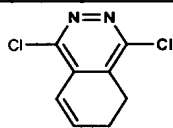


Uma suspensão de isobenzofurano-1, 3 (4H, 7H)-diona (4,2 g, 28 mmols) em 45 mL de tolueno foi aquecida sob refluxo e carregada com  
 15 hidrato de hidrazina (1,63 mL, 33,6 mmols) em gotas em um frasco de fundo arredondado equipado com um condensador. A mistura da reação foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. A mistura foi filtrada para fornecer o composto do título como um sólido branco (4,2 g, rendimento: 91 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): d = 5,63 (br, 2H), 2,81 (br, 4H)

20 MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 165,1 calc. 165,06

1, 4-Dicloro-5,6-di-hidroftalazina (composto 39)



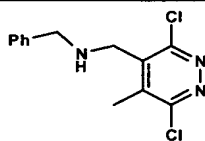
Uma suspensão de 2, 3-di-hidroftalazina-1, 4 (5H, 8H)-diona (1

g, 6,1 mmols) em dicloreto de fósforo (30 mL, 15 mmols) foi aquecida sob refluxo durante 2 horas sob um fluxo de nitrogênio constante. A mistura da reação foi despejada sobre gelo, ajustada até pH 6 por adição de hidróxido de amônio e o precipitado foi isolado por filtração. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 10 — 30 % EtOAc: heptano para fornecer um sólido branco (600 mg, rendimento: 49 %).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,73-6,67 (m, 1 H), 6,59-6,54 (m, 1H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H)

MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): med. 201,1 calc. 200,99

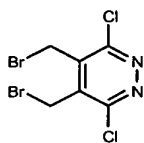
10 N-benzil-1-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il) metanamina (composto 40)



A uma solução agitada de 3, 6-dicloro-4, 5-dimetilpiridazina (500 mg, 2,82 mmols) em tetracloreto de carbono (10 mL) foi adicionada N-bromosuccinimida (503 mg, 2,82 mmols) e AIBN (2,3 mg, 0,014 mmol) em um frasco de fundo arredondado equipado com condensador. A reação foi irradiada continuamente com uma lâmpada de 300 W e deixada sob refluxo durante 5 horas. A succimida formada foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer 4-(bromometil)-3, 6-dicloro-5-metilpiridazina como um sólido marrom. A uma solução de 4-(bromometil)-3, 6-dicloro-5-metilpiridazina (400 mg, 1,56 mmol) em DMF foram adicionadas benzil amina (188  $\mu\text{L}$ , 1,72 mmol) e TEA (326  $\mu\text{L}$ , 2,34 mmols). A mistura da reação foi aquecida até 90° C durante 2 horas, diluída com DCM e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada para fornecer um óleo marrom. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 30 — 80 % de EtOAc: heptano. As frações que contêm o produto desejado foram combinadas e concentradas para fornecer o composto do título como um sólido gorduroso (430 mg, rendimento: 54 % (duas etapas)).

MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): med. 282,2 calc. 282,05

4,5 – bis (bromometil)-3, 6-dicloropiridazina (composto 41)

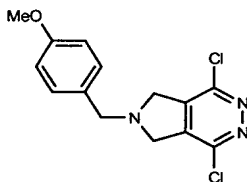


A uma solução agitada de 3,6-dicloro-4,5-dimetilpiridazina (3 g, 16,9 mmols) em 56 mL de tetracloreto de carbono foram adicionados N-bromosuccinimida (9,1 g, 50,8 mmols) e AIBN (27,8 mg, 0,17 mmol) em um frasco de fundo arredondado equipado com um condensador. A reação foi irradiada continuamente com uma lâmpada de 300 W e deixada sob refluxo durante 16 horas. A succimida formada foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o material bruto. A mistura foi purificada por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 10 - 30 % de EtOAc: heptano para fornecer um sólido amarelo-claro (3 g, rendimento: 53 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,61 (s, 4 H)

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 335,0 calc. 334,8

1,4-dicloro-6-(4-metoxibenzil)-6, 7-di-hidro-5H – pirrol [3, 4-d] piridazina (composto 42)

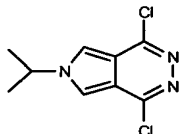


A uma suspensão de 4,5-bis(bromometil)-3,6-dicloropiridazina (800 mg, 2,39 mmols) em 40 mL de THF anidro foram adicionados carbonato de sódio (507 mg, 4,78 mmols) e iodeto de tetrabutil amônio (88,3 mg, 0,24 mmol). À mistura da reação foi adicionada 4-metilbenzilamina (0,31 mL, 2,39 mmols) em 20 mL de THF em gotas durante 2 horas. A mistura da reação foi aquecida até 70° C durante 8 horas e concentrada. O material bruto foi dissolvido em DCM e lavado com água e salmoura. A solução orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para fornecer um óleo bruto. A mistura foi purificada por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 10 — 80 % de EtOAc: heptano para fornecer um sólido esbranquiçado (300 mg, rendimento: 41 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,28-7,25 (m, 2H), 6,90 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 310,4 calc. 310,04

1, 4-dicloro-6-isopropil-6H-pirrol [3, 4-d] piridazina (composto 43)

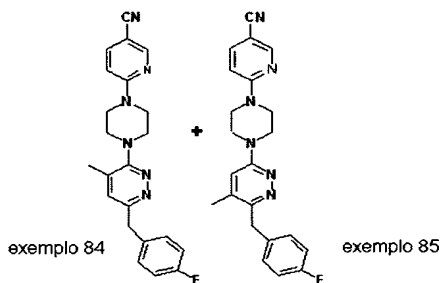


A uma suspensão de 4, 5 – bis (bromometil)-3, 6-dicloropiridazina (700 mg, 2,09 mmols) em 66 mL de THF anidro foram adicionados carbonato de sódio (443 mg, 4,18 mmols) e iodeto de tetrabutilamônio (77,2 mg, 0,21 mmol). À mistura da reação foi adicionada isopropilamina (0,18 mL, 2,09 mmols) em 10 mL de THF em gotas durante 2 horas. A mistura da reação foi aquecida até 70° C durante 3 horas. A mistura da reação foi concentrada, dissolvida em DCM e lavada com água e salmoura. A solução orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para fornecer um óleo bruto. A mistura foi purificada por cromatografia rápida em sílica-gel, eluindo com 10 — 80 % de EtOAc: heptano para fornecer um sólido esbranquiçado (280 mg, rendimento: 47 %).

MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 230,2 calc. 230,02

Síntese de Exemplos 84-93:

Exemplo 84: 4-{4-[6-(4-flúor-benzil)-4-metil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila e exemplo 85: 4-{4-[6-(4-flúor-benzil)-5-metil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila



A uma solução de uma mistura de compostos **33a** e **33b** (80 mg, 0,34 mmol) em NMP (3 mL) é adicionada 1-[5-ciano]-pirid-2-il]-piperazina (91 mg, 0,49 mmol) e TEA (0,15 mL, 1,08 mmol). A mistura é aquecida em micro-ondas a 210° C durante 60 minutos. Água é adicionada e a mistura resultante é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O

produto bruto é purificado por cromatografia sobre sílica-gel (EtOAc/Hexano: 10 % ~ 70 %) para fornecer 4-{4-[6-flúor-benzil)-4-metil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-benzotrila (exemplo 84) (35 mg, 27 %) e 4-{4-[6-(4-flúor-benzil)-5-metil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-benzotrila (exemplo 85) (11 mg, 8 %).

Exemplo 84:

H massa:  $m/z = 389,1871$  [M+1].  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,25$  (3H, s), 3,25 (4H, m), 3,80 (3H, m), 4,12 (2H, s), 7,01 (1H, d), 7,13 (2H, m), 7,32 (3H, m), 7,90 (1H, d), 8,52 (1H, s).

10 Exemplo 85:

H massa:  $m/z = 389,1877$  [M+1].  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,15$  (3H, s), 3,67 (4H, m), 3,82 (3H, m), 4,15 (2H, s), 6,98 (1H, d), 7,09 (3H, m), 7,19 (2H, m), 7,90 (1H, d), 8,52 (1H, s).

PROCOLO GERAL PARA A AMINAÇÃO DE CLORETOS COM AMINAS

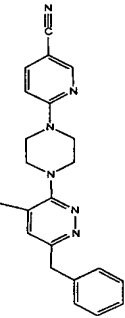
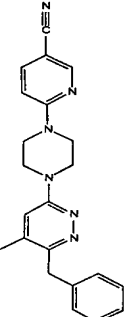
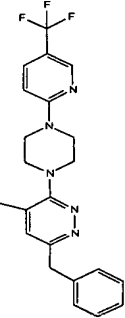
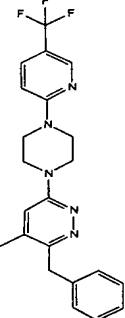
15 PARA FORNECER OS EXEMPLOS 86 A 93A

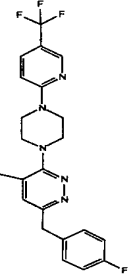
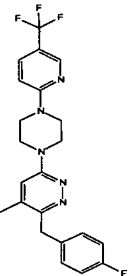
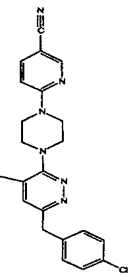
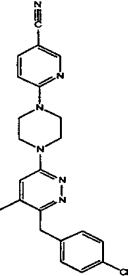
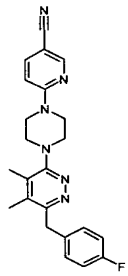
A uma solução de uma mistura de **XIa e XIb** (0,34 mmol) em NMP (3 mL) é adicionada a piperazina substituída (0,49 mmol) e TEA (0,15 mL, 1,08 mmol). A mistura é aquecida em um sintetizador de micro-ondas a 210° C durante 60 minutos. Água é adicionada e a mistura resultante é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia sobre sílica-gel (EtOAc/Hexano: 10 % ~ 70 %) para fornecer os compostos regioisoméricos **Ih e Ij**.

Exemplos 86 – 93a:

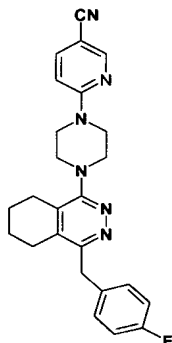
25 A tabela a seguir (Tabela 7) apresenta exemplos de compostos preparados por aminação como descrito acima:

TABELA 7

<u>Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS [m/z; M+1]</u>
86		371
87		371
88		414
89		414

<u>Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>MS [m/z; M+1]</u>
90		432
91		432
92		405
93		405
93a		402

Exemplo 93b: 4-{4-[4-(4-flúor-benzil)-5, 6, 7, 8-tetra-hidro-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila

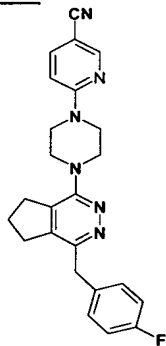


A uma solução de 1-cloro-4-(4-flúor-benzil)-5, 6, 7, 8-tetra-hidro-ftalazina (composto 10f) (100 mg, 0,15 mmol) em NMP (3 mL) são adicionadas 1-[5-ciano]-pirid-2-il]-piperazina (54 mg, 0,29 mmol) e TEA (0,15 mL, 1,08 mmol). A mistura é aquecida em forno de micro-ondas a 210° C durante 60 minutos. Água é adicionada à mistura e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia (EtOAc/Hexano: 10 % ~ 70 %) para fornecer a 4-{4-[4-(4-flúor-benzil)-5, 6, 7, 8-tetra-hidro-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila (exemplo 93b) (55 mg, 89 %).

HR massa: m/z = 429,2206 [M+1].

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □□□61 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,51 (2H, m), 2,62 (2H, m), 3,22 (4H, m), 3,81 (4H, m), 4,13 (2H, s), 7,01 (1H, d), 7,13 (2H, m), 7,22 (2H, m), 7,88 (1H, d), 8,52 (1H, s)

Exemplo 93c: 6-{4-[4-(4-Flúor-benzil)-6, 7-di-hidro-5H – ciclopenta [d] piridazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila



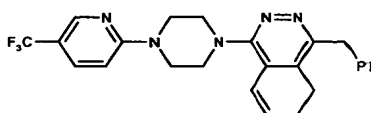
Seguindo-se os procedimentos sintéticos do Exemplo 93b, o E-

xemplo 93c foi preparado partindo da 5, 6-di-hidro-4H – ciclopenta [c] furan-1, 3-diona em vez da 4, 5, 6, 7-tetra-hidro-isobenzofuran-1, 3-diona.

HR massa:  $m/z = 415,2040 [M+1]$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 1,95$  (2H, m), 2,61 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,48 (4H, m), 3,82 (4H, m), 4,15 (2H, s), 6,61 (1H, d), 6,87 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,68 (1H, d), 8,29 (1H, s).

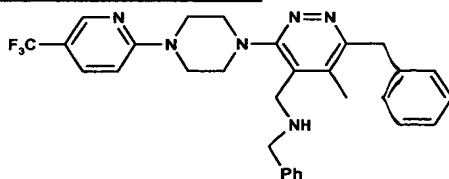
Exemplo 240: 4-Benzil-1-(4-(5-(trifluorometil) piridin-2-il) piperazin-1-il)-5, 6-di-hidroftalazina



$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,40 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1H,  $J = 2,0$  Hz, 9,1 Hz), 7,29-7,24 (m, 2 H), 7,19-7,17 (m, 3 H), 7,02 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,27-3,25 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H)

MS ( $m/z$ ,  $\text{MH}^+$ ): med. 452,2062 calc. 452,2062

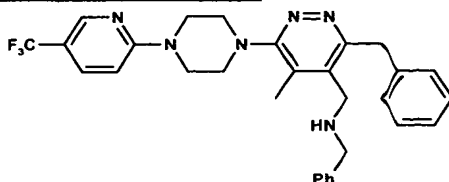
Exemplo 241: N-benzil-1-(6-benzil-5-metil-3-(4-(5-(trifluorometil) piridin-2-il) piperazin-1-il) piridazin-4-il) metanamina



$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,87$  (b, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H,  $J = 2,1$  Hz, 9,1 Hz), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 3H), 6,97 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz), 4,31 (br, 4H), 4,17 (br, 2H), 3,55-3,48 (m, 4H), 3,12-3,04 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).

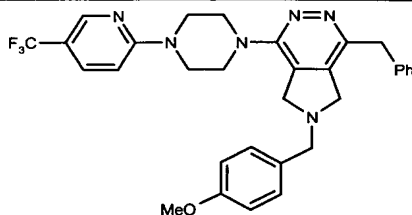
H-MS ( $m/z$ ,  $\text{MH}^+$ ): med. 533,2645 calc. 533,2641

Exemplo 242: N-benzil-1-(3-benzil-5-metil-6-(4-(5-(trifluorometil) piridin-2-il) piperazin-1-il) piridazin-4-il) metanamina



MS ( $m/z$ ,  $\text{MH}^+$ ): med. 533,7 calc. 533,26

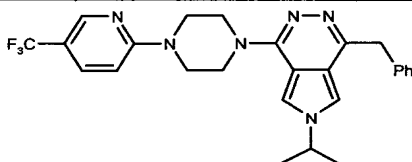
Exemplo 243: 1-benzil-6-(4-metoxibenzil)-4-(4-(5-(trifluorometil) piridin-2-il) piperazin-1-il)-6, 7-di-hidro-5H – pirrol [3, 4-d] piridazina



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,43 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H,  $J = 2,5$  Hz, 9,1 Hz), 7,63-7,52 (m, 5 H), 7,28-7,14 (m, 3H), 6,98 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 11 H), 3,51-3,49 (m, 4H)

H-MS (m/z, MH $^+$ ): med. 561,2572 calc. 561,2590

Exemplo 244: 1-benzil-6-isopropil-4-(4-(5-(trifluorometil) piridin-2-il) piperazin-1-il)-6H – pirrol [3, 4-d]piridazina

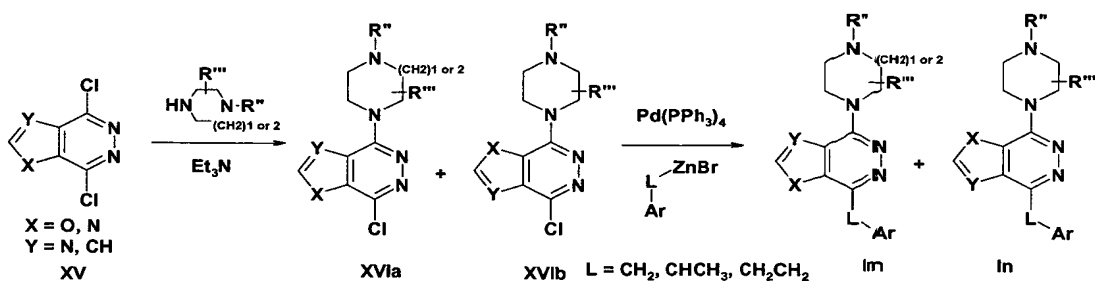


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,46 (s, 1 H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85 (dt, 1 H,  $J = 2,5$  Hz, 9,1 Hz), 7,42-7,40 (m, 1 H), 7,30 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,92 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz), 4,74 (p, 1H,  $J = 6,5$  Hz), 4,25 (s, 2H), 4,03-4,02 (m, 4H), 3,94-3,93 (m, 4H), 1,54 (d, 6H,  $J = 6,6$  Hz)

HMS (m/z, MH $^+$ ): med. 481,2320 calc. 481,2328

Furo [2, 3-d]- e imidazo [4, 5-d]-piridazinas

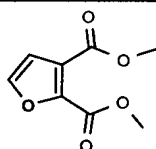
O ESQUEMA 5a apresenta um esquema sintético geral para a preparação de compostos de Fórmula Im e In. As furo [2, 3-d]- e imidazo [4, 5-d]-piridazinas XV substituídas podem ser reagidas com uma amina na presença de base para formar intermediários X e XVIb. Acoplamento cruzado com reagentes organo-zinco sob catálise com paládio fornece os compostos Im, n que podem ser separados por cromatografia em seus regioisômeros.



### ESQUEMA 5a

#### Síntese de Intermediários:

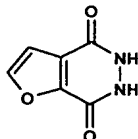
#### Éster dimetílico do ácido furano-2, 3-dicarboxílico (composto 44)



- 5 O ácido furano-2, 3 – dicarboxílico (1 g, 6,41 mmols) é dissolvido em MeOH (10 mL). A esta solução é adicionado cloreto de tionila (1,4 mL, 19,22 mmols). Deixa-se a reação sob agitação contínua à temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionar H<sub>2</sub>O (1 mL) para extinguir a reação e remover o MeOH a vácuo. Adicionar H<sub>2</sub>O adicional e extrair com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e concentradas a vácuo para fornecer o composto do título sem purificação adicional (650 mg, 55 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,02 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 1,89 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H).

#### 5, 6-Di-hidro-furo [2, 3-d] piridazina-4, 7-diona (composto 45)

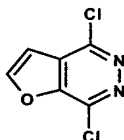


- 15 O éster dimetílico do ácido furano-2,3-dicarboxílico (1,6 g, 8,69 mmols) é adicionado ao EtOH (10 mL) e hidrato de hidrazina (1,46 mL, 55 % em água). Aquecer a reação até refluxo durante 5-6 horas. Resfriar e concentrar a vácuo para formar uma suspensão. Diluir o material com H<sub>2</sub>O adicional e filtrar o precipitado. Lavar com H<sub>2</sub>O adicional. Transferir o material do filtro para um frasco de fundo arredondado e adicionar HCl (7,2 mL, 2 N em H<sub>2</sub>O). Aquecer a mistura da reação em refluxo durante 4 horas. Resfriar
- 20

e filtrar a lavagem do precipitado com H<sub>2</sub>O, para fornecer o composto do título sem purificação adicional (930 mg, 70 %)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,77 (br. s., 1,7 H), 8,21 (d, *J* = 1,89 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H), 3,42 (br. s., 1,65 H).

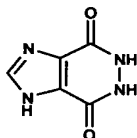
5 4,7-Dicloro – furo [2, 3-d]piridazina (composto 46)



5,6-Di-hidro-furo[2,3-d]piridazina-4,7-diona (930 mg, 6,11 mmols) é combinada com piridina (1,8 mL) e POCl<sub>3</sub> (18 mL). A mistura da reação é aquecida até refluxo durante 4 horas. Concentrar a vácuo. Despejar a solução viscosa sobre gelo. Extrair o produto com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Lavar as camadas orgânicas combinadas com salmoura e secar sobre sulfato de sódio. Concentrar a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (0-8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (577 mg, 50 %).

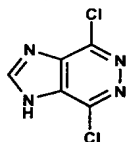
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (d, *J* = 2,15 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 2,15 Hz, 1 H).

10 5, 6-Di-hidro-1H – imidazo [4, 5-d] piridazina-4, 7-diona (composto 47)



Éster dimetílico do ácido 1H-imidazol-4, 5-dicarboxílico (592 mg, 3,21 mmols) é combinado com hidrazina (600 mg, 18,8 mmols) e MeOH (10 mL). A mistura da reação é aquecida até 115° C durante 30 minutos. Resfriar e separar por filtração o precipitado resultante. Lavar com água adicional. Combinar o precipitado com hidrazina (1,38 mL) e deixar em refluxo durante 4 horas. Despejar a mistura da reação em gelo e água e ajustar até o pH 2 com HCl (12 N). O novo precipitado é isolado por filtração para fornecer o produto título (293 mg, 60 %)

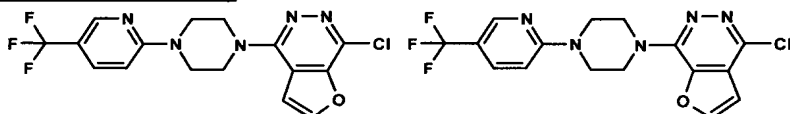
25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,41 (br. s., 1,47 H), 8,27 (s, 1 H), 3,37 (br. s., 6,2 2H).

4, 7-Dicloro-1H – imidazo [4, 5-d]piridazina (composto 48)

5, 6-Di-hidro-1H – imidazo [4, 5-d]piridazina-4, 7-diona (1 g, 6,57 mmols) é combinada com POCl<sub>3</sub> (28 mL) e dimetilamina (1 mL). A mistura da reação é aquecida até refluxo durante 16 horas. Remover excesso de POCl<sub>3</sub> a vácuo e despejar a mistura xaroposa em H<sub>2</sub>O (45 mL) com um banho de gelo mantendo uma temperatura interna menor do que 5° C. Agitar durante 1 h à temperatura ambiente e isolar o precipitado por filtração. Lavar com H<sub>2</sub>O para fornecer o composto do título (830 mg, 67 %)

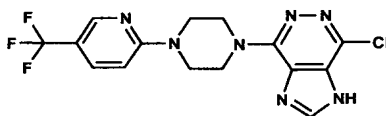
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,43 (br. s., 0,75 H), 8,87 (s, 1 H).

7-Cloro-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il] – furo [2, 3-d]piridazina & 4-Cloro-7-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il] – furo [2, 3-d] piridazina (compostos 49a e 49b)



4, 7-Dicloro – furo [2, 3-d]piridazina (250 mg, 1,32 mmol) é combinada com 1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (290 mg, 1,26 mmol), trietilamina (270 µL, 1,98 mmol) e dioxano (2 mL). A mistura da reação é aquecida até 80° C durante 70 horas. Concentrar a dioxano a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (EtOAc/Heptano) para fornecer uma mistura regioisomérica (60:40) de ambos os compostos títulos (210 mg, 41 %).

7-Cloro-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1H – imidazo [4, 5-d]piridazina (composto 50)

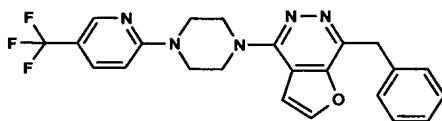


4, 7-Dicloro-1H – imidazo [4, 5-d] piridazina (250 mg, 1,32 mmol) é combinada com trietilamina (270 µL), dioxano (2 mL) e 1-(5-Trifluorometil-

piridin-2-il)-piperazina (290 mg, 1,26 mmol). A mistura da reação é aquecida até 80° C durante 70 horas. Concentrar a vácuo para remover dioxano. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto do título (176 mg, 57 %).

5 Síntese de Exemplos 245-247:

Exemplo 245: 7-Benzil-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il] – furo [2, 3-d] piridazina

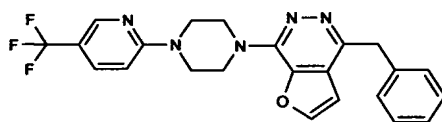


A mistura de 7-cloro-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il] – furo [2, 3-d]piridazina e 4-cloro-7-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il] – furo [2, 3-d] piridazina (210 mg, 0,547 mmol) é combinada com brometo de benzila de zinco (6,75 mL, 0,5 M em THF, 3,28 mmols) e tetraquis (trifenilfosfina) paládio<sup>0</sup> (31,5 mg, 0,027 mmol). A reação é aquecida até 80°C durante 40 horas. Adicionar H<sub>2</sub>O e extrair com EtOAc. Concentrar a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (EtO-Ac/Heptano) para fornecer uma mistura de compostos títulos. Esta mistura é separada por HPLC usando um gradiente isocrático a 30 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O com um modificador de ácido fórmico (0,1 %) para fornecer ambos os compostos títulos (16,9 mg, 7 %).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,45 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 9,06 Hz, 1 H), 7,39 - 7,33 (m, 1 H), 7,32 - 7,24 (m, 4 H), 7,19 (dd, *J* = 6,80 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J* = 9,06 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,89 - 3,81 (m, 8 H).

HR-MS (m/z, MH<sup>+</sup>): med. 440,1683 calc. 440,1698

Exemplo 246: 4-Benzil-7-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il] – furo [2, 3-d] piridazina



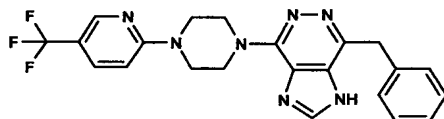
O procedimento acima e o método de separação também produziram o composto do título (17,9 mg, 7,4 %).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,45 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,85

(d,  $J = 9,06$  Hz, 1 H), 7,36 - 7,30 (m, 2 H), 7,27 (q,  $J = 7,55, 7,55$  Hz, 2 H), 7,18 (dd,  $J = 7,18, 7,18$  Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,04 (d,  $J = 9,06$  Hz, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,94 - 3,88 (m, 4 H), 3,88 - 3,81 (m, 4 H).

HR-MS (m/z,  $MH^+$ ): med. 440,1683 calc. 440,1698

5 Exemplo 247: 7-Benzil-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1H – imidazo [4, 5-d]piridazina



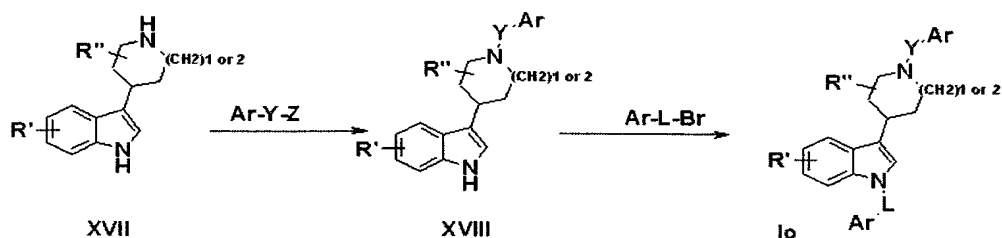
7-Cloro-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1H – imidazo [4, 5-d] piridazina (149 mg, 0,389 mmol), brometo de benzila de zinco (9,34 mL, 0,5M em THF, 4,67 mmols) e tetraquis (trifenilfosfina) paládio<sup>0</sup> (23 mg, 0,020). A mistura da reação é aquecida até 80° C durante 32 horas. Adicionar H<sub>2</sub>O e extrair o produto com EtOAc. Lavar os orgânicos combinados com salmoura e concentrar a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (60-100 % EtOAc/Heptano purgado com 10 % de MeOH/EtOAc) para fornecer o composto do título (12,1 mg, 7 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,40 - 8,35 (m, 1 H), 8,30 - 8,27 (m, 1 H), 7,74 (dd,  $J = 9,09, 2,53$  Hz, 1 H), 7,34 - 7,29 (m, 2 H), 7,28 - 7,22 (m, 2 H), 7,21 - 7,14 (m, 1 H), 6,94 (d,  $J = 9,09$  Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,21 - 4,15 (m, 4 H), 3,90 - 3,84 (m, 4 H).

HR-MS (m/z,  $MH^+$ ): med. 440,1799 calc. 440,1811

20 Indóis

O ESQUEMA 6 apresenta um esquema sintético geral para a preparação de compostos de Fórmula **10**. Os indóis **XVII** podem ser reagidos com por exemplo, reagentes de acilação, reagentes de arilação ou de alquilação para formar intermediários **XVIII**. A reação do indol – nitrogênio com reagentes de alquilação sob condições básicas fornece os exemplos **10**.



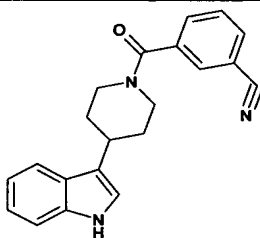
Para Y-Z = CO-OH: HBTU, HOBT, DIPEA, DMF      for L = CH<sub>2</sub>: 50% NaOH, THF, Catalisado de transferência de fase

Para Y-Z = Cl: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, Aquecer

## ESQUEMA 6

### Síntese de Intermediários:

#### 3-[4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-carbonil]-benzonitrila (composto 63)

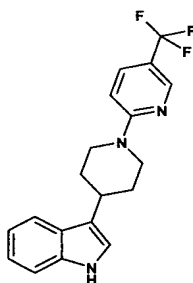


Ácido 3-ciano-benzóico (0,09 g, 0,6 mmol) é dissolvido em 3 ml de DMF, então são adicionados HBTU (0,28 g, 0,75 mmol), HOBT (0,10g, 0,75 mmol) e DIPEA (0,26 g, 2,0 mmols). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos antes da adição do 3-piperidin-4-il-1H-indol (0,09 g, 0,6 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, monitorada com LC/MS. O solvente orgânico é removido sob a pressão reduzida e o resíduo é purificado por uma coluna instantânea de sílica-gel usando heptano e acetato de etila como os eluentes.

LC/MS: Método 1, tempo de retenção = 1,21 minuto, M+1 = 330,1 (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,9-7,5 (m, 9H), 3,2 (m, 1H), 1,4-1,2 (m, 8H).

#### 4-(1H-Indol-3-il)-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2]-bipiridinila (composto 64)



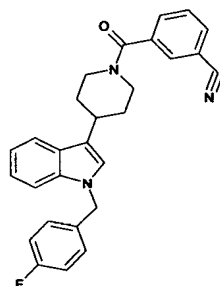
3-piperidin-4-il-1H-indol (0,5 g, 2,5 mmols) é suspenso em 10 ml de DMF e é aquecido até 60° C. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 5-trifluorometil-2-cloropiridina (0,54g, 3,0 mmols) são adicionados e a mistura da reação é agitada a 95° C durante 1 hora. O K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> é removido por filtração e o filtrado é concentrado e purificado com uma coluna instantânea de sílica-gel usando heptano e acetato de etila como os eluentes.

LC/MS: Método 8, tempo de retenção = 1,13 minuto, M+1 = 346,2 (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>F<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,35(s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,33 (t, 3H), 7,09 (q, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,60 (b, 2H), 3,20-3,00 (m, 3H), 2,18 (d, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H).

#### Síntese de Exemplos 94- 105:

#### Exemplo 94: 3-{4-[1-(4-Flúor-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidina-1-carbonil}-benzo-nitrila



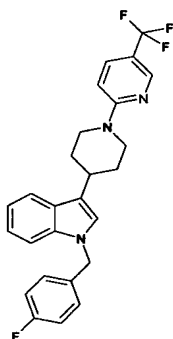
3-[4-(1H-Indol-3-il)-piperidina-1-carbonil]-benzonitrila (0,08 g, 0,24 mmol) é dissolvida em 2 ml de THF, então 2 ml de NaOH a 50 %, 0,2 ml de hidróxido de tetrabutil amônio (1,0 M em MeOH), brometo de 4-flúor-benzila (0,055 g, 0,29 mmol) são adicionados e a mistura da reação é agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. As camadas são separadas e o solvente orgânico é removido sob pressão reduzida, purificado com uma coluna instantânea de sílica-gel usando heptano e acetato de etila como os

eluentes.

LC/MS: Método 8, tempo de retenção = 1,24 minuto, M+1 = 438,2 (C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,90-7,60 (m, 5H), 7,20-6,90 (m, 8H), 5,30 (s, 2H), 3,40-3,00 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,4-1,2 (m, 4H).

Exemplo 95: 4-[1-(4-Flúor-benzil)-1H-indol-3-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2]-bipiridinila



4-(1H-Indol-3-il)-5'-trifluorometil-3, 4, 5, 6-tetra-hidro-2H-[1, 2]-bipiridinila (0,15 g, 0,44 mmol) é dissolvido em 3 ml THF, então 3 ml de NaOH a 50 %, 0,3 ml de hidróxido de tetrabutil amônio (1,0 M em MeOH) e brometo de 4-flúor-benzila (0,10 g, 0,52 mmol) são adicionados, a mistura da reação é agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. As camadas são separadas e o solvente orgânico é removido pela pressão reduzida. O resíduo é purificado por uma coluna instantânea de sílica-gel usando heptano e acetato de etila como os eluentes.

LC/MS: Método 8, tempo de retenção = 1,77 minuto, M+1 = 454,2 (C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>F<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,90-7,60 (m, 5H), 7,20-6,90 (m, 8H), 5,30(s, 2H), 3,40-3,00 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,4-1,2 (m, 4H).

20 PROTOCOLO GERAL PARA A ALQUILAÇÃO DE INDÓIS PARA FORNECER OS EXEMPLOS 96 A 105

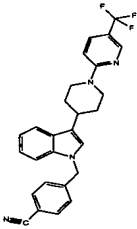
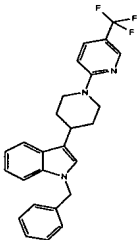
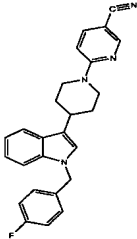
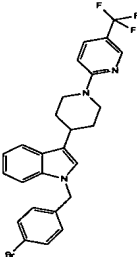
O indol **XIII** (0,44 mmol) é dissolvido em 3 ml de THF, então são adicionados 3 ml de NaOH a 50 %, 0,3 ml de hidróxido de tetrabutil amônio (1,0 M em MeOH) e brometo de benzila (0,52 mmol), a mistura da reação é agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora. As camadas são separadas e o solvente orgânico é removido pela pressão reduzida. O resíduo é

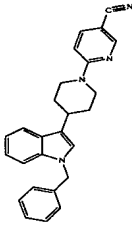
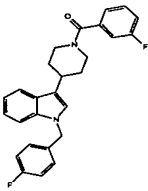
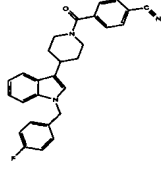
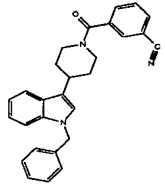
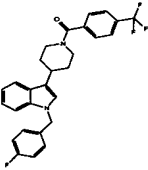
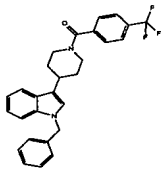
purificado por uma coluna instantânea de sílica-gel usando heptano e acetato de etila como os eluentes.

Exemplos 96 – 105:

5 A tabela a seguir (Tabela 8) apresenta exemplos de compostos preparados por alquilação como descrito acima:

TABELA 8

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
96		461
97		435
98		411
99		514/516

Exemplo	Estrutura	MS [m/z; M+1]
100		393
101		431
102		438
103		420
104		481
105		463

### ATIVIDADE BIOLÓGICA

A atividade dos compostos foi avaliada utilizando um ensaio de gene repórter (RGA) em células TMHh12. A IC50 para o antagonismo da atividade de Gli-luciferase foi testada na presença de concentrações crescentes de um agonista de molécula pequena que se liga a Smo com afinida-

de de 1 nM e ativa a via de Hh (Frank-Kamenetsky e outros 2002, Journal de Biology 1, 10,1-10,19). Os compostos antagonistas provenientes da seleção que apresentam maiores IC50s para Gli-luc quando a dose agonista é aumentada podem estar interagindo diretamente com Smo (seja por competição pelo mesmo sítio de ligação em Smo ou por meio de competição entre um estado de conformação ativo de Smo que é induzido pelo agonista e um estado inativo que é induzido pelo antagonista de teste). Em experimentos de validação, uma variedade de antagonistas de molécula pequena demonstra comportamento de "modificação da IC50".

10 A Tabela 9 lista a IC50 de antagonistas determinada na presença de concentrações diferentes (1 nM e 25 nM) de um agonista pequeno de Smoothened (Frank-Kamenetsky e outros 2002, Journal of Biology 1, 10,1-10,19).

15 Foi desenvolvido um ensaio de ligação à Smo utilizando agonista de smoothened marcado radioativamente para competição de compostos. A Tabela 9 lista a IC50 para o deslocamento de um agonista de molécula pequena de Smoothened determinada em um formato de ligação com filtro para o receptor de Smoothened de camundongo e humano.

**TABELA 9**

Ex. nº	RGA (1 nM de agonista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	RGA (25 nM de agonista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo de camundongo, IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo humana, IC <sub>50</sub> [µM]
1	< 0,1	1- 10	< 0,1	0,1 - 1
2	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
3	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	
4	0,1 - 1	1- 10	1- 10	
5	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
6	1- 10	10 - 40		
7	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
8	0,1 - 1	1- 10	< 0,1	
9	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
10	< 0,1	1- 10	< 0,1	
11	1- 10	10 - 40		

Ex. nº	RGA (1 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	RGA (25 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo de camun- dongo, IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo huma- na, IC <sub>50</sub> [µM]
12	1- 10	1- 10	10 - 40	
13	1- 10	1- 10	1- 10	
14	1- 10	1- 10		
15				
16	1- 10	1- 10	1- 10	1- 10
17	< 0,1	1- 10	0,1 - 1	
18	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
19	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
20	1- 10		1- 10	
21	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	
22	1- 10	10 - 40		
23	1- 10	10 - 40	10 - 40	
24	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	
25	< 0,1	1- 10	0,1 - 1	
26	1- 10		1- 10	
27	0,1 - 1	1- 10	1- 10	
28	1- 10	1- 10	1- 10	
29	1- 10	10 - 40	10 - 40	
30	0,1 - 1	1 - 10	1- 10	
31	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	
32	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	
33	1- 10	1- 10	0,1 - 1	
34	0,1 - 1	1- 10	1- 10	
35	1- 10	1- 10		
36	0,1 - 1	1- 10	1- 10	
37	0,1 - 1	1- 10	1- 10	
38	1- 10	1- 10	10 - 40	
39	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
40	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	
41	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	
42	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
43	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
44	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	

Ex. nº	RGA (1 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	RGA (25 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo de camun- dongo, IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo huma- na, IC <sub>50</sub> [µM]
45	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
46	1- 10	10 - 40	0,1 - 1	0,1 - 1
47	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
48	< 0,1	1- 10	< 0,1	0,1 - 1
49	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
50	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
51	0,1 - 1	1- 10	1- 10	1- 10
52	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
53	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
54	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
54a	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
54b				
54c	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	
54d	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
54e	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	
54f	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1	
54g	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	
54h	0,1 - 1	0,1 - 1		
54i	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	1- 10
54j	0,1 - 1	1- 10	1- 10	
54k	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
54l	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
54m	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
54n	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
54o	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	
54p	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
54q	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
54r	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
54s	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
54t	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
54u	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
54v	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
54w	0,1 - 1	1- 10	1- 10	10 - 40

Ex. nº	RGA (1 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	RGA (25 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo de camun- dongo, IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo huma- na, IC <sub>50</sub> [µM]
54x	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1
54y	1- 10	1- 10	1- 10	1- 10
54z	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
54aa	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
54bb	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
54cc	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
55	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
56	< 0,1	1- 10	< 0,1	0,1 - 1
57	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
58	1 - 10		1- 10	1- 10
59	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
60	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
61	0,1 - 1	1- 10	< 0,1	0,1 - 1
62	< 0,1	1- 10	< 0,1	< 0,1
63	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
64	< 0,1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
65	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
66	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
67	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
68	0,1 - 1	1- 10	1- 10	1- 10
69	< 0,1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
70	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
71	< 0,1	0,1 - 1		
72	1- 10	10 - 40		
73	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	
74	< 0,1	0,1 - 1		
75	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	
76	1- 10	10 - 40	10 - 40	
77	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	
78	1- 10	10 - 40	1- 10	
78a	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
78b	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
78c	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Ex. nº	RGA (1 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	RGA (25 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo de camun- dongo, IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo huma- na, IC <sub>50</sub> [µM]
79	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1	1 - 10
80	1 - 10	10 - 40		
81	1 - 10	10 - 40	1 - 10	10 - 40
82	1 - 10	10 - 40	1 - 10	1 - 10
83	0,1 - 1	0,1 - 1	1 - 10	1 - 10
84	< 0,1	1 - 10	0,1 - 1	0,1 - 1
85	0,1 - 1		0,1 - 1	0,1 - 1
86	0,1 - 1	1 - 10	1 - 10	1 - 10
87	0,1 - 1		0,1 - 1	0,1 - 1
88	< 0,1	1 - 10	0,1 - 1	0,1 - 1
89	0,1 - 1		< 0,1	< 0,1
90	< 0,1	1 - 10	< 0,1	< 0,1
91	< 0,1		< 0,1	< 0,1
92	0,1 - 1	1 - 10	0,1 - 1	0,1 - 1
93	0,1 - 1		< 0,1	
93a	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	
93b	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
93c	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
94	0,1 - 1	1 - 10	0,1 - 1	0,1 - 1
95	< 0,1	1 - 10	0,1 - 1	0,1 - 1
96	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
97	< 0,1	1 - 10	0,1 - 1	0,1 - 1
98	0,1 - 1	1 - 10	1 - 10	1 - 10
99	0,1 - 1	1 - 10	0,1 - 1	0,1 - 1
100	0,1 - 1	1 - 10	0,1 - 1	0,1 - 1
101	0,1 - 1	10 - 40	0,1 - 1	0,1 - 1
102	0,1 - 1		0,1 - 1	0,1 - 1
103	1 - 10	1 - 10	1 - 10	1 - 10
104	1 - 10	10 - 40	1 - 10	1 - 10
105	1 - 10	10 - 40	1 - 10	1 - 10
106	0,1 - 1	1 - 10	1 - 10	1 - 10
107	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
108	0,1 - 1	1 - 10	0,1 - 1	0,1 - 1

Ex. nº	RGA (1 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	RGA (25 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo de camun- dongo, IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo huma- na, IC <sub>50</sub> [µM]
109	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
110	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
111	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
112	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
113	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
114	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
115	1- 10	1- 10	1- 10	1- 10
116	1- 10	1- 10	1- 10	1- 10
117	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
118	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
119	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
120	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
121	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
122	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
123	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
124	< 0,1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
125	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	1- 10
126				
127				
128				
129	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	1- 10
130	0,1 - 1	1- 10	1- 10	1- 10
131	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
132	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
133	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
134	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
135	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
136	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
137	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
138	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
139	0,1 - 1	1- 10	< 0,1	< 0,1
140	1- 10	1- 10	0,1 - 1	
141	0,1 - 1	1- 10	1- 10	1- 10

Ex. nº	RGA (1 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	RGA (25 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo de camun- dongo, IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo huma- na, IC <sub>50</sub> [µM]
142	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
143	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
144	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
145	< 0,1	0,1 - 1		< 0,1
146				
147	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	< 0,1
148	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
149	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
150	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
151	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
152	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
153	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
154	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
155	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
156	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
157	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
158	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	
159	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
160	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
161	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
162	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
163	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
164	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
165	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
166	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
167	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
168				
169	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
170	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
171	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
172	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
173	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
174	< 0,1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1

Ex. nº	RGA (1 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	RGA (25 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo de camun- dongo, IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo huma- na, IC <sub>50</sub> [µM]
175	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	1- 10
176	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
177	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
178	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
179	0,1 - 1	10 - 40	0,1 - 1	0,1 - 1
180	1- 10	10 - 40	10 - 40	10 - 40
181	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
182	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
183	0,1 - 1	1- 10	< 0,1	< 0,1
184	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
185	0,1 - 1	1- 10	< 0,1	< 0,1
186	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
187	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
188	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
189	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
190	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
191	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
192	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
193	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
194	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
195	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
196	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
197				
198	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
199	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
200	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
201	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
202	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
203	0,1 - 1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
204	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	
205	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	
206	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	
207	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1

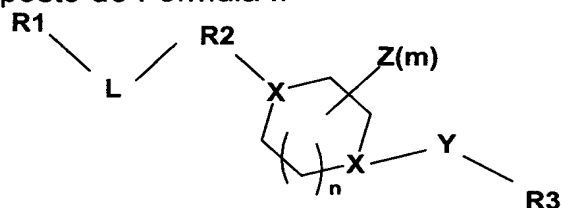
Ex. nº	RGA (1 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	RGA (25 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo de camun- dongo, IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo huma- na, IC <sub>50</sub> [µM]
208	< 0,1	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1
209	0,1 - 1	0,1 - 1	1- 10	1- 10
210	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
211	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
212	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
213	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
214	0,1 - 1	1- 10		
215	0,1 - 1	1- 10		
216	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
217	< 0,1	1- 10	1- 10	1- 10
218				
219	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
220	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
221	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
222	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
223	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
224	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
225	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
226	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
227	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
228	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
229	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1
230	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
231	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
232				
233				
234				
235				
236	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1	
237	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1	
238	< 0,1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1
239	< 0,1	0,1 - 1	< 0,1	0,1 - 1
240	0,1 - 1	0,1 - 1	< 0,1	< 0,1

Ex. nº	RGA (1 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	RGA (25 nM de ago- nista de Smo) IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo de camun- dongo, IC <sub>50</sub> [µM]	Ligação Smo huma- na, IC <sub>50</sub> [µM]
241	1- 10	10- 40	1- 10	1- 10
242	1- 10	1- 10	1- 10	1- 10
243	1- 10	1- 10	0,1 - 1	1- 10
244	1- 10	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
245	< 0,1	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1
246	< 0,1	1- 10	10- 40	1- 10
247	1- 10	1- 10	0,1 - 1	0,1 - 1

As modalidades preferidas acima são fornecidas para ilustrar o âmbito e o espírito da presente invenção. As descrições aqui fornecidas tornarão evidentes aos versados na técnica outras modalidades e outros exemplos. Estas outras modalidades e outros exemplos estão dentro da consideração da presente invenção. Portanto, a presente invenção devia estar limitada apenas pelas reivindicações anexas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I:



(I)

e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, em que

R<sub>1</sub> é fenila que pode ser não-substituído ou substituída;

5 R<sub>2</sub> é het com pelo menos um átomo do anel hétero sendo N e que pode ser não-substituído ou substituído;

L é alquila inferior, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-A, A-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub> ou CH<sub>2</sub>-A-CH<sub>2</sub> e A é O, S, NH ou N-alquila, em que o alquila inferior pode ser não-substituída ou substituída por alquila inferior ou um ou mais fluoros;

10 X é N ou CH e pelo menos um X é N;

Y é uma ligação, CH<sub>2</sub>, C(O) ou SO<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub> é arila ou het, que é substituído;

15 Z é H, alquila inferior, alcóxi inferior, oxo, C(O)OR<sub>6</sub> ou -CN; em que o alquila inferior e o alcóxi inferior podem ser não-substituídos ou substituídos por um ou mais halo, -OH, -CN, -NH<sub>2</sub> ou oxo e dois Z conectados ao mesmo átomo podem formar um anel cicloalquila e m é 0 até 3;

substituições de fenila, arila ou het de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> podem ser um ou mais de alquila, cicloalquila, alcóxi, cicloalcóxi, halo, -CN, oxo, arila, carbalcóxi, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, -C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)R<sub>6</sub>, -C(O)OR<sub>6</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>(R<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>OC(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)OR<sub>6</sub>, NHC(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>NHC(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>(R<sub>6</sub>), CH<sub>2</sub>NHC(O)OR<sub>6</sub> -OC(O)R<sub>6</sub>, NHC(O)R<sub>6</sub>, O-arila, het ou O-het, em que alquila, het, cicloalquila, cicloalcóxi, N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, arila, carbalcóxi e alcóxi podem ser não-substituídos ou substituídos por um ou mais halo, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, alquila, OR<sub>6</sub>, oxo, -N(H)<sub>0-2</sub>-R<sub>6</sub>, -CN, -C(O)N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)R<sub>6</sub>, C(O)OR<sub>6</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)R<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>(R<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>6</sub>, -OC(O)R<sub>6</sub>, arila, NHC(O)(R<sub>6</sub>), O-arila, het, O-het

ou cicloalquila;

$R_6$  é H, alquila, alquenila, arila, het ou dois  $R_6$  em um átomo pode formar cicloalquila, arila ou het; e alquila, alquenila, arila, het, cicloalquila ou het pode ser não-substituído ou substituído por um grupo OH, oxo, alcóxi,

5  $NR_6$ , Nalquila, acila, arila ou het;

het é um anel heterocíclico monocíclico de 5-7 membros que pode ser aromático ou não-aromático, contendo 1-4 átomos do anel hétero selecionados de N, O e S; ou um sistema de anéis fundidos de 8-12 membros que inclui pelo menos um anel heterocíclico de 5-7 membros que pode ser aromático ou não-aromático, contendo 1, 2 ou 3 átomos do anel hétero selecionados de N, O e S, cujo het é não-substituído ou substituído;

10

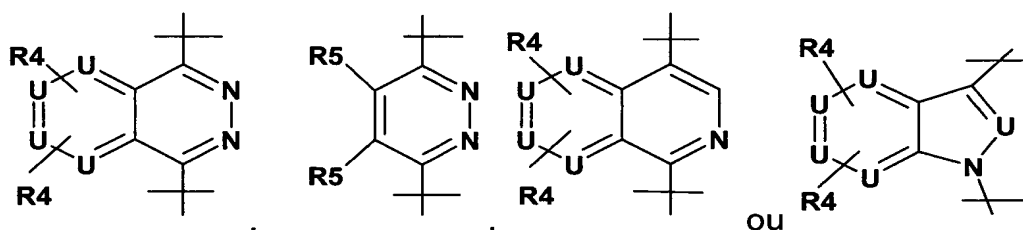
arila é um radical aromático que possui 6 até 14 átomos de carbono do anel e nenhum heteroátomo no anel, em que o dito grupo arila pode ser monocíclico ou bicíclico ou tricíclico fundido, que pode ser não-

15

$n$  é 0, 1, 2 ou 3.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

$R_2$  é selecionado de:



(em que N está ligado a L),

20 em que

U é  $C(H)_{0-1}$  ou N e não mais que dois U são N;

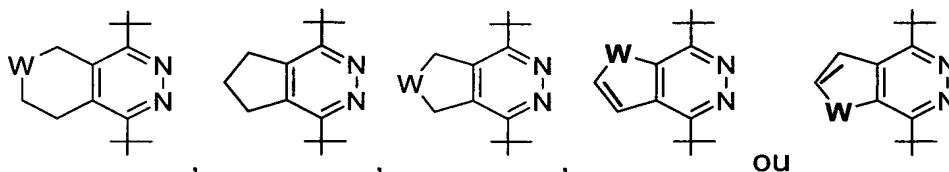
$R_4$  é independentemente H,  $-N(R_6)_2$ , -OH, halo, -CN,  $-C(O)OR_6$ ,  $-C(O)N(R_6)_2$ , alquila inferior ou alcóxi inferior, em que o alquila inferior e o alcóxi inferior podem ser não-substituídos ou substituídos por um ou mais halo, -OH, -CN,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_6\text{-alquil})$ ,  $-C(O)N(C_1-C_6\text{-alquil})_2$ ,  $-C(O)(C_1-C_6\text{-alquil})$ ,  $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-alquil})$ ,  $NH(C_1-C_6\text{-alquil})$ ,  $-N(C_1-C_6\text{-alquil})_2$ ,  $-SO_2(C_1-C_6\text{-alquil})$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_6\text{-alquil})$ ;

25

$R_5$  é H, arila, het, alquila inferior, alcóxi inferior ou cicloalquila,

que pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais halo, cicloalquila, arila, het e em que pelo menos um  $R_5$  não é H; e L é alquila inferior.

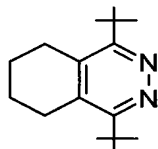
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que  $R_2$  é selecionado de:



5 em que W é O,  $NR_7$  ou  $SO_2$

e  $R_7$  é H, uma ligação, alquila inferior ou acila inferior.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que  $R_2$  é:



e  $R_3$  é het.

5. Composto de acordo com a reivindicação 2 em que:

$R_3$  é arila ou het; e quando  $R_3$  é het, pelo menos um átomo do anel hétero é N;

U é  $C(H)_{0-1}$ ;

$R_4$  é H,  $CH_3$ , halo ou  $-CN$ ;

L é  $CH_2$ ;

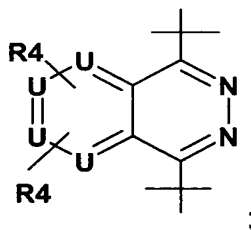
X é N;

Y é uma ligação; e

Z é H ou  $CH_3$ .

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que:

$R_2$  é



20

$R_4$  é H e U é  $C(H)_{0-1}$ ,

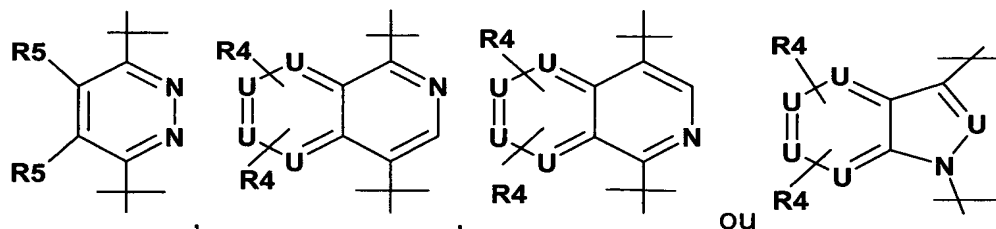
$R_3$  é fenila, piridina, pirazina, piridazina ou pirimidina

Z é H ou CH<sub>3</sub> e

n é 1.

7. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que:

R<sub>2</sub> é selecionado de:



5 em que N está ligado a L;  
e pelo menos um R<sub>5</sub> é CH<sub>3</sub>.

8. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto como definido na reivindicação 1.

10 9. Processo de tratamento de um mamífero sofrendo de uma patologia relacionada à via de Hedgehog que compreende a administração ao dito mamífero que necessita de tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto como definido na reivindicação 1.

10. Composto selecionado de:

15 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila; 1-Benzil-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-ftalazina; 6-[4-(4-Piridin-4-ilmetil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila; Éster etílico do ácido 4-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzóico; 1-(4-Fenil-piperazin-1-il)-4-piridin-4-ilmetil-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(4-terc-butil-fenil)-piperazin-1-il]-ftalazina; 1-[4-(4-terc-Butil-fenil)-piperazin-1-il]-4-piridin-4-ilmetil-ftalazina; 1-[4-(4-terc-Butil-fenil)-piperazin-1-il]-4-(3,5-dicloro-benzil)-ftalazina; 4-[4-(4-terc-Butil-fenil)-piperazin-1-il]-6-metil-1-piridin-4-ilmetil-ftalazina; 1-(2-Metil-piridin-4-ilmetil)-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-Benzil-4-(4-fenil-piperidín-1-il)-ftalazina; 1-(4-Fenil-piperidín-1-il)-4-piridin-4-ilmetil-ftalazina; 1-(2-Metil-piridin-4-ilmetil)-4-(4-fenil-piperidín-1-il)-ftalazina; 1-Piridin-4-ilmetil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-ftalazina; Ácido 4-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzóico; 1-Benzil-4-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-

20

25

ftalazina; 1-Benzil-4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-[1,4]diazepan-1-il]-nicotinonitrila; 4-(4-Piridin-4-ilmetil-ftalazin-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinila; 4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinila; 1-(2-Metil-piridin-4-ilmetil)-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-Piridin-4-ilmetil-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-Benzil-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-Benzil-4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-Piridin-4-ilmetil-4-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-Benzil-4-(3-metil-4-p-tolil-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-(3-Metil-4-p-tolil-piperazin-1-il)-4-piridin-4-ilmetil-ftalazina; 1-(2-Metil-piridin-4-ilmetil)-4-(3-metil-4-p-tolil-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-(4-naftalen-2-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-(4-Naftalen-2-il-piperazin-1-il)-4-piridin-4-ilmetil-ftalazina; 1-(2-Metil-piridin-4-ilmetil)-4-(4-naftalen-2-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-Benzil-4-(4-naftalen-1-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-(2-Metil-piridin-4-ilmetil)-4-(4-naftalen-1-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-(4-Naftalen-1-il-piperazin-1-il)-4-piridin-4-ilmetil-ftalazina; 1-Benzil-4-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-ftalazina; 1-Benzil-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-ftalazina; 2-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrila; 1-Benzil-4-(4-pirimidin-2-il-[1,4]diazepan-1-il)-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(4-metil-pirimidin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(5-propil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(5-propil-pirimidin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-ftalazina; 2-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-6-metóxi-3H-pirimidin-4-ona; 1-Benzil-4-[4-(4-metil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(5-cloro-3-flúor-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(2,5-difluoro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-ftalazina; 1-Benzil-4-[4-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ftalazina; 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinamida; Éster etílico do ácido 6-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotínico; 2-{6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-propan-2-ol; Ácido 6-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotínico; 6-[4-(4-Benzil-

ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-N-(2-hidróxi-etil)-N-metil-nicotinamida; 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-N-etil-N-(2-hidróxi-etil)-nicotinamida; 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-N-(2-hidróxi-etil)-nicotinamida; 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-N-(2-metóxi-etil)-nicotinamida; 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-N-(2-metóxi-etil)-N-metil-nicotinamida; 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-nicotinamida; {6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona; {6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-piperazin-1-il-metanona; {6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona; N-Benzil-6-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinamida; 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-N-ciclo-hexilmetil-nicotinamida; 6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-N-propil-nicotinamida; {6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-metanona; {6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-tiazolidin-3-il-metanona; {6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-(1-oxo-1lambda\*4\*-tiazolidin-3-il)-metanona; Éster metílico do ácido ({6-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridina-3-carbonil}-amino)-acético; 1-Benzil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-ftalazina; 6-{4-[4-(3-Trifluorometil-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-{4-[4-(4-Ciano-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-{4-[4-(3,4-Dimetóxi-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotino-nitrila; 6-{4-[4-(4-Cloro-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-{4-[4-(3-Cloro-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-[4-(4-Fenetil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila; 6-[4-(4-Naftalen-2-ilmetil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotino-nitrila; 6-{4-[4-(4-Trifluorometil-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-{4-[4-(4-Metóxi-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-{4-[4-(3-Ciano-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-{4-[4-(4-Bromo-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-{4-[4-(3-Bromo-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-{4-[4-(1-Fenil-etil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-{4-[4-(4-Metil-benzil)-ftalazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; N-{6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilmetil}-acetamida; C-{6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-metil-

amina; 4-[4-(4-Piridin-4-ilmetil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzilamina; 4-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzilamina; 4-[5-({6-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-3-ilmetil}-carbamoil)-pentil]-8-etil-3,8,9,10-tetra-hidro-2H-1,6,11-trioxa-8,13-diaza-4-azonia-pentaceno; N-{4-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzil}-acetamida; N-{4-[4-(4-Piridin-4-ilmetil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzil}-acetamida; Éster benzílico do ácido {4-[4-(4-benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzil}-carbâmico; Éster benzílico do ácido {4-[4-(4-piridin-4-ilmetil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzil}-carbâmico; N-{4-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzil}-propionamida; N-{4-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzil}-2-metóxi-acetamida; N-{4-[4-(4-Benzil-ftalazin-1-il)-piperazin-1-il]-benzil}-3-metil-butiramida; 6-[4-(1-Benzil-isoquinolin-4-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila; 6-[4-[1-(3-Ciano-benzil)-isoquinolin-4-il]-piperazin-1-il]-nicotinonitrila; 6-[4-[1-(3-Cloro-benzil)-isoquinolin-4-il]-piperazin-1-il]-nicotinonitrila; 6-[4-[1-(3-Trifluormetil-benzil)-isoquinolin-4-il]-piperazin-1-il]-nicotinonitrila; 6-[4-(4-Benzil-isoquinolin-1-il)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila; 4-{4-[6-(4-Flúor-benzil)-4-metil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-benzo-nitrila; 4-{4-[6-(4-Flúor-benzil)-5-metil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-benzo-nitrila; 4-{4-[6-(4-Benzil)-4-metil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 4-{4-[6-(4-Benzil)-5-metil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-Benzil-4-metil-3-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-piridazina; 6-Benzil-5-metil-3-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-piridazina; 6-(4-Flúor-benzil)-4-metil-3-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-piridazina; 6-(4-Flúor-benzil)-5-metil-3-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-piridazina; 4-{4-[6-(4-cloro-benzil)-4-metil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 4-{4-[6-(4-cloro-benzil)-5-metil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 4-{4-[6-(4-Flúor-benzil)-4,5-dimetil-piridazin-3-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 4-{4-[4-(4-flúor-benzil)-5,6,7,8-tetra-hidro-ftalzin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 6-{4-[4-(4-Flúor-benzil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila; 3-{4-[1-(4-Flúor-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidina-1-carbonil}-benzo-nitrila; 4-[1-(4-Flúor-benzil)-1H-indol-3-il]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2]-bipiridinila; 4-[3-(5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-

[1,2']bipiridinil-4-il)-indol-1-ilmetil]-benzonitrila; 4-[1-Benzil-1H-indol-3-il)-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2]-bipiridinila; 4-[1-(4-Flúor-benzil)-1H-indol-3-il]-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrila; 4-[1-(4-Bromobenzil)-1H-indol-3-il)-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2]-bipiridinila;

5 4-(1-Benzil-1H-indol-3-il)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrila; {4-[1-(4-Flúor-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-(3-flúor-fenil)-metanona; 4-{4-[1-(4-Flúor-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidina-1-carbonil}-benzonitrila; 3-{4-[1-(4-Flúor-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidina-1-carbonil}-benzonitrila; {4-[1-(4-Flúor-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-fenil)-metanona; ou

10 {4-[1-Benzil-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-fenil)-metanona.

## RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ORGÂNICOS E SEUS USOS**".

A presente invenção refere-se a compostos relacionados ao diagnóstico e ao tratamento de patologias relacionadas à via de Hedgehog, incluindo, mas não limitadas a formação de tumores, câncer, neoplasia e distúrbios hiperproliferativos não malignos; especificamente aos compostos de Fórmula I:

