



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

(11) PI 0923903-0 B1



(22) Data do Depósito: 10/12/2009

(45) Data de Concessão: 24/03/2020

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIDAZINONA, E MEDICAMENTOS.

(51) Int.Cl.: C07D 413/10; C07D 413/14; C07D 417/10; C07D 417/14; A61K 31/501; (...).

(30) Prioridade Unionista: 08/01/2009 DE 10 2009 004 061.7.

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

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

(86) Pedido PCT: PCT EP2009008839 de 10/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/078909 de 15/07/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/06/2011

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRIDAZINONA, E MEDICAMENTOS A presente invenção se refere a compostos da Fórmula (I), na qual D, R1, R2, R3, R4 são como definidos no relatório descritivo. Os compostos de acordo com a invenção são inibidores de tirosina quinases, especialmente inibidores de Met quinase e podem ser empregados, inter alia, para o tratamento de tumores.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE PIRIDAZINONA, E MEDICAMENTOS**".

Antecedente da Invenção

[0001] A invenção teve o objetivo de encontrar novos compostos que têm valiosas propriedades, em particular aqueles que podem ser usados para a preparação de medicamentos.

[0002] A presente invenção se refere a compostos e ao uso de compostos em que a inibição, regulação e/ou modulação de transdução de sinal por quinases, em particular tirosina quinases e/ou serina/treonina quinases, desempenham um papel, além disso, a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos, e ao uso dos compostos para o tratamento de doenças induzidas por quinase.

[0003] Em particular, a presente invenção se refere a compostos e ao uso de compostos, em que a inibição, regulação e/ou modulação de transdução de sinal por Met quinase desempenham um papel.

[0004] Um dos mecanismos principais pelos quais a regulação celular é efetuada, é através da transdução de sinais extracelulares do outro lado da membrana, que por sua vez modula séries de reação bioquímicas dentro da célula. A fosforilação de proteína representa um curso pelo qual são propagados sinais intracelulares de molécula para molécula, resultando finalmente em uma resposta celular. Estas cascatas de transdução de sinal são altamente reguladas e frequentemente sobrepõem-se, como é evidente a partir da existência de muitas proteínas quinases, bem como fosfatases. A fosforilação de proteínas ocorre predominantemente em resíduos de serina, treonina ou tirosina, e proteínas quinases foram, portanto, classificadas por sua especificidade de sítio de fosforilação, isto é, serina/treonina quinases e tirosina quinases. Uma vez que a fosforilação é um tal processo onipresente dentro das células, e uma vez que fenótipos celulares são largamente influenciados pela atividade destas séries de reação, acredita-se atu-

almente que vários estados de doença e/ou doenças são atribuíveis a qualquer ativação anormal ou mutações funcionais nos componentes moleculares de cascatas de quinase. Consequentemente, foi dedicada atenção considerável à caracterização destas proteínas e compostos que são capazes de modular sua atividade (para uma revisão veja: Weinstein-Oppenheimer e outro *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

[0005] O papel do receptor tirosina quinase Met na oncogênese humana e a possibilidade de inibição de ativação de Met dependente HGF (fator de crescimento de hepatócito) são descritos por S. Berthou e outro em *Oncogene*, Vol. 23, Nº 31, páginas 5387-5393 (2004). O inibidor SU11274 aqui descrito, um composto de pirrol-indolina, é potencialmente adequado para combater o câncer.

[0006] Outro inibidor de Met quinase para terapia de câncer é descrito por J.G. Christensen e outro, em *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55.

[0007] Um outro inibidor de tirosina quinase para combater o câncer é relatado por H. Hov e outro em *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). O composto PHA-665752, um derivado de indol, é direcionado contra o receptor de HGF c-Met. Também é relatado aqui que, HGF e Met perfazem uma contribuição considerável ao processo maligno de várias formas de câncer, tal como, por exemplo, mieloma múltiplo.

[0008] A síntese de pequenos compostos que especificamente inibem, regulam e/ou modulam a transdução de sinal por tirosina quinases e/ou serina/treonina quinases, em particular Met quinase, é, portanto, desejável e um objetivo da presente invenção.

[0009] Foi constatado que os compostos de acordo com a invenção e sais dos mesmos, têm, portanto, propriedades farmacológicas muito valiosas, ao mesmo tempo que sendo bem tolerados.

[00010] A presente invenção especificamente se refere aos compostos da Fórmula I que inibem, regulam e/ou modulam a transdução de sinal por Met quinase, a composições que compreendem estes compostos, e a processos para o uso dos mesmos, para o tratamento de enfermidades e doenças induzidas por Met quinases, tais como angiogênese, câncer, formação de tumor, crescimento e propagação, arteriosclerose, doenças oculares, tais como degeneração macular induzida pela idade, neovascularização coroide e retinopatia diabética, doenças inflamatórias, artrite, trombose, fibrose, glomerulonefrite, neurodegeneração, psoríase, reestenose, cura de ferimento, rejeição ao transplante, doenças metabólicas e doenças do sistema imune, da mesma forma doenças autoimunes, cirrose, diabetes e doenças dos vasos sanguíneos, da mesma forma instabilidade e permeabilidade e similares, em mamíferos.

[00011] Tumores sólidos, em particular tumores de crescimento rápido, podem ser tratados com inibidores de Met quinase. Estes tumores sólidos incluem leucemia monocítica, cérebro, urogenital, sistema linfático, estômago, carcinoma laríngeo e pulmonar, incluindo adenocarcinoma pulmonar e carcinoma pulmonar de pequenas células.

[00012] A presente invenção é direcionada a processos para a regulação, modulação ou inibição de Met quinase para a prevenção e/ou tratamento de doenças com relação à atividade de Met quinase desregulada ou perturbada. Em particular, os compostos da Fórmula I também podem ser empregados no tratamento de certas formas de câncer. Os compostos da Fórmula I, além disso, podem ser usados para fornecer efeitos aditivos ou sinérgicos em certas quimioterapias de câncer existentes, e/ou podem ser usados para restabelecer a eficácia de certas quimioterapias de câncer existentes e radioterapias.

[00013] Os compostos da Fórmula I, além disso, podem ser usados para o isolamento e investigação da atividade ou expressão de Met

quinase. Além disso, eles são particularmente adequados para o uso em métodos diagnósticos para doenças com relação à atividade de Met quinase desregulada ou perturbada.

[00014] Pode ser mostrado que, os compostos de acordo com a invenção têm uma ação antiproliferativa *in vivo* em um modelo de tumor de xenotransplante. Os compostos de acordo com a invenção são administrados a um paciente tendo uma doença hiperproliferativa, por exemplo, para inibir o crescimento de tumor, reduzir a inflamação associada com uma doença linfoproliferativa, inibir rejeição ao transplante ou dano neurológico devido à reparação de tecido, etc. Os presentes compostos são adequados para propósitos profiláticos ou terapêuticos. Quando aqui usado, o termo "tratamento" é usado para referir-se igualmente a prevenção de doenças e tratamento de condições preexistentes. A prevenção de proliferação é obtida por administração dos compostos de acordo com a invenção antes do desenvolvimento de doença evidente, por exemplo, para prevenir o crescimento de tumores, prevenir o crescimento metastático, diminuir reestenose associada com cirurgia cardiovascular, etc. Alternativamente, os compostos são usados para o tratamento de doenças progressivas estabilizando ou melhorando os sintomas clínicos do paciente.

[00015] O hospedeiro ou paciente pode pertencer a qualquer espécie mamífera, por exemplo, umas espécies de primata, particularmente humanos; roedores, incluindo camundongos, ratos e *hamsters*; coelhos; cavalos, vacas, cachorros, gatos, etc. Modelos animais são de interesse para investigações experimentais, provendo um modelo para o tratamento de doença humana.

[00016] A suscetibilidade de uma célula particular para o tratamento com os compostos de acordo com a invenção, pode ser determinada por testes *in vitro*. Tipicamente, uma cultura da célula é combinada com um composto de acordo com a invenção em várias concentrações

durante um período de tempo, que é suficiente para permitir os agentes ativos induzir a morte celular ou inibir migração, normalmente entre aproximadamente uma hora e uma semana. O teste *in vitro* pode ser realizado usando células cultivadas de uma amostra de biópsia. As células viáveis que permanecem depois do tratamento são em seguida contadas.

[00017] A dose varia, dependendo do composto específico usado, da doença específica, do estado do paciente, etc. Uma dose terapêutica é tipicamente suficiente para reduzir a população de célula indesejada no tecido alvo consideravelmente, ao mesmo tempo que a viabilidade do paciente é mantida. O tratamento geralmente continua até que uma redução considerável ocorra, por exemplo, uma redução de pelo menos cerca de 50% na carga de célula, e pode ser continuado até essencialmente mais nenhuma célula indesejada seja detectada no corpo.

[00018] Para identificação de uma série de reação de transdução de sinal e para detecção de interações entre várias séries de reação de transdução de sinal, vários cientistas desenvolveram modelos adequados ou sistemas modelo, por exemplo, modelos de cultura celular (por exemplo, Khwaja e outro, EMBO, 1997, 16, 2783-93) e modelos de animais transgênicos (por exemplo, White e outro, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para a determinação de certos estágios na cascata de transdução de sinal, a interação de compostos pode ser utilizada a fim de modular o sinal (por exemplo, Stephens e outro, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Os compostos de acordo com a invenção também podem ser usados como reagentes para testar séries de reação de transdução de sinal dependentes de quinase em animais e/ou modelos de cultura celular ou nas doenças clínicas mencionadas neste pedido.

[00019] A medição da atividade de quinase é uma técnica que é

bem conhecida pela pessoa versada na técnica. Sistemas de teste genéricos para a determinação da atividade de quinase usando substratos, por exemplo, histona (por exemplo, Alessi e outro, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) ou a proteína mielina básica, são descritos na literatura (por exemplo, Campos-González, R., e Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

[00020] Para a identificação de inibidores de quinase, vários sistemas de ensaio estão disponíveis. No ensaio de proximidade de cintilação (Sorg e outro, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) e ensaio de *flashplate*, a fosforilação radioativa de uma proteína ou peptídeo como substrato com γ ATP é medida. Na presença de um composto inibidor, um sinal radioativo diminuído, ou absolutamente nenhum, é detectável. Além disso, a transferência de energia de ressonância de fluorescência resolvida com o tempo homogênea (HTR-FRET) e tecnologias de polarização de fluorescência (FP) são adequadas como métodos de ensaio (Sills e outro, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[00021] Outros métodos de ensaio ELISA não radioativos usam fosfo-anticorpos específicos (fosfo-ABs). O fosfo-AB liga apenas o substrato fosforilado. Esta ligação pode ser detectada por quimioluminescência usando um segundo anticorpo antiovelha conjugado com peroxidase (Ross e outro., 2002, Biochem. J.).

[00022] Há muitas doenças associadas com desregulação de proliferação celular e morte celular (apoptose). As condições de interesse incluem, porém não são limitadas ao seguinte. Os compostos de acordo com a invenção são adequados para o tratamento de várias condições, onde há proliferação e/ou migração de células do músculo liso e/ou células inflamatórias na camada íntima de um vaso, resultando em fluxo sanguíneo restrito através daquele vaso, por exemplo, no caso de lesões oclusivas neoíntimas. Doenças vasculares de enxerto

oclusivas de interesse incluem aterosclerose, doença vascular coronária após o enxerto, estenose de enxerto de veia, reestenose protética perianastomática, reestenose após a angioplastia ou colocação de *stent*, e similares.

Técnica Anterior

[00023] Di-hidropiridazinonas para combater câncer são descritas em WO 03/037349 A1.

[00024] Outras piridazinas para o tratamento de doenças do sistema imune, doenças isquêmicas e inflamatórias são conhecidas por EP 1 043 317 A1 e EP 1 061 077 A1.

[00025] EP 0 738 716 A2 e EP 0 711 759 B1 descreve outras di-hidropiridazinonas e piridazinonas como fungicidas e inseticidas.

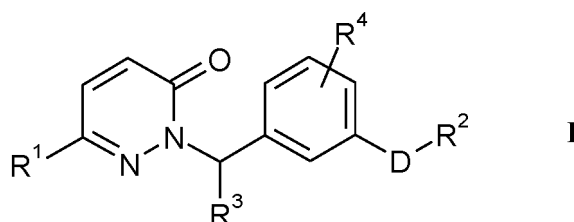
[00026] Outras piridazinonas são descritas como agentes cardiotônicos em US 4.397.854.

[00027] JP 57-95964 descreve outras piridazinonas.

[00028] Outros derivados de piridazinona são descritos como inibidores de Met quinase encontrados em WO 2008/017361 e WO 2007/065518.

Sumário da Invenção

[00029] A invenção se refere aos compostos da Fórmula I



em que

[00030] D denota um heterociclo de cinco membros insaturado ou aromático que tem 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por Hal e/ou A,

[00031] R¹ denota Ar, Het, A, OH, OA, O[C(R³)₂]_nAr, O[C(R³)₂]_nHet, N(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nAr ou NR³[C(R³)₂]_nHet,

[00032] R^2 denota um heterociclo insaturado ou aromático de cinco ou seis membros que tem 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono- ou dissustituídos por Hal, A, OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het¹, Het¹, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n Het^1$, $O[C(R^3)_2]_p N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_p N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_p N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, $OCNH[C(R^3)_2]_p N(R^3)_2$, $OCNH[C(R^3)_2]_n Het^1$, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA e/ou =O (oxigênio de carbonila),

[00033] R^3 denota H ou A',

[00034] R^4 denota H, A ou Hal,

[00035] A denota alquila não ramificada ou ramificada que tem 1-10 átomos de C,

[00036] em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br,

[00037] e/ou em que um ou dois grupos CH₂ podem ser substituídos por grupos O, NH, S, SO, SO₂ e/ou CH=CH,

ou

[00038] alquila cíclica que tem 3-7 átomos de C nos quais 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br,

[00039] A' denota alquila não ramificada ou ramificada que tem 1-6 átomos de C nos quais 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F,

[00040] Ar denota fenila, naftila ou bifenila cada um dos quais são não substituídos ou mono-, di- ou trissustituídos por Hal, A, OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het¹, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n Het^1$, $O[C(R^3)_2]_p N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_p N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het^1$,

$\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$,
 $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$ e/ou $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$,

[00041] Het denota um heterociclo mono-, bi- ou tricíclico saturado, insaturado ou aromático que tem 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por Hal, A, OH, OA, $\text{N}(\text{R}^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, Het^1 , $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, NHCOOA , $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, CO-Het^1 , CHO, COA, =S, =NH, =NA e/ou =O (oxigênio de carbonila) (oxigênio de carbonila),

[00042] Het^1 denota um heterociclo monocíclico saturado que tem 1 a 2 átomos de N e/ou O, que podem ser mono- ou dissustituídos por A, OA, OH, Hal e/ou =O (oxigênio de carbonila),

[00043] Hal denota F, Cl, Br ou I,

[00044] m denota 0, 1 ou 2,

[00045] n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,

[00046] p denota 2, 3, 4, 5 ou 6,

[00047] e sais farmaceuticamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

[00048] A invenção da mesma forma se refere às formas opticamente ativas (estereoisômeros), aos enantiômeros, aos racematos, aos diastereômeros e aos hidratos e solvatos destes compostos. O termo solvatos dos compostos são considerados quando referindo-se às aduções de moléculas solventes inertes nos compostos que formam-se devido à sua força atrativa mútua. Solvatos são, por exemplo, mono- ou di-hidratos ou alcóxidos.

[00049] Derivados farmaceuticamente utilizáveis são considerados

quando referindo-se, por exemplo, aos sais dos compostos de acordo com a invenção e da mesma forma denominados compostos de profármaco.

[00050] Derivados de profármaco são considerados quando referindo-se a compostos da Fórmula I, que foram modificados por meio de, por exemplo, grupos alquila ou acila, açúcares ou oligopeptídeos, e que são rapidamente clivados no organismo para formar os compostos eficazes de acordo com a invenção.

[00051] Estes da mesma forma incluem derivados de polímero biodegradáveis dos compostos de acordo com a invenção, como descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

[00052] A expressão "quantidade eficaz" denota a quantidade de um medicamento ou de um ingrediente ativo farmacêutico, que causa em um tecido, sistema, animal ou humano, uma resposta biológica ou médica que é buscada ou desejada, por exemplo, pelo pesquisador ou médico.

[00053] Além disso, a expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" denota uma quantidade que, comparada com um indivíduo correspondente que não recebeu esta quantidade, tem a seguinte consequência:

[00054] tratamento melhorado, cura, prevenção ou eliminação de uma doença, síndrome, condição, enfermidade, distúrbio ou efeitos colaterais ou da mesma forma a redução no avanço de uma doença, enfermidade ou distúrbio.

[00055] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" da mesma forma abrange as quantidades que são eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

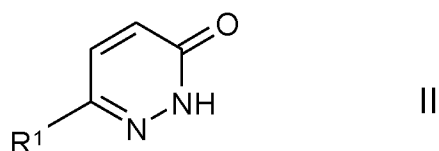
[00056] A invenção da mesma forma se refere ao uso de misturas dos compostos da Fórmula I, por exemplo, misturas de dois diastereômeros, por exemplo, na relação 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100

ou 1:1000.

[00057] Estas são particularmente preferivelmente misturas de compostos estereoisoméricos.

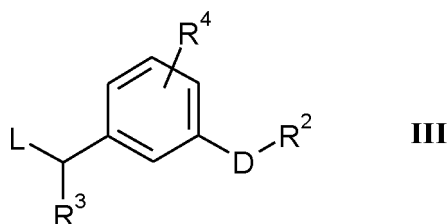
[00058] A invenção se refere a compostos da Fórmula I e sais dos mesmos, e a um processo para a preparação de compostos da Fórmula I de acordo com as reivindicações 1-12 e sais farmaceuticamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, caracterizados pelo fato de que

a) um composto da Fórmula II



[00059] em que R¹ tem o significado indicado na reivindicação 1,

[00060] é reagido com um composto da Fórmula III



[00061] em que D, R², R³ e R⁴ têm os significados indicados na reivindicação 1 e

[00062] L denota Cl, Br, I ou um grupo OH livre ou reativamente funcionalmente modificado,
ou

b) em que eles são liberados a partir de um de seus derivados funcionais por tratamento com um agente de solvolisação ou hidrogenolisação,

[00063] e/ou uma base ou ácido da Fórmula I é convertido em um de seus sais.

[00064] Acima e abaixo, os radicais D, R¹, R², R³ e R⁴ têm os significados indicados para a Fórmula I, a menos que expressamente de

outro modo declarado.

[00065] A denota alquila, é não ramificada (linear) ou ramificada, e tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de C. A preferivelmente denota metila, além disso, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla ou terc-butyla, além disso da mesma forma pentila, 1, 2 ou 3-metilbutyla, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropyla, 1-etilpropyla, hexyla, 1, 2, 3 ou 4-metilpentyla, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutyla, 1 ou 2-etilbutyla, 1-etil-1-metilpropyla, 1-etil-2-metilpropyla, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropyla, também preferivelmente, por exemplo, trifluorometyla.

[00066] A muito particularmente preferivelmente denota alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, preferivelmente metyla, etyla, propyla, isopropyla, butyla, isobutyla, sec-butyla, terc-butyla, pentyla, hexyla, trifluorometyla, pentafluoroetyla ou 1,1,1-trifluoroetyla.

[00067] Alquila cíclica (cicloalquila) preferivelmente denota ciclopropyla, ciclobutyla, ciclopentyla, cicloexyla ou cicloeptyla.

[00068] A além disso denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C em que, além disso, um ou dois grupos CH₂ podem ser substituídos por O. A portanto preferivelmente da mesma forma denota 2-hidroxietyla, 3-hidroxipropyla, 2-metoxietyla ou 3-metoxipropyla.

[00069] A' denota alquila, que é não ramificada (linear) ou ramificada, e tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C. A' preferivelmente denota metyla, além disso etyla, propyla, isopropyla, butyla, isobutyla, sec-butyla ou terc-butyla, além disso da mesma forma pentyla, 1, 2 ou 3-metilbutyla, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropyla, 1-etilpropyla, hexyla, 1, 2, 3 ou 4-metilpentyla, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutyla, 1 ou 2-etilbutyla, 1-etil-1-metilpropyla, 1-etil-2-metilpropyla, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropyla, além disso preferivelmente, por exemplo, trifluorometyla.

[00070] A' muito particularmente preferivelmente denota metyla, etyla, propyla, isopropyla, butyla, isobutyla, sec-butyla, terc-butyla, pentyla,

hexila ou trifluorometila.

[00071] R^1 preferivelmente denota Ar ou Het.

[00072] R^2 preferivelmente denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, cada um dos quais é monossustituído por A ou $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$.

[00073] R^3 preferivelmente denota H ou metila.

[00074] R^4 preferivelmente denota H.

[00075] n preferivelmente denota 0, 1 ou 2.

[00076] p preferivelmente denota 2 ou 3.

[00077] q preferivelmente denota 1, 2, 3 ou 4, muito particularmente preferivelmente 1.

[00078] Ar denota, por exemplo, fenila, o-, m- ou p-tolila, o, m ou p-etil-fenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-amino-fenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilaminocarbonil)-fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilamino)-fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-etilamino)-fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorofenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilsulfonil)fenila, o-, m- ou p-metilsulfanilfenila, o-, m- ou p-cianofenila, o-, m- ou p-carboxifenila, o-, m- ou p-metoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-aminossulfonilfenila, também preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilfenilamino, 2,3-diaminofenila,

2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-fluoro-3-clorofenila, 2-fluoro-4-bromofenila, 2,5-difluoro-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxifenila, 3-cloro-4-acetamidofenila, 3-fluoro-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila.

[00079] Ar particularmente preferivelmente denota fenila, que é mono-, di- ou trissubstituída por Hal e/ou CN.

[00080] Independente de outras substituições, Het denota, por exemplo, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, além disso preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, indazolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinnolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ou -5-ila, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila ou dibenzofuranila.

[00081] Os radicais heterocíclicos podem da mesma forma ser parcial ou completamente hidrogenados.

[00082] Independente de outras substituições, Het desse modo também pode denotar, por exemplo, 2,3-di-hidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila,

2,5-di-hidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetraidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetraidro-2- ou -3-tienila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetraidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetraidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-di-hidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetraidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexaidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexaidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-di-hidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluorometilenodióxi)fenila, 2,3-di-hidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou da mesma forma 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além disso preferivelmente 2,3-di-hidrobenzofuranila, 2,3-di-hidro-2-oxofuranila, 3,4-di-hidro-2-oxo-1*H*-quinazolinila, 2,3-di-hidrobenzoxa-zolila, 2-oxo-2,3-di-hidrobenzoxazolila, 2,3-di-hidrobenzimidazolila, 1,3-di-hidroindol, 2-oxo-1,3-di-hidroindol ou 2-oxo-2,3-di-hidrobenzimidazolila.

[00083] Het particularmente preferivelmente denota um heterociclo monocíclico saturado tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não substituído ou mono- ou dissubstituído por A.

[00084] Het muito particularmente preferivelmente denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, onde os radicais podem da mesma forma ser mono- ou dissubstituídos por A.

[00085] Het¹ preferivelmente denota piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais podem da mesma forma ser mono- ou dissubstituídos por =O e/ou A.

[00086] Het¹ muito particularmente preferivelmente denota piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais também podem ser monossubstituídos por A.

[00087] D preferivelmente denota tiazoldiila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazinadi-ila, piridinadi-ila ou pirimidinadi-ila,

[00088] onde os radicais também podem ser mono-, di- ou trissubstituídos por Hal e/ou A, muito particularmente preferivelmente tiazoldiila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazinadi-ila, piridinadi-ila ou pirimidinadi-ila.

[00089] Hal preferivelmente denota F, Cl ou Br, porém da mesma forma I, particularmente preferivelmente F ou Cl.

[00090] Ao longo da invenção, todos os radicais que ocorrem mais de uma vez, podem ser idênticos ou diferentes, isto é, serem independentes um do outro.

[00091] Os compostos da Fórmula I podem ter um ou mais centros quirais e podem ocorrer, portanto, em várias formas estereoisoméricas. A Fórmula I abrange todas estas formas.

[00092] Consequentemente, a invenção se refere, em particular, aos compostos da Fórmula I, em que pelo menos um dos referidos radicais tem um dos significados preferidos indicados acima. Alguns grupos preferidos de compostos podem ser expressos pelas seguintes subFórmulas Ia a II, que conformam-se à Fórmula I e, em que os radicais não designados mais detalhadamente têm o significado indicado para a Fórmula I, porém, em que

[00093] em Ia D denota tiazoldi-ila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazinadi-ila, piridinadi-ila ou

pirimidinadi-ila;

[00094] em Ib R^1 denota Ar ou Het;

[00095] em Ic R^2 denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila por cada um de que são monossustituídos A ou $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$;

[00096] em Id R^3 denota H ou metila;

[00097] em Ie R^4 denota H;

[00098] em If Ar denota fenila que é mono-, di- ou trissustituída por Hal e/ou CN;

[00099] em Ig A denota alquila não ramificada ou ramificada que tem 1-6 átomos de C,

[000100] em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F,

[000101] e/ou em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por O;

[000102] em Ih Het denota um heterociclo monocíclico aromático que tem 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono- ou dissustituídos por A;

[000103] em Ii Het denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, onde os radicais também podem ser mono- ou dissustituídos por A;

[000104] em Ij Het^1 denota piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais também podem ser mono- ou dissustituídos por =O e/ou A;

[000105] em Ik D denota tiazoldi-ila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazinadi-ila, piridinadi-ila ou pirimidinadi-ila,

[000106] R^1 denota Ar ou Het,

[000107] R^2 denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, cada um dos

quais é monossustituído por A ou $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$,

[000108] R^3 denota H ou metila,

[000109] R^4 denota H,

[000110] A denota alquila não ramificada ou ramificada que tem 1-6 átomos de C,

[000111] em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F,

[000112] e/ou em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por O,

[000113] Ar denota fenila, que é mono-, di- ou trissubstituída por Hal e/ou CN,

[000114] Het denota um heterociclo monocíclico aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono- ou dissustituídos por A,

[000115] Het^1 denota um heterociclo monocíclico saturado, que tem 1 a 2 átomos de N e/ou O, que podem ser mono- ou dissustituídos por A, OA, OH, Hal e/ou $=\text{O}$ (oxigênio de carbonila),

[000116] Hal denota F, Cl, Br ou I,

[000117] n denota 0, 1, 2, 3 ou 4;

[000118] em II D denota tiazoldi-ila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazinadi-ila, piridinadi-ila ou pirimidinadi-ila,

[000119] R^1 denota Ar ou Het,

[000120] R^2 denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, cada um dos quais é monossustituído por A ou $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$,

[000121] R^3 denota H ou metila,

[000122] R^4 denota H,

[000123] A denota alquila não ramificada ou ramificada, que tem 1-6 átomos de C,

- [000124] em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F,
- [000125] e/ou em que um ou dois grupos CH₂ podem ser substituídos por O,
- [000126] Ar denota fenila que é mono-, di- ou trissubstituída por Hal e/ou CN,
- [000127] Het denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, onde os radicais também podem ser mono- ou dissubstituídos por A,
- [000128] Het¹ denota piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais também podem ser mono- ou dissubstituídos por =O e/ou A,
- [000129] Hal denota F, Cl, Br ou I,
- [000130] n denota 0, 1, 2, 3 ou 4;
- [000131] e sais farmaceuticamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.
- [000132] Os compostos da Fórmula I e da mesma forma os materiais de partida para sua preparação, além disso, são preparados por métodos conhecidos de por si, como descrito na literatura (por exemplo, nos trabalhos padrão, tais como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos sob condições de reação que são conhecidas e adequadas para as referidas reações. O uso também pode ser feito aqui de variantes conhecidas de por si, que não são mencionadas aqui mais detalhadamente.
- [000133] Compostos da Fórmula I podem ser obtido preferivelmente reagindo-se um composto da Fórmula II com um composto da Fórmula III.
- [000134] Nos compostos da Fórmula III, L preferivelmente denota OH, Cl, Br, I ou um grupo OH livre ou reativamente modificado, tal co-

mo, por exemplo, um éster ativado, uma imidazolda ou alquilsulfonilóxi, que têm 1-6 átomos de C (preferivelmente metilsulfonilóxi ou trifluorometilsulfonilóxi) ou arilsulfonilóxi, que tem 6-10 átomos de C (preferivelmente fenila- ou p-tolilsulfonilóxi).

[000135] A reação geralmente é realizada na presença de um agente de ligação ácido, preferivelmente uma base orgânica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilanilina, piridina ou quinolina.

[000136] A adição de um hidróxido de metal de álcali ou alcalinoterroso, carbonato ou bicarbonato ou outro sal de um ácido fraco dos metais de álcali ou alcalinoterrosos, preferivelmente de potássio, sódio, cálcio ou cério, também podem ser favoráveis.

[000137] Dependendo das condições usadas, o tempo de reação está entre alguns minutos e 14 dias, a temperatura de reação está entre cerca de -30° e 140°, normalmente entre 0° e 100°, em particular entre cerca de 60° e cerca de 90°.

[000138] Por exemplo, solventes inertes adequados são hidrocarbonetos, tal como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos clorados, tais como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorofórmio ou diclorometano; alcoóis, tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ou terc-butanol; éteres, tal como dietil éter, di-isopropil éter, tetraidrofurano (THF) ou dioxano; éteres de glicol, tal como monometil ou monoetil éter de etileno glicol, dimetil éter de etileno glicol (diglima); cetonas, tal como acetona ou butanona; amidas, tal como acetamida, dimetilacetamida ou dimetilformamida (DMF); nitrilas, tal como acetonitrila; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido (DMSO); dissulfeto de carbono; ácidos carboxílicos, tal como ácido fórmico ou ácido acético; compostos de nitro, tal como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres, tal como acetato de etila ou misturas dos referidos solventes.

[000139] Preferência particular é dada ao etanol, tolueno, dimetoxi-

etano ou THF.

[000140] Preferência particular é dada à reação com trifenilfosfina e um azodicarboxilato se L denotar OH nos compostos da Fórmula III.

[000141] Neste caso, a reação é realizada preferivelmente em THF em temperaturas entre -15 e 5°.

[000142] Compostos da Fórmula I podem ser, além disso preferivelmente obtidos convertendo-se um radical R^1 e/ou R^2 em outro radical R^1 e/ou R^2 ,
por

- i) substituição de um halogênio ou grupo hidroxila por um radical de alquila, um radical heterocíclico ou um radical de arila,
- ii) conversão de um grupo carboxila em uma amida,
- iii) alquilação de uma amina,
- iv) eterificação de um grupo hidroxila.

[000143] A troca de um átomo de halogênio é realizada preferivelmente sob as condições de um acoplamento de Suzuki.

[000144] Além disso, grupos amino livres podem ser acilados de uma maneira convencional usando um anidrido ou cloreto ácido ou alquilados usando um haleto de alquila não substituídos ou substituídos, vantajosamente em um solvente inerte, tal como diclorometano ou THF, e/ou na presença de uma base, tal como trietilamina ou piridina, em temperaturas entre -60 e +30°.

[000145] Os compostos das Fórmulas I podem, além disso ser obtidos liberando-os de seus derivados funcionais por solvólise, em particular hidrólise ou por hidrogenólise.

[000146] Materiais de partida preferidos para a solvólise ou hidrogenólise são aqueles que contêm grupos amino e/ou hidroxila protegidos correspondentes em vez de um ou mais grupos amino e/ou hidroxila livres, preferivelmente aqueles que transportam um grupo de proteção de amino em vez de um átomo de H ligado a um átomo de N, por

exemplo, aqueles que adaptam-se à Fórmula I, porém contém um grupo NHR' (em que R' denota um grupo de proteção de amino, por exemplo, BOC ou CBZ) em vez de um grupo NH_2 .

[000147] Além disso, preferência é dada aos materiais de partida que transportam um grupo de proteção de hidroxila em vez do átomo de H de um grupo hidroxila, por exemplo, aqueles que adaptam-se à Fórmula I, porém contém um grupo $\text{R}''\text{O}$ -fenila (em que R'' denota um grupo de proteção de hidroxila) em vez de um grupo hidroxifenila.

[000148] Também é possível para uma pluralidade de grupos amino e/ou hidroxila protegidos idênticos ou diferentes estar presentes na molécula do material de partida. Se os grupos de proteção presentes são um diferente do outro, eles podem em muitos casos ser clivados seletivamente.

[000149] O termo "grupo de proteção de amino" é conhecido em termos gerais e se refere a grupos que são adequados para proteger (bloquear) um grupo amino contra reações químicas, porém são fáceis de remover depois que a reação química desejada fosse realizada em outro lugar na molécula. Típicos de tais grupos são, em particular, grupos acila, arila, aralcoximetila ou aralquila não substituídos ou substituídos. Uma vez que o grupo de proteção de amino são removidos depois da reação desejada (ou sequência de reação), seu tipo e tamanho não é, além disso, crucial; entretanto, preferência é dada àqueles tendo 1-20, em particular 1-8, átomos de C. O termo "grupo acila" deve ser entendido no mais amplo sentido com relação ao presente processo. Isto inclui grupos acila derivados de ácidos alifáticos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos carboxílicos ou ácidos sulfônicos, e, em particular, grupos alcóxicarbonila, arilóxicarbonila e especialmente aralcoxicarbonila. Exemplos de tais grupos acila são alcanoíla, tais como acetila, propionila, butirila; aralcanoíla, tal como fenilacetila; aroíla, tal como benzoíla ou tolila; ariloxialcanoíla, tais como POA; alcox-

carbonila, tais como metoxycarbonila, etoxycarbonila, 2,2,2-tricloroetoxycarbonila, BOC, 2-iodoetoxycarbonila; aralcoxicarbonila, tal como CBZ ("carbобензокси), 4-metoxibenziloxi-carbonila, FMOC; arilsulfonila, tal como Mtr, Pbf ou Pmc. Grupos de proteção de amino preferidos são BOC e Mtr, além disso CBZ, Fmoc, benzila e acetila.

[000150] O termo "grupo de proteção de hidroxila" é igualmente conhecido em termos gerais e se refere a grupos que são adequados para proteger um grupo hidroxila contra reações químicas, porém são fáceis de remover depois que a reação química desejada foi realizada em outro lugar na molécula. Típicos de tais grupos são os grupos arila, aralquila ou acila não substituídos ou substituídos supracitados, além disso, da mesma forma grupos alquila. A natureza e tamanho dos grupos protetores hidroxila não são cruciais uma vez que eles são novamente removidos após a reação química desejada ou sequência de reação; preferência é dada a grupos tendo 1-20, em particular 1-10, átomos de C. Exemplos de grupos protetores hidroxila são, *inter alia*, terc-butoxicarbonila, benzila, p-nitrobenzoíla, p-toluenossulfonila, terc-butila e acetila, onde benzila e terc-butila são particularmente preferidas. Os grupos COOH em ácido aspártico e ácido glutâmico são protegidos preferivelmente na forma de seus ésteres de terc-butila (por exemplo, Asp(OBut)).

[000151] Os compostos da Fórmula I são liberados de seus derivados funcionais - dependendo do grupo de proteção usado – por exemplo, usando ácidos fortes, vantajosamente usando TFA ou ácido perclórico, porém da mesma forma usando outros ácidos inorgânicos fortes, tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tal como ácido tricloroacético ou ácidos sulfônicos, tais como ácido benzeno ou p-toluenos-sulfônico. A presença de um solvente inerte adicional é possível, porém nem sempre necessário. Solventes inertes adequados são preferivelmente orgânicos, por exemplo,

ácidos carboxílicos, tal como ácido acético, éteres, tal como tetraidrofurano ou dioxano, amidas, tal como DMF, hidrocarbonetos halogenados, tal como diclorometano, além disso da mesma forma alcoóis, tal como metanol, etanol ou isopropanol, e água. Misturas dos solventes anteriormente mencionados são, além disso, adequadas. TFA é preferivelmente usado em excesso sem adição de um solvente adicional, ácido perclórico é preferivelmente usado na forma de uma mistura de ácido acético e ácido perclórico a 70% na relação 9:1. As temperaturas de reação para a clivagem estão vantajosamente entre cerca de 0 e cerca de 50°, preferivelmente entre 15 e 30° (temperatura ambiente).

[000152] Os grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc e Mtr podem, por exemplo, ser preferivelmente clivados usando TFA em diclorometano ou usando HCl a aproximadamente 3 a 5 N em dioxano a 15-30°, o grupo FMOC pode ser clivado usando uma solução de aproximadamente 5 a 50% de dimetilamina, dietilamina ou piperidina em DMF em 15-30°.

[000153] O grupo tritila é empregado para proteção dos aminoácidos histidina, asparagina, glutamina e cisteína. A remoção é realizada, dependendo do produto final desejado, usando TFA/tiofenol a 10% onde o grupo tritila é clivado de todos os referidos aminoácidos, no uso de TFA/anisol ou TFA/tioanisol apenas o grupo tritila de His, Asn e Gln é clivados, considerando que permanece na cadeia lateral de Cys.

[000154] O grupo Pbf (pentametilbenzofuranila) é empregado para a proteção de Arg. A remoção é realizada, por exemplo, usando TFA em diclorometano.

[000155] Grupos de proteção hidrogenoliticamente removíveis (por exemplo, CBZ ou benzila) podem ser clivados, por exemplo, por tratamento com hidrogênio na presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de metal nobre, tal como paládio, vantajosamente em um suporte, tal como carbono). Solventes adequados aqui são aqueles indicados acima, em particular, por exemplo, alcoóis, tal como metanol

ou etanol ou amidas, tal como DMF. A hidrogenólise é geralmente realizado em temperaturas entre cerca de 0 e 100° e pressões entre cerca de 0,1 e 20 MPa (1 e 200 bar), preferivelmente a 20-30° e 0,1 – 1 MPa (1-10 bar). A hidrogenólise do grupo CBZ sucede-se bem, por exemplo, em Pd/C a 5 a 10% em metanol ou usando formiato de amônio (em vez de hidrogênio) em Pd/C em metanol/DMF a 20-30°.

Sais Farmacêuticos e Outras Formas

[000156] Os referidos compostos de acordo com a invenção podem ser usados em sua forma de não sal final. Por outro lado, a presente invenção da mesma forma abrange o uso destes compostos na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, que podem ser derivados de vários ácidos orgânicos e inorgânicos e bases, por procedimentos conhecidos na técnica. Formas de sal farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I são preparadas na maioria das vezes por métodos convencionais. Se o composto da Fórmula I contém um grupo carboxila, um de seus sais adequados pode ser formado reagindo-se o composto com uma base adequada para produzir o sal de adição de base correspondente. Por exemplo, tais bases são hidróxidos de metal de álcali, incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metal alcalinoterroso, tais como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal de álcali, por exemplo, etóxido de potássio e propóxido de sódio; e várias bases orgânicas, tais como piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Os sais de alumínio dos compostos da Fórmula I estão igualmente incluídos. No caso de certos compostos da Fórmula I, sais de adição de ácido podem ser formados tratando estes compostos com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, haletos de hidrogênio, tal como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio ou iodeto de hidrogênio, outros ácidos minerais e sais correspondentes dos mesmos, tal como sulfato, nitrato ou fosfato e similares,

e alquil- e monoarilsulfonatos, tais como etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e sais correspondentes dos mesmos, tais como acetato, trifluoroacetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato e similares. Consequentemente, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I incluem o seguinte: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, di-hidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, galacterato (de ácido mícico), galacturonato, glicoeptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, monoidrogenofosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, porém isto não representa uma restrição.

[000157] Além disso, os sais de base dos compostos de acordo com a invenção incluem sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, ferro (III), ferro (II), lítio, magnésio, manganês (III), manganês (II), potássio, sódio e zinco, porém não são pretendidos para representas uma restrição. Dos sais acima mencionados, é dada preferência a amônio; os sais de metal de álcali, sódio e potássio, e os sais de metal alcalinoterroso, cálcio e magnésio. Sais dos compostos da Fórmula I, que são derivados de bases não tóxicas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem, sais de amins primárias, secundárias e terciárias, amins substituídas, da mesma forma incluindo amins substituídas de ocorrência natural, amins cíclicas, e resinas permutadora de íon básicas,

por exemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenzilaetilenodiamina (benzatina), dicicloexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glicamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glicamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), porém isto não é pretendido para representar uma restrição.

[000158] Compostos da presente invenção que contêm grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados usando agentes tais como haletos de (C₁-C₄)alquila, por exemplo, cloreto, brometo e iodeto de metila, etila, isopropila e terc-butila; sulfatos de di(C₁-C₄)alquila, por exemplo, sulfato de dimetila, dietila e diamila; haletos de (C₁₀-C₁₈)alquila, por exemplo, cloreto, brometo e iodeto de decila, dodecila, laurila, miristila e estearila; e haletos de aril(C₁-C₄)alquila, por exemplo, cloreto de benzila e brometo de fenetila. Igualmente, compostos solúveis em água e óleo de acordo com a invenção podem ser preparados usando tais sais.

[000159] Os sais farmacêuticos supracitados que são preferidos incluem acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gliconato, hemissuccinato, hipurato, cloridrato, bromidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sódio, estearato, sulfato, sulfossalicilato, tartarato, tiomalato, tosilato e trometamina, porém isto não é pretendido para representar uma restrição.

[000160] Preferência particular é dada a cloridrato, dicloridrato, bromidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato e succinato.

[000161] Os sais de adição de ácido de compostos básicos da Fórmula I são preparados pondo a forma de base livre em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado, causando a formação

do sal de uma maneira convencional. A base livre pode ser regenerada pondo a forma de sal em contato com a base e isolando a base livre de uma maneira convencional. As formas de base livre diferem em um certo aspecto, das formas de sal correspondentes dos mesmos, com respeito a certas propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares; para os propósitos da invenção, entretanto, os sais do contrário correspondem às respectivas formas de base livre dos mesmos.

[000162] Como mencionado, os sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I são formados com metais ou aminas, tais como metais de álcali e metais alcalinoterrosos ou aminas orgânicas. Metais preferidos são sódio, potássio, magnésio e cálcio. Aminas orgânicas preferidas são N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glicamina e procaína.

[000163] Os sais de adição de base de compostos ácidos de acordo com a invenção são preparados pondo a forma de ácido livre em contato com uma quantidade suficiente da base desejada, causando a formação do sal de uma maneira convencional. O ácido livre pode ser regenerado pondo a forma de sal em contato com um ácido e isolando o ácido livre de uma maneira convencional. As formas de ácido livre diferem do mesmo com respeito a certas propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares; para os propósitos da invenção, entretanto, os sais de outro modo correspondem às respectivas formas de ácido livre dos mesmos.

[000164] Se um composto de acordo com a invenção contiver mais de um grupo que é capaz de formar sais farmacêuticamente aceitáveis deste tipo, a invenção da mesma forma abrange sais múltiplos. Por exemplo, as formas de sal múltiplas típicas incluem, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, dissódio e tricloridrato, porém

isto não é pretendido para representar uma restrição.

[000165] Com respeito a isso declarado acima, pode ser visto que a expressão "sal farmaceuticamente aceitável" no presente contexto, é considerada quando referindo-se a um ingrediente ativo que compreende um composto da Fórmula I na forma de um de seus sais, em particular se esta forma de sal confere propriedades farmacocinéticas melhoradas sobre o ingrediente ativo comparado com a forma livre do ingrediente ativo ou qualquer outra forma de sal do ingrediente ativo usada mais cedo. A forma de sal farmaceuticamente aceitável do ingrediente ativo, da mesma forma pode fornecer este ingrediente ativo pela primeira vez com uma propriedade farmacocinética desejada que não teve mais cedo e ainda pode ter uma influência positiva nos farmacodinâmicos deste ingrediente ativo com respeito a sua eficácia de terapêutica no corpo.

[000166] A invenção se refere, além disso, a medicamentos que compreendem pelo menos um composto da Fórmula I e/ou sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

[000167] Podem ser administradas formulações farmacêuticas na forma de unidades de dosagem que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Por exemplo, uma tal unidade pode compreender 0,5 mg a 1 g, preferivelmente 1 mg a 700 mg, particular e preferivelmente 5 mg a 100 mg, de um composto de acordo com a invenção, dependendo da condição tratada, do método de administração e da idade, peso e condição do paciente ou formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem, que compreendem uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Formulações de unidade de dosagem preferidas são aquelas que compreen-

dem uma dose diária ou dose parcial, como indicado acima ou uma fração correspondente das mesmas de um ingrediente ativo. Além disso, formulações farmacêuticas deste tipo podem ser preparadas usando um processo que é geralmente conhecido na técnica farmacêutica.

[000168] Formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para administração por meio de qualquer método adequado desejado, por exemplo, por métodos orais (incluindo bucal ou sublingual), retais, nasais, tópicos (incluindo bucal, sublingual ou transdérmico), vaginais ou parenterais (incluindo subcutâneo, intramuscular, intravenoso ou intradérmico). Tais formulações podem ser preparadas usando todos os processos conhecidos na técnica farmacêutica por, por exemplo, combinação do ingrediente ativo com o(s) excipiente(s) ou adjuvante(s).

[000169] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser administradas como unidades separadas, tal como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou não aquosos; espumas comestíveis ou alimentos espumosos; ou emulsões líquidas de óleo-em-água ou emulsões líquidas de água-em-óleo.

[000170] Desse modo, por exemplo, no caso de administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de ingrediente ativo pode ser combinado com um excipiente inerte oral, não tóxico e farmacologicamente aceitável, tais como, por exemplo, etanol, glicerol, água e similares. Pós são preparados por fragmentação do composto até um tamanho fino adequado e misturando isto com um excipiente farmacêutico fragmentado de uma maneira similar, tal como, por exemplo, um carboidrato comestível, tal como, por exemplo, amido ou manitol. Um aromatizante, conservante, dispersante e corante pode estar igualmente presente.

[000171] Cápsulas são produzidas preparando-se uma mistura de pó como descrito acima e carregando-se as cápsulas de gelatina molda-

das com isto. Deslizantes e lubrificantes, tais como, por exemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietileno glicol em forma sólida, podem ser adicionados à mistura de pó antes da operação de enchimento. Um disintegrante ou solubilizante, tal como, por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio, podem igualmente ser adicionados para melhorar a disponibilidade do medicamento depois da cápsula ter sido tomada.

[000172] Além disso, se desejado ou necessário, aglutinantes adequadas, lubrificantes e desintegrantes bem como corantes podem igualmente ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como, por exemplo, glicose ou beta-lactose, adoçantes feitos de milho, borracha natural e sintética, tal como, por exemplo, acácia, tragacanto ou alginato de sódio, mecarboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras, e similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Os desintegrantes incluem, sem estarem restritos a estes, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares. Os comprimidos são formulados, por exemplo, preparando-se uma mistura de pó, granulando-se ou prensando-se a seco a mistura, adicionando um lubrificante e um desintegrante e prensando-se a mistura inteira para produzir os comprimidos. Uma mistura de pó é preparada misturando-se o composto fragmentado em uma maneira adequada com um diluente ou uma base, como descrito acima, e opcionalmente com um aglutinante, tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, um alginato, gelatina ou polivinil pirrolidona, um retardante de dissolução, tal como, por exemplo, parafina, um acelerador de absorção, tal como, por exemplo, um sal quaternário, e/ou um absorvente, tal como, por exemplo, bentonita, caulim ou

fosfato de dicálcio. A mistura de pó pode ser granulada umectando-a com um aglutinante, tal como, por exemplo, xarope, pasta de amido, *acacia mucilage* ou soluções de celulose ou materiais de polímero e prensando-a através de uma peneira. Como uma alternativa para granulação, a mistura de pó pode ser conduzida através de uma máquina de comprimido produzindo pedaços de forma não uniforme, que são quebrados para formar os grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados por adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco ou óleo mineral a fim de prevenir a aderência aos moldes de fundição de comprimido. A mistura lubrificada é em seguida prensada para produzir os comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser combinados com um excipiente inerte de fluxo livre e em seguida prensados diretamente para produzir os comprimidos sem realizar as etapas de granulação ou prensagem à seco. Uma camada protetora transparente ou opaca consistindo em uma camada de selagem de verniz, uma camada de açúcar ou material de polímero e uma camada de brilho de cera podem estar presentes. Os corantes podem ser adicionados a estes revestimentos para poder diferenciar-se entre as unidades de dosagem diferentes.

[000173] Líquidos orais, tais como, por exemplo, solução, xaropes e elixires, podem ser preparados na forma de unidades de dosagem de forma que uma determinada quantidade compreenda uma quantidade pré-especificada do composto. Os xaropes podem ser preparados dissolvendo-se o composto em uma solução aquosa com um sabor adequado, ao mesmo tempo que os elixires são preparados usando um veículo alcoólico não tóxico. Suspensões podem ser formuladas por dispersão do composto em um veículo não tóxico. Solubilizadores e emulsificadores, tais como, por exemplo, alcoóis isoestearílicos etoxilados e éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tais como, por exemplo, óleo de hortelã ou adoçantes naturais ou

sacarina ou outros adoçantes artificiais e similares, podem ser adicionados igualmente.

[000174] As formulações de unidade de dosagem para administração oral podem, se desejado, ser encapsuladas em microcápsulas. A formulação da mesma forma pode ser preparada de um tal modo que a liberação seja estendida ou retardada, tais como, por exemplo, por revestimento ou inclusão de material de particulado em polímeros, cera e similares.

[000175] Os compostos da Fórmula I e sais dos mesmos também podem ser administrados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como, por exemplo, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados de vários fosfolipídios, tal como, por exemplo, colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

[000176] Os compostos da Fórmula I e os sais dos mesmos podem da mesma forma ser liberados usando anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas de composto são acopladas. Os compostos podem da mesma forma ser acoplados aos polímeros solúveis como veículos de medicamento alvejados. Tais polímeros podem abranger polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxipropil metacrilamidofenol, poli-hidroxietilaspartamidofenol ou polilisina de óxido de polietileno, substituídos por radicais de palmitoíla. Os compostos podem, além disso, ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis que são adequados para alcançar a liberação controlada de um medicamento, por exemplo, ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido poli-hidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidroxipiranos, policianoacrilatos e copolímeros de bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

[000177] As formulações farmacêuticas adaptadas para administração transdérmica podem ser administradas como emplastos indepen-

dentes para contato estendido, íntimo com a epiderme do recipiente. Desse modo, por exemplo, o ingrediente ativo pode ser liberado do emplastro por iontoforese, como descrito em termos gerais em *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

[000178] Compostos farmacêuticos adaptados para administração tópica podem ser formulados como unguentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, *sprays*, aerossóis ou óleos.

[000179] Para o tratamento do olho ou outro tecido externo, por exemplo, boca e pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como unguento tópico ou creme. No caso de formulação para produzir um unguento, o ingrediente ativo pode ser empregado com uma base parafínica ou miscível em água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado para produzir um creme com uma base em creme de óleo-em-água ou uma base de água-em-óleo.

[000180] Formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica ao olho incluem colírios, nos quais o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, em particular um solvente aquoso.

[000181] Formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica na boca abrangem trociscos, pastilhas e antissépticos bucais.

[000182] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser administradas na forma de supositórios ou enemas.

[000183] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração nasal na qual a substância de veículo é um sólido compreendem um pó grosso tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 20-500 microns, que são administrados de maneira em que a inalação seja absorvida, isto é, por inalação rápida por meio das passagens nasais de um recipiente contendo o pó sustentado próximo ao nariz. Formulações adequadas para administração como *spray* nasal ou gotas para o nariz com um líquido como substância de veículo abrangem

soluções de ingrediente ativo em água ou óleo.

[000184] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração por inalação abrangem pós ou névoas finamente particulados, que podem ser geradas por vários tipos de distribuidores pressurizados com aerossóis, nebulizadores ou insufladores.

[000185] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser administradas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em *spray*.

[000186] Formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas compreendendo antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos, por meio dos quais a formulação é tornada isotônica com o sangue do recipiente a ser tratado; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem compreender meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser administradas em recipientes de dose única ou de múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos selados, e armazenados em estado seco por congelamento (liofilizado), de forma que apenas a adição do líquido de portador estéril, por exemplo, água para propósitos de injeção, imediatamente antes do uso ser necessário. Soluções e suspensões de injeção preparadas de acordo com a receita podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

[000187] Está subentendido que, além dos constituintes particularmente mencionados acima, as formulações podem da mesma forma compreender outros agentes habitual na técnica com respeito ao tipo particular de formulação; desse modo, por exemplo, formulações que são adequadas para administração oral podem compreender sabores.

[000188] Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I depende de vários fatores, incluindo, por exemplo, a idade e peso do animal, a condição precisa que requer tratamento, e sua

severidade, a natureza da formulação e o método de administração, e é finalmente determinada pelo doutor ou veterinário de tratamento. Entretanto, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção para o tratamento de crescimento neoplásico, por exemplo, carcinoma de cólon ou mama, geralmente está na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal do recipiente (mamífero) por dia e particularmente tipicamente na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por dia. Desse modo, a quantidade atual por dia para um mamífero adulto que pesa 70 kg, está normalmente entre 70 e 700 mg, onde esta quantidade pode ser administrada como uma única dose por dia ou normalmente em uma série de doses parciais (tais como, por exemplo, dois, três, quatro, cinco ou seis) por dia, de forma que a dose diária total seja a mesma. Uma quantidade eficaz de um sal ou solvato ou de um derivado fisiologicamente funcional do mesmo pode ser determinada como a fração da quantidade eficaz do composto de acordo com a invenção *por si*. Pode ser assumido que doses similares são adequadas para o tratamento de outras condições mencionadas acima.

[000189] A invenção se refere, além disso a medicamentos que compreendem pelo menos um composto de Fórmula I e/ou sais farmacologicamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e pelo menos um outro ingrediente ativo de medicamento.

[000190] A invenção da mesma forma se refere a um conjunto (*kit*) consistindo em pacotes separados de

(a) uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I e/ou sais farmacologicamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações,
e

(b) uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento.

[000191] O conjunto compreende recipientes adequados, tais como caixas, frascos individuais, bolsas ou ampolas. O conjunto pode, por exemplo, compreender ampolas separadas, cada qual contendo uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I e/ou sais farmacêuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações,

[000192] e uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento em forma dissolvida ou liofilizada.

Uso

[000193] Os presentes compostos são adequados como ingredientes ativos farmacêuticos para mamíferos, especialmente para humanos, no tratamento de doenças induzidas por tirosina quinase. Estas doenças incluem a proliferação de células de tumor, neovascularização patológica (ou angiogênese) que promove o crescimento de tumores sólidos, neovascularização ocular (retinopatia diabética, degeneração macular induzida pela idade e similares) e inflamação (psoríase, artrite reumatoide e similares).

[000194] A presente invenção abrange o uso dos compostos da Fórmula I e/ou sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de câncer. Carcinomas preferidos para o tratamento originam-se do grupo carcinoma cerebral, carcinoma do trato urogenital, carcinoma do sistema linfático, carcinoma de estômago, carcinoma laríngeo e carcinoma de pulmão. Um grupo adicional de formas preferidas de câncer é leucemia monocítica, carcinoma adenopulmonar, carcinoma pulmonar de pequenas células, câncer pancreático, glioblastomas e carcinoma de mama.

[000195] Também abrangido é o uso dos compostos de acordo com a reivindicação 1 de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento para o

tratamento ou prevenção de uma doença na qual a angiogênese está implicada.

[000196] Uma tal doença na qual a angiogênese está implicada é uma doença ocular, tais como vascularização retinal, retinopatia diabética, degeneração macular induzida pela idade e similares.

[000197] O uso de compostos da Fórmula I e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias da mesma forma incluem-se no escopo da presente invenção. Exemplos de tais doenças inflamatórias incluem artrite reumatoide, psoríase, dermatite de contato, reação por hipersensibilidade atrasada e similares.

[000198] Também abrangido é o uso dos compostos da Fórmula I e/ou sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença induzida por tirosina quinase ou uma condição induzida por tirosina quinase em um mamífero, em que para este método uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção é administrada a um mamífero doente em necessidade de tal tratamento. A quantidade terapêutica varia de acordo com a doença específica e pode ser determinada pela pessoa versada na técnica sem esforço indevido.

[000199] A presente invenção da mesma forma abrange o uso dos compostos da Fórmula I e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de vascularização retinal.

[000200] Métodos para o tratamento ou prevenção de doenças oculares, tais como retinopatia diabética e degeneração macular induzido pela idade, são da mesma maneira parte da invenção. O uso para o tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias, tais como artrite

reumatoide, psoríase, dermatite de contato e reação por hipersensibilidade atrasada, bem como o tratamento ou prevenção de patologias ósseas do grupo osteossarcoma, osteoartrite e raquitismo, da mesma maneira incluem-se no escopo da presente invenção.

[000201] A expressão "condições ou doenças induzidas por tirosina quinase" referem-se às condições patológicas que dependem da atividade de uma ou mais tirosina quinases. Tirosina quinases participam diretamente ou indiretamente nas séries de reações de transdução de sinal de uma variedade de atividades celulares, incluindo proliferação, adesão e migração e diferenciação. As doenças associadas com atividade de tirosina quinase incluem a proliferação de células de tumor, neovascularização patológica que promove o crescimento de tumores sólidos, neovascularização ocular (retinopatia diabética, degeneração macular induzida pela idade e similares) e inflamação (psoríase, artrite reumatoide e similares).

[000202] Os compostos da Fórmula I podem ser administrados a pacientes para o tratamento de câncer, em particular tumores de crescimento rápido.

[000203] A invenção desse modo se refere ao uso de compostos da Fórmula I, e sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças em que a inibição, regulação e/ou modulação da transdução de sinal de quinase desempenha um papel.

[000204] Preferência é dada aqui à Met quinase.

[000205] Preferência é dada ao uso de compostos da Fórmula I, e sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que são influenciadas por inibição de tirosina quinases pelos compostos de acordo

com a reivindicação 1.

[000206] Preferência particular é dada ao uso para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que são influenciadas por inibição de Met quinase pelos compostos de acordo com a reivindicação 1.

[000207] Preferência especial é dada ao uso para o tratamento de uma doença onde a doença é um tumor sólido.

[000208] O tumor sólido é selecionado preferivelmente a partir do grupo de tumores do pulmão, do epitélio escamoso, da bexiga, do estômago, dos rins, de cabeça e pescoço, do esôfago, da cerviz, da tireoide, do intestino, do fígado, do cérebro, da próstata, do trato urogenital, do sistema linfático, do estômago e/ou da laringe.

[000209] O tumor sólido é, além disso, preferivelmente selecionado a partir do grupo de adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de pequenas células, câncer pancreático, glioblastomas, carcinoma de cólon e carcinoma de mama.

[000210] Preferência é, além disso, dada ao uso para o tratamento de um tumor sanguíneo e do sistema imune, preferivelmente para o tratamento de um tumor selecionado a partir do grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, e/ou leucemia linfática aguda e/ou leucemia linfática crônica.

[000211] Os compostos descritos da Fórmula I podem ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos conhecidos, incluindo agentes anticâncer. Quando aqui usado, o termo "agente anticâncer" se refere a qualquer agente que é administrado a um paciente com câncer com a finalidade de tratar o câncer.

[000212] O tratamento anticâncer definido aqui pode ser aplicado como uma terapia exclusiva ou pode envolver, além do composto da invenção, cirurgia convencional ou radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode incluir uma ou mais dentre as seguintes categorias

de agentes antitumor:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/de dano ao DNA e combinações dos mesmos, quando usados na oncologia médica, tais como agentes de alquilação (por exemplo, cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda nitrogenada, melfalano, cloroambucila, bussulfano e nitrosoureas); antimetabólitos (por exemplo, antifolatos tais como fluoropirimidinas como 5-fluorouracila e tegafur, raltrexede, metotrexato, citosina arabinosídeo, hidroxiureia e gencitabina); antibióticos antitumour (por exemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo, vinca alcaloides, como vincristina, vimblastina, vindesina e vinorelbina, e taxoides, como taxol e taxotero); inibidores de topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas, como etoposídeo e teniposídeo, ansacrina, topotecana, irinotecana e camptotecina) e agentes de diferenciação celular (por exemplo, ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico e fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, tais como antioestrogênios (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), sub-reguladores do receptor de estrogênio (por exemplo, fulvestrante), antiandrogênios (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserrelina, leuprorelina e busserrelina), progestero-nas (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores de 5 α -redutase, tal como finasterida;

(iii) agentes que inibem a invasão de célula cancerígena (por exemplo, inibidores de metaloproteinase, como marimastate e inibidores da função do receptor de ativador de plasminogênio de uroquinase);

(iv) inibidores da função do fator de crescimento, por exemplo, tais inibidores incluem anticorpos do fator de crescimento, anticorpos do receptor de fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbB2 trastuzumabe [Herceptin®] e o anticorpo anti-erbB1 cetuximabe [C225]), inibidores de farnesil transferase, inibidores de tirosina quinase e inibidores de serina/treonina quinase, por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, inibidores tirosina quinase da família de EGFR, tais como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi) quinazolin-4-amina (gefitinibe, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina (erlotinibe, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento derivado de plaqueta e por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento de hepatócito;

(v) agentes antiangiogênicos, tais como aqueles que inibem os efeitos do fator de crescimento endotelial vascular, (por exemplo, o anticorpo do fator de crescimento de célula endotelial antivascular bevacizumabe [Avastin®], compostos tais como aqueles descritos nos pedidos de patente internacionais publicados WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354) e compostos que funcionam através de outros mecanismos (por exemplo, linomida, inibidores da função de $\alpha v\beta 3$ integrina e angiostatina);

(vi) agentes de dano ao vaso, tais como combretastatin A4 e libras de compostos descreveram em pedidos de patente internacionais WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) terapias antissentido, por exemplo, aquelas que estão direcionadas aos alvos listados acima, tal como ISIS 2503, um antissentido anti-Ras;

(viii) métodos de terapia gênica, incluindo, por exemplo,

métodos para substituições de genes anormais, tais como métodos de p53 anormal ou BRCA1 ou BRCA2 anormal, GDEPT (terapia de pro-fármaco de enzima direcionada ao gene), tais como aqueles usando citosina deaminase, timidina quinase ou uma enzima nitrorredutase bacteriana, e métodos para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia, tais como terapia gênica de resistência a múltiplos fármacos; e

(ix) métodos imunoterapêuticos, incluindo, por exemplo, métodos *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade das células de tumor do paciente, tal como transfecção com citocinas, tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos, métodos para diminuir a anergia de célula T, métodos usando células imunes transfectadas, tais como células dendríticas transfectadas por citocina, métodos usando linhagens celulares de tumor transfectadas por citocina, e métodos usando anticorpos anti-idiotípicos.

[000213] Os medicamentos de Tabela 1 abaixo são preferivelmente, porém não exclusivamente, combinados com os compostos da Fórmula I.

Tabela 1		
Agentes de alquilação	Ciclofosfamida	Lomustina
	Bussulfan	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalane	Estramustina fosfato
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Streptozocina
	Clorambucil	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de Platina	Cisplatina	Carboplatina
	Oxaliplatina	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatina	Lobaplatina (Aeterna)

	Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ornoplato Iproplato	Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabólitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracil Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexeda Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inibidores de topoisomerase	Amsacrina Epirrubicina Etoposídeo Teniposídeo ou Mitoxantrona Irinotecana (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Rebeccamicina análogo (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecan mesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumor	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamycin) Deoxirrubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomycin) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona	Amonafide Azonafide Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de Bleomicina (Blenoxan) Ácido de Bleomicina Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C

	Plicamicinpa Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantron (Novantron)	MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes anti- tóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Iso-homo-halicondrina-B (Phar- maMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inibidores de aromatase	Aminoglutetimida Letrozole Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inibidores de timidilato sinte- se	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor® (BioKeys)
Antagonistas	Trabectedin (PharmaMar)	Mafosfamida (Baxter International)

de DNA	Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions) Timentacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzilguanina (Paligent)
Inibidores de farnesiltransferase	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnibe (Johnson & Johnson) Perililálcool (DOR BioPharma)
Inibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Tricloridrato (Eli Lilly) Dicitrato de Biricodar (Vertex)
Inibidores de histona acetiltransferase	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipeptídeo (Fujisawa)
Inibidores de metaloproteíase/Inibidores de ribonucleosídeo redutase	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de Gallium (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas do receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonista dos receptores do ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Imunomoduladores	Interferon Oncofago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacina de Adenocarcinoma (Biomi-	Terapia de Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen)

	ra) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacina de Synchrovax (CTL Immu- no) Vacina de Melanoma (CTL Immuno) Vacina de p21-RAS (GemVax)	Vacina de Câncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hor- monais e anti- hormonais	Estrógenos Estrógenos Conjugados Etinilestra- diol Clorotrianisen Idenestrol Caproato de Hidroxiprogesterona- Medroxiprogesterona Testosterona Testosteronpropionato Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Cetorelix Bicalutamida Flutamida Octreotídeo Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Agentes fotodi- nâmicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharma- cyclics)	Pd- Bacteriofeoforbid (Yeda) Lutetium-Texafirin (Pharmacyclics) Hipericin
Inibidores de tirosina quinase	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone)

	ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Vários agentes	SR-27897 (inibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inibidor de CDK, Aventis) CV-247 (Inibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell® (Estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) G17DT immunogen (Inibidor de gastrina, Apton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Inibidor de heparanase, Progen) Tesmilifen (Antagonista de Histamina, YM BioSciences) Histamina (Agonista do receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurin (Inibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (Antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inibidor de mTOR quinase, Wyeth)	BCX-1777 (Inibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnase (Estimulantes de Ribonuclease, Alfacell) Galarrubicina (inibidor da síntese de RNA, Dong-A) Tirapazamina (agente de redução, SRI International) N-Acetilcisteína (Agente de redução, Zambon) R-Flurbiprofen (inibidor de NF-GCS-100, capab, Encore) 3CPA (inibidor de NF-capab, Acti-ve Biotech) Seocalcitol (agonista do receptor da Vitamina-D, Leo) 131-I-TM-601 (DNA antagonista, TransMolecular) Eflornitina (inibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (Inibidor de Osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (Estimulantes de p53, Eisai) Aplidin (PPT inibidor, PharmaMar) Rituximab (Anticorpo CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticorpo de CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (Realçador de hematopoese, Pharmagenesis)

	Exisulind (Inibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (Inibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (Inibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (Inibidor do ativador de plasminogênio, Willex) PBI-1402 (Estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (Inibidor de proteassoma, Millennium) SRL-172 (Estimulantes de célula T, SR Pharma) TLK-286 (Inibidor de glutathione-S-transferase, Telik) PT-100 (Agonista do fator de crescimento, Point Therapeutics) Midostaurina (Inibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (Estimulantes de PKC, GPC Biotech) CDA-II (Promotor de apoptose, Everlife) SDX-101 (Promotor de apoptose, Salmedix) Ceflatonina (Promotor de apoptose, ChemGenex)	Immunol® (Irrigação oral de Triclosan, Endo) Triacetiluridina (Profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (Agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107® (Immunotoxine, KS Biomedix) PCK-3145 (Promotor de apoptose, Procyon) Doranidazol (Promotor de apoptose, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (Differentiator, NIH) MX6 (Promotor de apoptose, MAXIA) Apomina (Promotor de apoptose, ILEX Oncology) Urocidina (Promotor de apoptose, Bioniche) Ro-31-7453 (Promotor de apoptose, La Roche) Brostalicina (Promotor de apoptose, Pharmacia)
Agentes de alquilação	Ciclofosfamida Bussulfan Ifosfamida Melphalan Hexametilmelamina Tiiofepa Clorambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustin Procarbazine Altretamin Fosfato de Estramustina Mecloretamina Streptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de	Cisplatina	Carboplatina

Platina	Oxaliplatin Spiroplatin Carboxifalatoptatinum Tetraplatina Ormiplatina Iproplatina	ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatina (Aetema) Satraplatina (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabólitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina5-Fluoruracil Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-FluordesoxicitidinaMetotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexede Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inibidores de topoisomerase	Amsacrina Epirubicina Etoposídeo Teniposídeo or Mitoxantrona Irinotecana (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo da Rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecan mesylate (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumor	Dactinomicina (Actinomycin D) Doxorrubicina (Adriamycin) Deoxirubicina Valrubicin Daunorrubicina (Daunomycin) Epirubicina	Amonafídeo Azonafídeo Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de Bleomicina (Blenoxan)

	Terarrubicina Idarrubicina Rubidazon Plicamycinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantron (Novantron)	Ácido de Bleomicina Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes anti-túncos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vincristina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Iso-homo-halicondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) ProfármacoCA-4- (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inibidores de aromatase	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestana	Exemestana Atamestana (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inibidores de timidilato sintase	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor®(BioKeys)

se		
Antagonistas de DNA	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzilguanina (Paligent)
Inibidores de farnesil transferase	Arglabina (NuOncology Labs) lonafamib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnibe (Johnson & Johnson) Perililálcool (DOR BioPharma)
Inibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar- Tricloridrato (Eli Lilly) Dicitrato de Biricodar (Vertex)
Inibidores de histonaacetil-transferase	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipeptídeo (Fujisawa)
Inibidores de metaloproteí-nase Inibidores de ribonucleosídeo redutase	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de Gallium (Titan) Triapine (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabine (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/ antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas do receptor de endotelina-A	Atrasentana (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonista dos receptores do ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)

Imunomoduladores	Interferon	Terapia de Dexosome (Anosys)
	Oncofago (Antigenics)	Pentrix (Australian Cancer Technology)
	GMK (Progenics)	JSF-154 (Tragen)
	Vacina de Adenocarcinoma (Biomira)	Vacina de Câncer (Intercell)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	Norelin (Biostar)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	BLP-25 (Biomira)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	MGV (Progenics)
	Vacina de Synchronovax (CTL Immuno)	13-Aletina (Dovetail)
	Vacina de Melanoma (CTL Immuno)	CLL-Tera (Vasogen)
	Vacina de p21-RAS (GemVax)	
Agentes hormonais e anti-hormonais	Estrógenos	Prednisona
	Estrógenos Conjugados	Metilprednisolona
	Etinilestradiol	Prednisolona
	Clorotrianisen	Aminoglutetimida
	Idenestrol	Leuprolide
	Caproato de Hidroxiprogesterona	Goserelin
	Medroxiprogesterona	Leuporelin
	Testosterona	Cetrorelix
	Testosteronpropionato	Bicalutamida
	Fluoximesterona	Flutamida
	Metiltestosterona	Octreotideo
	Dietilstilbestrol	Nilutamida
	Megestrol	Mitotano
	Tamoxifen	P-04 (Novogen)
	Toremofin	2-Metoxiestradiol (EntreMed)
	Dexametasone	Arzoxifen (Eli Lilly)
Agentes fotodinâmicos	Talaporfin (Light Sciences)	Pd- Bacteriofeoforbid (Yeda)
	Teralux (Theratechnologies)	Lutetium- Texafirin (Pharmacy-clics)
	Motexafin-Gadolinium (Pharmacy-clics)	Hipericina
Inibidores de tirosina quinase	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cephalon)
	ZD1839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)
	Canertjnib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)
	Squalamina (Genaera)	Fenoxodiol O

	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PKI166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-569 (Wyeth)	
Vários agentes	SR-27897 (inibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (Inibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnase (Estimulantes de Ribonuclease, Alfacell)
	Alvocidib (inibidor de CDK, Aventis)	Galarrubicina (inibidor da síntese de RNA, Dong-A)
	CV-247 (Inibidor de COX-2-, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente de redução, SRI International)
	P54 (inibidor de COX-2, Phytopharm)	N-Acetylcystein (Agente de redução, Zambon)
	CapCell® (Estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofeno (inibidor de NF-capaB, Encore)
	GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inibidor de NF-capaB, Active Biotech)
	G17DT imunogen (Inibidor de gastrina, Aphton)	Seocalcitol (agonista do receptor da Vitamina-D, Leo)
	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (DNA antagonista, TransMolecular)
	PI-88 (Inibidor de heparanase, Progen)	Eflornitna (inibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Tesmilifeno (Antagonista de Histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (Inibidor de Osteoclastos, Yamanouchi)
	Histamina (Agonista do receptor de histamina-H2, Maxim)	Indisulam (Estimulantes de p53, Eisai)
	Tiazofurina (Inibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidina (PPT inibidor, Pharma-Merck KGaA)
	Cilengitide (Antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (Anticorpo CD20, Genentech)
	SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticorpo de
	CCI-779 (inibidor de mTOR quinase,	

Wyeth)	CD33, Wyeth Ayerst)
Exisulind (Inibidor de PDE-V, Cell PG2 (Realçador de hematopoe- Pathways)	se, Pharmagenesis)
CP-461 (Inibidor de PDE-V, Cell Immunol® (Irrigação oral de Tri- Pathways)	closan, Endo)
AG-2037 (Inibidor de GART, Pfizer)	Triacetyluridina (Profármaco de WX-UK1 (Inibidor do ativador de uridina, Wellstat)
plasminogênio, Willex)	SN-4071 (Agente de sarcoma, PBI-1402 (Estimulantes de PMN, Signature BioScience)
ProMetic LifeSciences)	TransMID-107® (Immunotoxine, Bortezomib (Inibidor de proteassoma, KS Biomedix)
Millennium)	PCK-3145 (Promotor de apopto- SRL-172 (Estimulantes de célula T, se, Procyon)
SR Pharma)	Doranidazol (Promotor de apop- TLK-286 (Inibidor de glutathione-S- tose, Pola)
transferase, Telik)	CHS-828 (cytotoxic agent, Leo)
PT-100 (Agonista do fator de cresci- mento, Point Therapeutics)	Ácido trans-retinoico (Differentia- tor, NIH)
Midostaurin (Inibidor de PKC, Novar- tis)	MX6 (Promotor de apoptose, MAXIA)
Briostat-1 (Estimulantes de PKC, Apomina (Promotor de apoptose, GPC Biotech)	ILEX Oncology)
CDA-II (Promotor de apoptose, Everli- fe)	Urocidina (Promotor de apopto- se, Bioniche)
SDX-101 (Promotor de apoptose, Ro-31-7453 (Promotor de apop- Salmedix)	tose, La Roche)
Ceflatonin (Promotor de apoptose, Brostalicina (Promotor de apop- ChemGenex)	tose, Pharmacia)

[000214] Um tratamento combinado deste tipo pode ser obtido com a ajuda de distribuição simultânea, consecutiva ou separada dos componentes individuais do tratamento. Produtos de combinação deste tipo empregam os compostos de acordo com a invenção.

Ensaio

[000215] Os compostos da Fórmula I descritos nos exemplos foram testados pelos ensaios descritos abaixo e se constatou apresentarem atividade inibidora de quinase. Outros ensaios são conhecidos da literatura e podem ser facilmente realizados pela pessoa versada na téc-

nica. (vide, por exemplo, Dhanabal e outro, *Cancer Res.* 59:189-197; Xin e outro, *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu e outros, *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk e outro, *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbro-ne e outro, *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia e outros, *In Vitro* 18:538- 549).

Medida da Atividade de Met quinase

[000216] De acordo com os dados do fabricante (Met, active, Upstate, catalogue Nº 14-526), Met quinase é expressa com a finalidade de produção de proteína em células de inseto (Sf21; *S. frugiperda*) e purificação cromatográfica de afinidade subsequente como proteína humana recombinante "rotulada por 6His de N-terminal" em um vetor de expressão de baculovírus.

[000217] A atividade de quinase pode ser medida usando vários sistemas de medida disponíveis. No método de proximidade de cintilação (Sorg e outro, *J. de Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19), o método de *flashplate* ou o teste de ligação de filtro, a fosforilação radioativa de uma proteína ou peptídeo como substrato é medida usando ATP radioativamente rotulado (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP). No caso da presença de um composto inibidor, um sinal radioativo reduzido ou absolutamente nenhum, pode ser detectado. Além disso, tecnologias de transferência de energia de ressonância de fluorescência resolvida com o tempo homogênea (HTR-FRET) e polarização de fluorescência (FP) podem ser usadas como métodos de ensaio (Sills e outro, *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214).

[000218] Outros métodos de ensaio ELISA não radioativos usam fosfo anticorpos específicos (fosfo-ABs). O fosfo anticorpo apenas liga o substrato fosforilado. Esta ligação pode ser detectada por quimioluminescência usando um segundo anticorpo conjugado por peroxidase (Ross e outro, 2002, *Biochem. J.*).

Método de *Flashplate* (Met quinase)

[000219] As placas teste usadas são placas de microtítulo Flashplate® de 96 poços de Perkin Elmer (Cat. No. SMP200). Os componentes da reação de quinase descritos abaixo são pipetados na placa de ensaio. A Met quinase e o substrato poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1), são incubados durante 3 horas em temperatura ambiente com ³³P-ATP radioativamente rotulado na presença e ausência das substâncias teste em um volume total de 100 µl. A reação é terminada usando 150 µl de uma solução de EDTA a 60 mM. Depois da incubação durante mais 30 min. em temperatura ambiente, os sobrenadantes são filtrados com sucção, e os poços são lavados três vezes com 200 µl de solução de NaCl 0,9% a cada tempo. A medida da radioatividade ligada é realizada por meio de um instrumento de medição de cintilação (Topcount NXT, Perkin-Elmer).

[000220] O valor total usado é a reação de quinase livre de inibidor. Isto deve estar aproximadamente na faixa 6000-9000 cpm. O valor zero farmacológico usado é estaurosporina em uma concentração final de 0,1 mM. Os valores inibidores (IC₅₀) são determinados usando o programa RS1_MTS.

[000221] Condições reacionais de quinase por poço:

[000222] 30 µl de tampão de ensaio

[000223] 10 µl de substância a ser testada no tampão de ensaio com 10% de DMSO

[000224] 10 µl de ATP (concentração final 1 µM frio, 0,35 µCi de ³³P-ATP)

[000225] 50 µl de mistura de Met quinase/substrato em tampão de ensaio;

[000226] (10 ng de enzima/poço, 50 ng de pAGLT/poço)

Soluções usadas:

- Tampão de ensaio:

HEPES a 50 mM

cloreto de magnésio a 3 mM

ortovanadato de sódio a 3 μ M

cloreto de manganês(II) a 3 mM

ditiotritol a 1 mM (DTT)

pH = 7,5 (a ser fixado usando hidróxido de sódio)

- Solução de interrupção:

Titriplex III a 60 mM (EDTA)

- 33 P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met quinase: Upstate, Cat. Nº 14-526, Matéria-Prima 1 μ g/10 μ l; atividade de especificação 954 U/mg;

- Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6 : 2 : 5 : 1 : Sigma Cat. Nº P1152

Testes *In vivo*

[000227] Procedimento experimental: Camundongos Balb/C fêmeas (criador: Charles River Wiga) tinham 5 semanas de idade na chegada. Eles foram aclimados às nossas condições de cuidados durante 7 dias. Cada camundongo foi subsequentemente injetado subcutaneamente na área pélvica com 4 milhões de células de TPR-Met/NIH3T3 em 100 μ l de PBS (sem Ca^{++} e Mg^{++}). Depois de 5 dias, os animais foram randomizados em 3 grupos, de forma que cada grupo de 9 camundongos tivesse um volume de tumor médio de 110 μ l (faixa: 55-165). 100 μ l de veículo (metil celulose a 0,25%/tampão de acetato a 100 mM, pH 5,5) foram administrados diariamente ao grupo de controle, e 200 mg/kg de "A56" ou "A91" dissolvidos no veículo (volume igualmente a 100 μ l/animal) foram diariamente administrados aos grupos de tratamento, em cada caso através de tubo gástrico. Depois de 9 dias, os de control tiveram um volume médio de 1530 μ l e a experiência foi terminada.

[000228] Medida do Volume de Tumor: O comprimento (L) e amplitude (B) foram medidos usando um calibrador Vernier, e o volume de tumor foi calculado a partir da Fórmula $L \times B \times B/2$.

[000229] Condições de Manutenção: 4 ou 5 animais por gaiola, alimentando-se com alimento de camundongo comercial (Sniff).

[000230] Acima e abaixo, todas as temperaturas são indicadas em °C. Nos seguintes exemplos, "preparação convencional" significa: água é adicionada se necessário, o pH é ajustado, se necessário, para valores entre 2 e 10, dependendo da constituição do produto final, a mistura é extraída com acetato de etila ou diclorometano, as fases são separadas, a fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada, e o resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel por cristalização. Valores de R_f em sílica-gel; eluente: acetato de etila/metanol 9:1.

[000231] Espectrometria de massa (MS):EI (ionização de impacto de elétron) M^+

FAB (bombardeio de átomo rápido) $(M+H)^+$

ESI (ionização por eletrovaporização) $(M+H)^+$

APCI-MS (ionização química por pressão atmosférica – espectrometria de massa) $(M+H)^+$.

[000232] Espectrometria de massa (MS):EI (ionização de impacto de elétron) M^+

FAB (bombardeio de átomo rápido) $(M+H)^+$

ESI (ionização por eletrovaporização) $(M+H)^+$

APCI-MS (ionização química por pressão atmosférica – espectrometria de massa) $(M+H)^+$.

Métodos de HPLC:

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

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

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

0,5 a 3,5 min: 99:01 → 0:100

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

Coluna: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4,6

Comprimento de onda: 220nm

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

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

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

0,2 a 3,8 min: 99:01 → 0:100

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

Coluna: Chromolit Performance RP18e; 100 mm de comprimento,

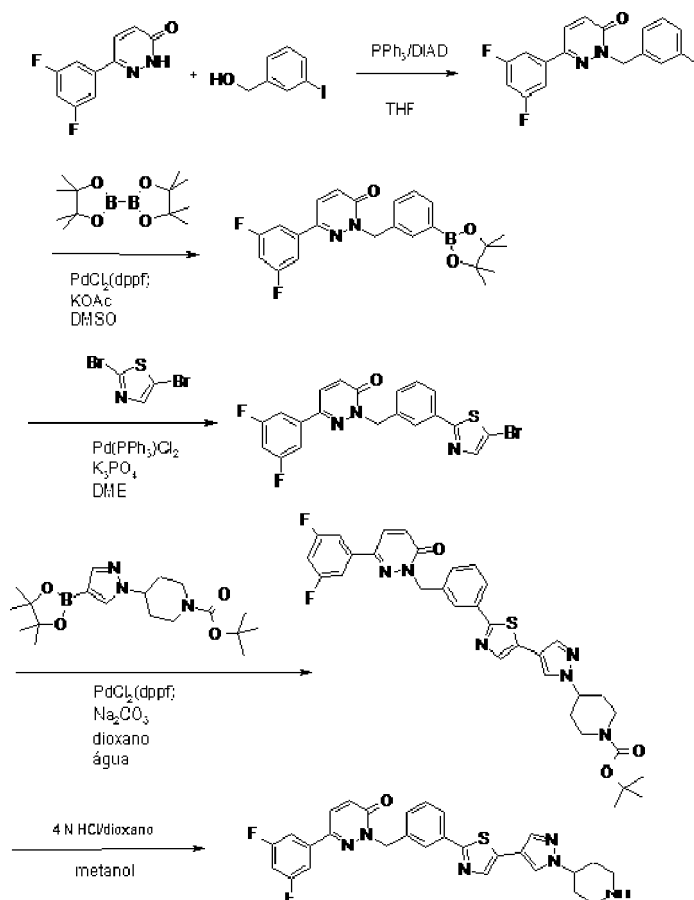
Diâmetro interno 3 mm

Comprimento de onda: 220nm

Tempo de retenção T_R em minutos [min].

Exemplo 1

[000233] A preparação de 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A1") é realizada analogamente ao seguinte esquema



[000234] 1.1 10,0 g (41,9 mmols) de álcool 3-iodobenzílico e 11,1 g (41,9 mmols) de trifenilfosfina são adicionados a uma suspensão de 5,81 g (27,9 mmols) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona (preparada de acordo com WO2008/017361) em 120 mL de THF, e a mistura é resfriada a 0°C em um banho de gelo. 8,65 mL (41,9 mmols) de diisopropil azodicarboxilato são lentamente adicionados gota a gota com agitação, e a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional é evaporada, o resíduo é dissolvido em 2-propanol quente e resfriado em temperatura ambiente. O sólido formado é filtrado com sucção, lavado com 2-propanol e seco. O produto bruto é novamente recristalizado a partir de 2-propanol: 6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-iodobenzil)-2H-piridazin-3-ona como cristais amarelados; ESI 425.

[000235] 1.2 6,67 g (68,0 mmols) de acetato de potássio e 817 mg (1,00 mmol) de dicloreto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) são adicionados a uma solução, mantidos sob nitrogênio, de 8,48 g (20,0 mmols) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-iodobenzil)-2H-piridazin-3-ona e 6,10 g (24,0 mmols) de bis(pinacolato)diboro em 40 mL de dimetilsulfóxido, a mistura é aquecida a 80°C e agitada a esta temperatura durante 6 horas. A mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente, água é adicionada, e o precipitado formado é isolado, por decantação da solução sobrenadante. Este resíduo é dividido entre água e diclorometano. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio, evaporada, e o resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com diclorometano/metanol: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil]-2H-piridazin-3-ona como cristais cinzentos pálidos; ESI 425.

[000236] 1.3 772 mg (3,64 mmols) de triidrato de trifosfato de tripotássio e 102 mg (0,15 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são adicionados a uma solução, mantida

sob nitrogênio, de 848 mg (2,00 mmols) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil]-2H-piridazin-3-ona e 455 mg (1,82 mmol) de 2,5-dibromotiazol em 18 mL de 1,2-dimetoxietano, a mistura é aquecida a 80°C e agitada a esta temperatura durante 42 horas. A mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente, filtrada, e o filtrado é dividido entre água e acetato de etila. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio, evaporada, e o resíduo é cromatografado em uma coluna de sílica-gel com éter de petróleo/acetato de etila: 2-[3-(5-bromotiazol-2-il)benzil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona como sólido de amarelo; ESI 460,462.

[000237] 1.4 106 mg (1,00 mmol) de carbonato de sódio, 0,5 mL de água e 18,3 mg (0,025 mmol) de dicloreto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) são adicionados a uma solução, mantida sob nitrogênio, de 230 mg (0,50 mmol) de 2-[3-(5-bromotiazol-2-il)benzil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona e 208 mg (0,55 mmol) de terc-butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato (preparada de acordo com WO2007/066187) em 5 mL de dioxano, e a mistura é agitada a 80°C durante 42 horas. A mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente, filtrada, e o resíduo é cromatografado em uma coluna em sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: terc-butil 4-[4-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}tiazol-5-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato como cristais amarelos; ESI 631.

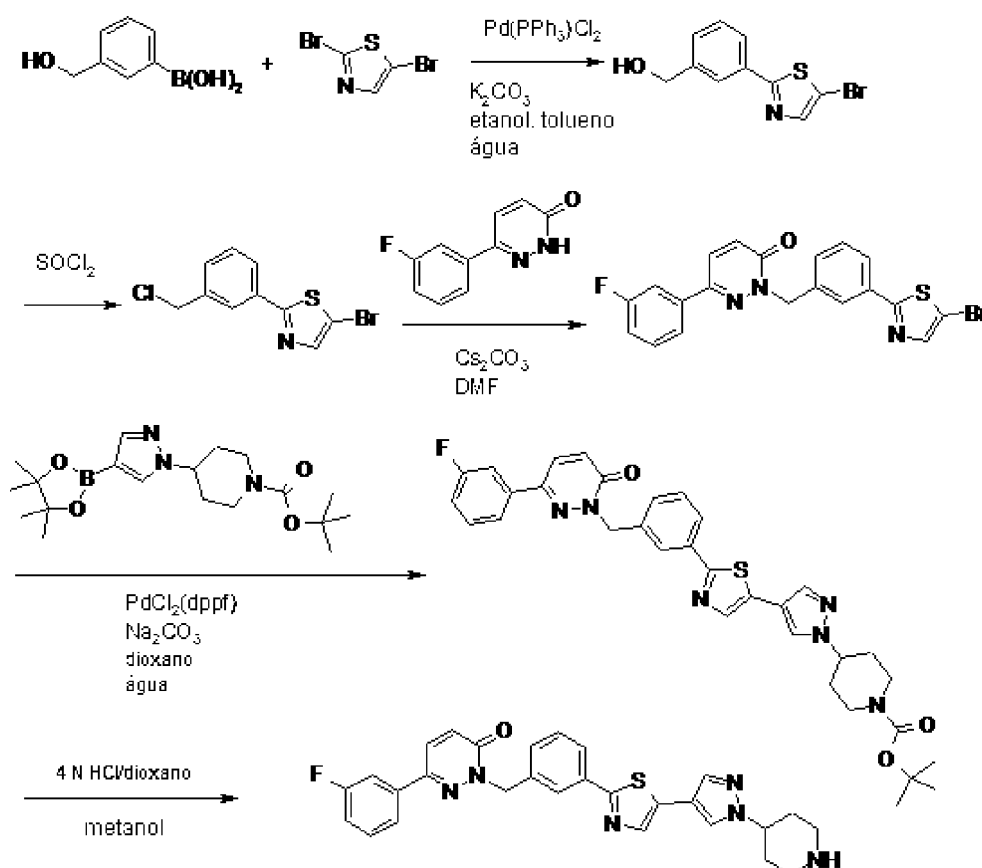
[000238] 1.5 Uma suspensão de 156 mg (0,25 mmol) de terc-butil 4-[4-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}tiazol-5-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato em uma mistura de 4 mL de HCl a 10% em dioxano e 1 mL de metanol é aquecida brevemente até a fervura e agitada em temperatura ambiente durante seis horas. A mistura reacional é evaporada, e o resíduo é dividido entre solução de hidróxido de sódio a 2 N e diclorometano. A fase orgânica é seca em

sulfato de sódio, evaporada, e o resíduo é agitado com terc-butil metil éter: 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona como sólido amarelo; ESI 531;

^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ [ppm] 1,87 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 7,15 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,35 (tt, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).

Exemplo 2

[000239] A preparação de 6-(3-fluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A2") é realizada analogamente ao seguinte esquema



[000240] 2.1 Uma solução de 5,80 g (41,9 mmols) de carbonato de potássio em 28 mL de água é adicionada a uma solução, mantida sob nitrogênio, de 6,79 g (28,0 mmols) de 2,5-dibromotiazol em 28 mL de tolueno, e a mistura é aquecida a 80°C. 196 mg (0,28 mmol) de clo-

reto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são adicionados, e uma solução de 4,67 g (30,7 mmols) de ácido 3-(hidroximetil)benzenoborônico em 56 mL de etanol é adicionada gota a gota subsequentemente. A mistura reacional é agitada a 80°C durante 18 horas. A mistura reacional é evaporada em vácuo, e o resíduo é dividido em acetato de etila e água. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio, evaporada, e o resíduo é cromatografado em uma coluna em sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 3-(5-bromotiazol-2-il)fenil]metanol como óleo marrom; ESI 270,272.

[000241] 2.2 454 mg (1,68 mmol) de 3-(5-bromotiazol-2-il)fenil]meta-nol é adicionado em porções a 1 mL de cloreto de tionila com agitação e resfriamento com banho de gelo externo, e a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional é diluída com terc-butil metil éter e tolueno e evaporada. O resíduo é agitado com terc-butil metil éter: 5-bromo-2-(3-clorometilfenil)tiazol como sólido cinzento; ESI 290.

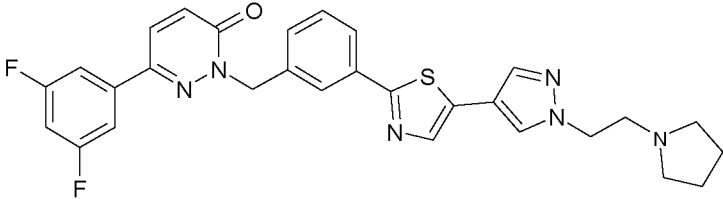
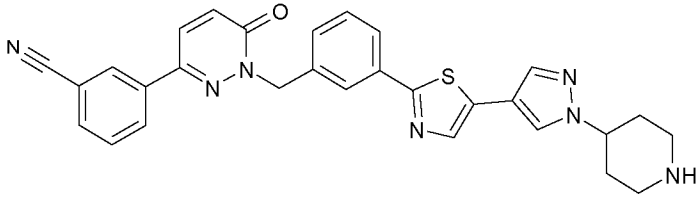
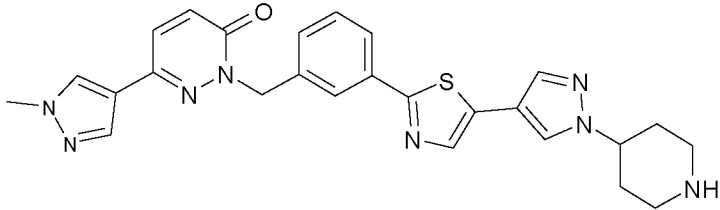
[000242] 2.3 96 mg (0,30 mmol) de carbonato de césio são adicionados a uma solução de 85,1 mg (0,30 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometilfenil)-tiazol e 61,7 mg (0,32 mmol) de 6-(3-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona em 0,5 mL de DMF, e a suspensão formada é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Água e diclorometano são adicionados à mistura reacional. A fase orgânica é separada, seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cristalizado a partir de terc-butil metil éter quente: 2-[3-(5-bromotiazol-2-il)benzil]-6-(3-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona como cristais cinzentos; ESI 442,444.

[000243] 2.4 Também como no Exemplo 1, finalmente produzindo 6-(3-fluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona como cristais amarelos; ESI 513;

¹H-RMN (d₆-DMSO) δ [ppm] 1,80 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 7,14 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,30

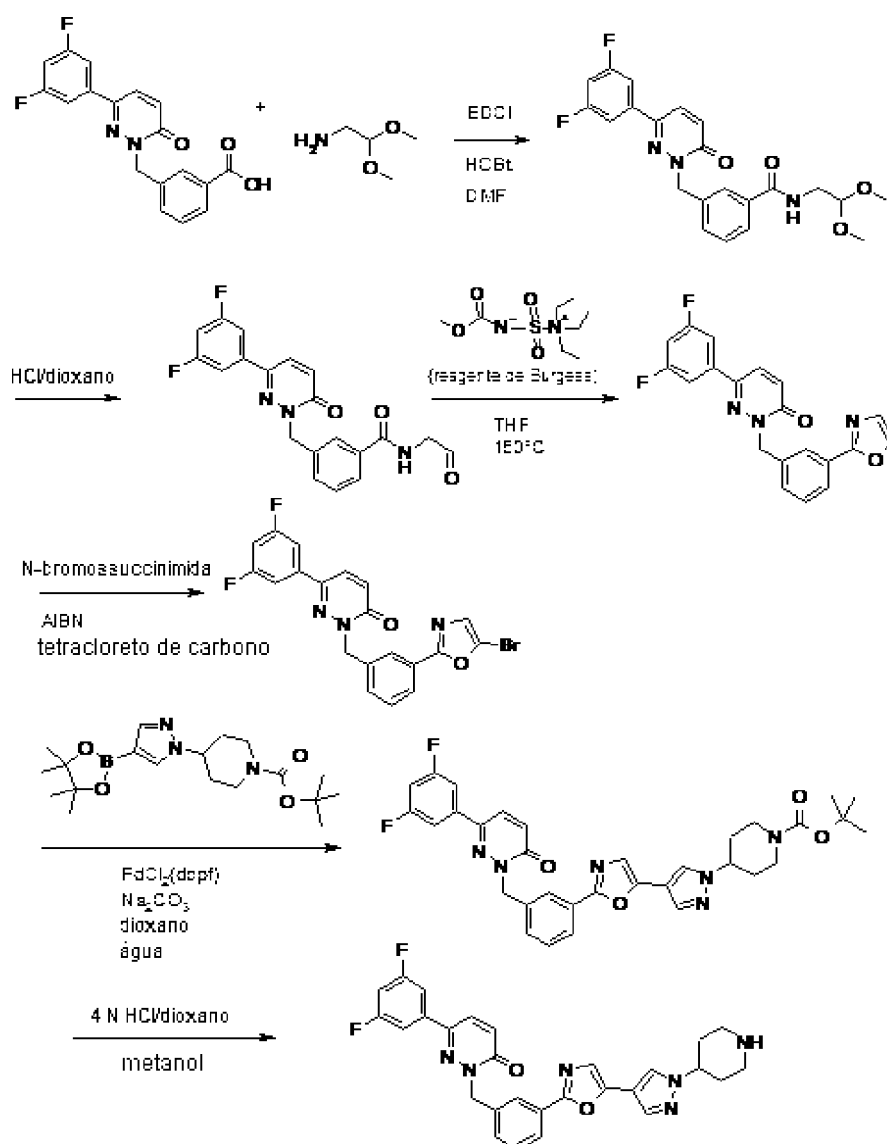
(dt, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,55 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).

[000244] Os seguintes compostos são obtidos analogamente

Nº	Estrutura e/ou Nome	
"A3"		
"A4"		
"A5"		

Exemplo 3

[000245] A preparação de 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)oxazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A6") é realizada analogamente ao seguinte esquema



[000246] O material de partida ácido 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]benzoico é preparado de acordo com WO2008/017361. As primeiras quatro etapas de reação são realizadas analogamente a um procedimento de WO2005/121132. As etapas de reação 4 e 5 são realizadas analogamente ao Exemplo 1.

[000247] 1. 906 mg (4,73 mmols) de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) são adicionados a uma solução de 1,24 g (3,64 mmols) de ácido 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]benzoico (preparada de acordo com WO 2008/017361), 382 mg (3,64 mmols) de dimetilacetal de aminoacetaldeído e 557 mg (3,64 mmols) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt)

em 14 mL de DMF, e a mistura é agitada durante noite em temperatura ambiente. Água é adicionada à mistura reacional. O precipitado formado é filtrado com sucção, lavado com água e seco em vácuo, produzindo 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(2,2-dimetoxietil)benzamida como cristais incolores; ESI 430.

[000248] 2. 4 mL de ácido clorídrico aquoso a 2 N são adicionados a uma solução de 1,17 g (2,73 mmols) de 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(2,2-dimetoxietil)benzamida em 15 mL de dioxano, e a mistura é agitada a uma temperatura de 50°C durante 20 minutos. Água é adicionada à mistura reacional. O precipitado formado é filtrado com sucção, lavado com água e seco em vácuo: 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(2-oxoetil)benzamida como cristais incolores; ESI 384.

[000249] 3. Uma solução de 1,01 g (2,64 mmols) de 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(2-oxoetil)benzamida e 1,26 g (5,27 mmols) de betaina de (metoxicarbonilsulfamoi)triethylamônio (reagente de Burgess) em 5,3 mL de THF é agitada a uma temperatura de 150°C em um vaso selado durante 5 minutos. A mistura reacional é dividida em solução de carbonato de hidrogênio de sódio saturada e diclorometano. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado em uma coluna em sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente, produzindo 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-oxazol-2-ilbenzil)-2H-piridazin-3-ona como cristais incolores; ESI 366.

[000250] 4. Uma solução de 184 mg (0,504 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-oxazol-2-ilbenzil)-2H-piridazin-3-ona, 108 mg (0,605 mmol) de N-bromossuccinimida e 6,3 mg (0,026 mmol) de peróxido de benzoíla em 1 mL de clorobenzeno é agitada a 80°C durante 42 horas. A mistura reacional é evaporada e cromatografada em uma coluna em sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente, produzindo 2-[3-

(5-bromooxazol-2-il)benzil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona como cristais amarelados; ESI 444, 446.

[000251] 5. 21 mg (0,029 mmol) de cloreto de bistrifenilfosfina)paládio(II), uma gota de trietilamina e 200 µl de DMF são adicionados a uma suspensão, mantida sob nitrogênio, de 131 mg (0,294 mmol) de 2-[3-(5-bromo-oxazol-2-il)benzil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona, 144 mg (0,382 mmol) de terc-butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato e 135 mg (0,382 mmol) de triidrato de fosfato tripotássico em 1,2 mL de 1,2-dimetoxietano, e a mistura é agitada a 80°C durante 18 horas. A mistura reacional é diluída com THF e filtrada com sucção. O filtrado é lavado duas vezes com solução de cloreto de sódio saturada, é seco em sulfato de sódio e evaporado. O resíduo é cromatografado em uma coluna em sílica-gel com diclorometano/metanol, produzindo terc-butil 4-[4-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}oxazol-5-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato como cristais de amarelados; ESI 615.

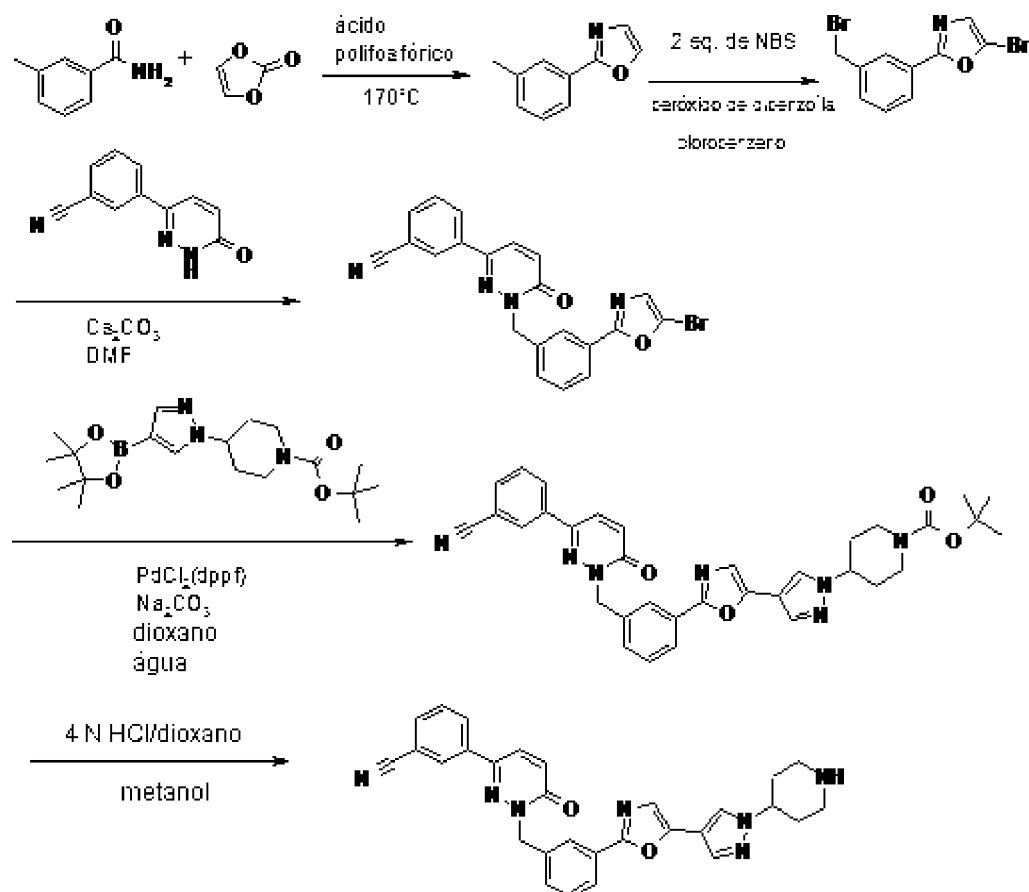
[000252] 6. Uma solução de 90,4 mg (0,147 mmol) de terc-butil 4-[4-(2-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]fenil}oxazol-5-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato em uma mistura de 0,22 mL de cloreto de hidrogênio a 4 N em dioxano e 0,23 mL de metanol é agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A solução é evaporada e seca em vácuo, produzindo cloridrato de 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)oxazol-2-il]benzil]-2H-piridazin-3-ona como cristais incolores; ESI 515.

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2,22 (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 7,15 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,36 (tt, J₁ = 9,1 Hz, J₂ = 2,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,96 (bs, 1H, NH⁺),

9,18 (bs, 1H, NH+).

Exemplo 4

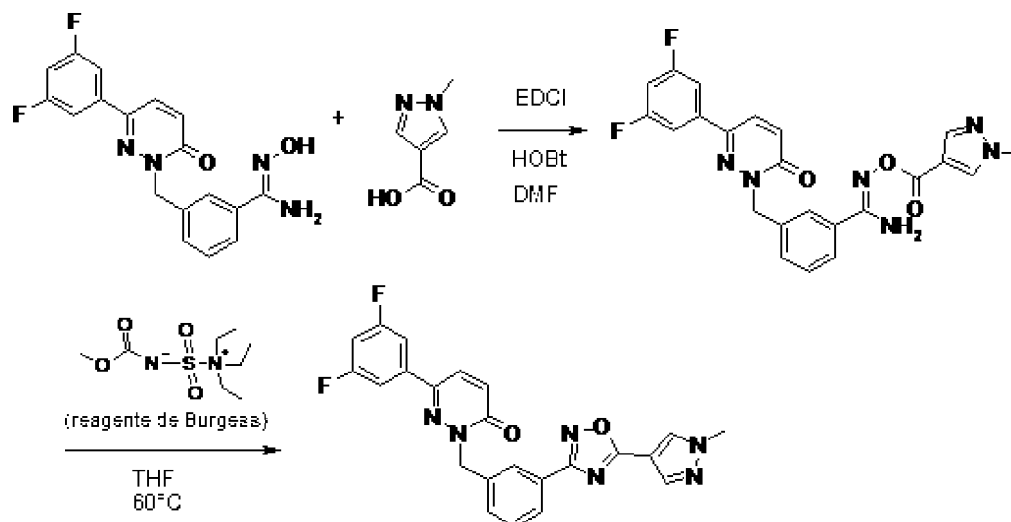
[000253] A preparação de 6-(3-cianofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)oxazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A7") é realizada analogamente ao seguinte esquema



[000254] A primeira etapa de reação é realizada analogamente a US2003/220272, etapas de reação 3, 4 e 5 analogamente ao Exemplo 2.

Exemplo 5

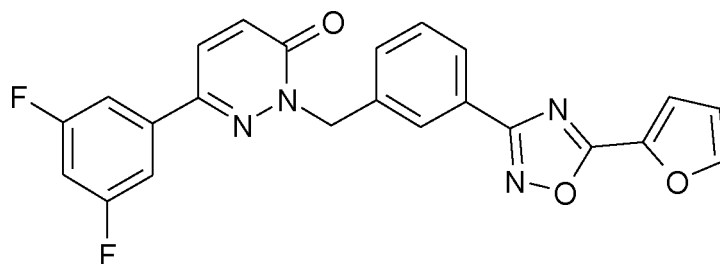
[000255] A preparação de 6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A8") é realizada analogamente ao seguinte esquema



[000256] "A8": ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 3,97 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 7,15 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,36 (tt, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

[000257] O material de partida 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-hidroxibenzamidina é preparado de acordo com WO2008/017361.

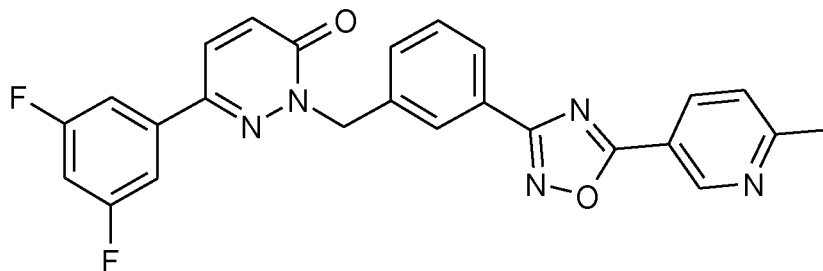
[000258] Os seguintes compostos são obtidos analogamente 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(5-furan-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil]-2H-piridazin-3-ona ("A9")



ESI 433;

6-(3,5-difluorofenil)-2-{3-[5-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-

il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A10")



ESI 458.

Dados Farmacológicos

Inibição de Met quinase

Tabela 1

Composto N°	IC ₅₀ (enzima)	IC ₅₀ (célula)
"A1"	A	A
"A2"	A	A
"A6"	A	A
"A8"	A	A
"A9"		B
"A10"	A	A

IC₅₀: 1 nM - 0,1 µM = A; 0,1 µM – 10 µM = B; > 10 µM = C

[000259] Os exemplos seguintes referem-se a medicamentos:

Exemplo A: Frasconete de injeção

[000260] Uma solução de 100 g de um ingrediente ativo da Fórmula I e 5 g de hidrogenofosfato dissódico em 3 l de água bidestilada é ajustada para pH 6,5 usando ácido clorídrico 2 N, filtrada estéril, transferida em frascos de injeção, liofilizada sob condições estéreis e selada sob condições estéreis. Cada frascos de injeção contém 5 mg de ingrediente ativo.

Exemplo B: Supositórios

[000261] Uma mistura de 20 g de um ingrediente ativo da Fórmula I com 100 g de lecitina de soja e 1400 g de manteiga de cacau é derretida, vertida em moldes e permitida resfriar. Cada supositório contém 20 mg de ingrediente ativo.

Exemplo C: Solução

[000262] Uma solução é preparada de 1 g de um ingrediente ativo da Fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 mL de água bidestilada. O pH é ajustado para 6,8, e a solução é preparada em 1 l e esterilizada por irradiação. Esta solução pode ser usada na forma de colírios.

Exemplo D: Unguento

[000263] 500 mg de um ingrediente ativo da Fórmula I são misturados com 99,5 g de Vaselina sob condições assépticas.

Exemplo E: Comprimidos

[000264] Uma mistura de 1 kg de ingrediente ativo da Fórmula I, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio é prensada de uma maneira convencional para produzir comprimidos de um tal modo que cada comprimido contém 10 mg de ingrediente ativo.

Exemplo F: Drágeas

[000265] Os comprimidos são prensados analogamente ao Exemplo E e subsequentemente revestidos de uma maneira convencional com uma camada de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e corante.

Exemplo G: Cápsulas

[000266] 2 kg de ingrediente ativo da Fórmula I são introduzidos em cápsulas de gelatina duras de uma maneira convencional de um tal modo que cada cápsula contém 20 mg do ingrediente ativo.

Exemplo H: Ampolas

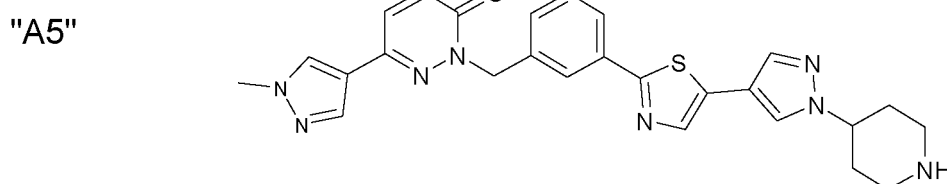
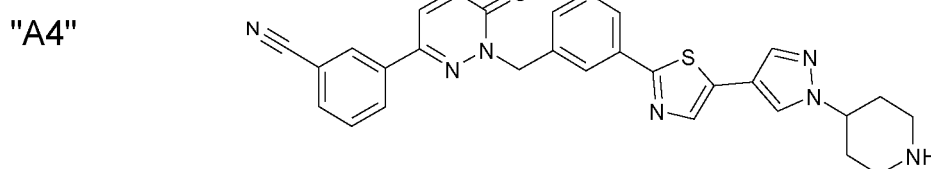
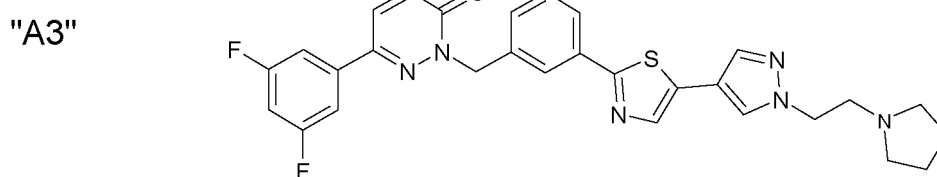
[000267] Uma solução de 1 kg de ingrediente ativo da Fórmula I em 60 l de água bidestilada é filtrada estéril, transferida em ampolas, liofilizada sob condições estéreis e selada sob condições estéreis. Cada ampola contém 10 mg de ingrediente ativo.

REIVINDICAÇÕES

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

"A1" 6-(3,5-Difluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona

"A2" 6-(3-Fluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona



"A6" 6-(3,5-Difluorofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)oxazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona

"A7" 6-(3-Cianofenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-oxazol-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona

"A8" 6-(3,5-Difluorofenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona

"A9" 6-(3,5-Difluorofenil)-2-[3-(5-furan-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil]-2H-piridazin-3-ona

"A10" 6-(3,5-Difluorofenil)-2-{3-[5-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona

e sais farmacêuticamente utilizáveis dos mesmos.

2. Medicamentos, caracterizado pelo fato de que compreendem pelo menos um composto, como definido na reivindicação 1, e/ou sais farmacêuticamente utilizáveis dos mesmos, e, opcionalmente, excipientes e/ou adjuvantes.