

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

(21) **PI0710817-6 A2**

(22) Data de Depósito: 18/04/2007
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



★ B R P I 0 7 1 0 8 1 7 A 2 ★

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/44 2006.01
C07D 211/48 2006.01

(54) Título: **PIRIDONA SULFONAMIDAS E PIRIDONA SULFAMIDAS COMO INIBIDORES MEK**

(30) Prioridade Unionista: 18/04/2006 US 60/793,129

(73) Titular(es): Ardea Biosciences. Inc.

(72) Inventor(es): Jean-Michel Vernier, Shungi Yan, Suetying Chow, Yung-Hyo Koh, Zhi Hong

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007066894 de 18/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/121481 de 25/10/2007

(57) Resumo: PIRIDONA SULFONAMIDAS E PIRIDONA SULFAMIDAS COMO INIBIDORES MEK. A presente invenção refere-se a -N-(orto fenilamino dihidropiridil) sulfonamidas e N-(orto fenilamino dihidropiridil), N'-alquila sulfamidas em que são inibidores MEK e são utilizados no tratamento do câncer e outros distúrbios hiperproliferativos.

CPA

P10710817-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PIRIDONA SULFONAMIDAS E PIRIDONA SULFAMIDAS COMO INIBIDORES MEK**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício do pedido provisional U.S. Nº 60/793.129, depositado em 18 de abril de 2006, cujo pedido é incorporado neste documento por referência.

Campo da Invenção

10 Esta invenção refere-se a N-(orto fenilamino dihidropiridil)sulfonamidas e N-(orto fenilamino dihidropiridil),N'-alquila sulfamidas que são inibidores MEK e são úteis no tratamento de doenças inflamatórias, câncer e outras distúrbios hiperproliferativos.

Antecedentes da Invenção

15 Oncogenes - genes que contribuem para a produção de câncer - são geralmente formas mutantes de certos genes celulares normais ("proto-oncogenes"). Oncogenes muitas vezes codificam versões anormais dos componentes da via de sinalização, tais como, receptores tirosina quinases, serina treonina-quinases ou moléculas sinalizadoras a jusante. As moléculas sinalizadoras a jusante centrais são proteínas Ras, em que estão ancoradas na superfície interior das membranas citoplasmáticas, e em que hidrolisa
20 ligação guanossina trifosfato (GTP) para guanossina difosfato (GDP). Quando ativados por um fator de crescimento, receptores de fator de crescimento iniciam uma cadeia de reações que leva à ativação da atividade de troca do nucleotídeo guanina em Ras. Ras alterna entre um estado "ligado" ativo com uma ligação GTP (a seguir "Ras.GTP") e um estado "desligado" inativo com
25 uma ligação GDP. O estado "ligado" ativo Ras.GTP, liga e ativa proteínas que controlam o crescimento e diferenciação de células.

30 Por exemplo, na "cascata proteína quinase ativada mitogenicamente (MAP quinase)", Ras.GTP conduz à ativação de uma cascata de serina/treonina quinases. Um dos vários grupos quinases conhecido para requerer uma Ras.GTP para sua própria ativação é a família Raf. As proteínas Raf ativam "MEK1" e "MEK2", abreviações para quinase ativando ERK ativado mitogenicamente (onde ERK é sinal extracelular-regulado por proteína

quinase, outra denominação para MAPK). MEK1 e MEK2 são dupla função serina/treonina e proteínas tirosinas quinases e também são conhecidos como MAP quinase quinases. Assim, Ras.GTP ativa Raf, em que ativa MEK1 e MEK2, que ativam MAP quinase (MAPK). Ativação de MAP quinase por mitógenos parece ser essencial para a proliferação e a ativação constitutiva desta quinase é suficiente para induzir a transformação celular. Bloqueio da sinalização Ras a jusante, como pelo uso de uma proteína dominante negativa Raf-1 pode completamente inibir mitogênese, seja induzida a partir de receptores da superfície celular ou a partir de mutantes oncogênicos Ras.

10 A interação de Raf e Ras é uma etapa de regulação chave no controle da proliferação celular. Até o momento, nenhum substrato de MEK diferente de MAPK foi identificado, no entanto, relatórios recentes indicam que MEK também pode ser ativado por outras proteínas de sinalização a montante, tais como, quinase MEK ou MEKK1 e PKC. MAPK ativado transloca e acumula no núcleo, onde pode fosforilar e ativar fatores de transcrição, tais como, E1f-1 e Sp1, levando ao reforço da expressão de genes, tal como, que para c-fos.

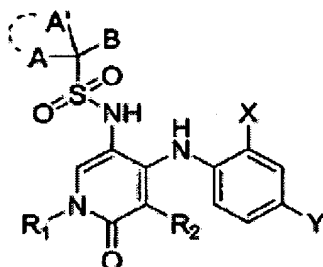
Uma vez ativado, Raf e outras quinases fosforilam MEK em dois resíduos de serina vizinhos, S²¹⁸ e S²²², no caso do MEK-1. Essas fosforilações são requeridas para a ativação de MEK como uma quinase. Por sua vez, MEK fosforila MAP quinase em dois resíduos separados por um único aminoácido: uma tirosina, Y¹⁸⁵, e uma treonina, T¹⁸³. MEK parece estar fortemente associado com MAP quinase antes da fosforilação desta, sugerindo que a fosforilação de MAP quinase pelo MEK pode exigir uma forte interação prévia entre as duas proteínas. Dois fatores - MEK's de especificidade não usual e seu requerimento por uma forte interação com o MAP quinase antes de fosforilação - sugerem que o mecanismo de ação MEK's pode diferir suficientemente dos mecanismos de outras proteínas quinases como para permitir inibidores seletivos de MEK. Possivelmente, tais inibidores poderiam operar através de mecanismos alostéricos preferencialmente do que através do mecanismo mais usual envolvendo um bloqueio do local de ligação de ATP.

Assim, MEK1 e MEK2 são confirmados e alvos aceitos para terapias antiproliferativas, mesmo quando a mutação oncogênica não afeta a estrutura ou expressão de MEK. Ver, por exemplo, as Publicações de Patentes U.S. 2003/0149015 por Barrett *et al* e 2004/0029898 e por Boyle *et al*.

5 Sumário da Invenção

Esta invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal ou pró-fármaco do mesmo.

Esta invenção também fornece compostos de fórmula I, ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo:



formula I

B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;

- 15 A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila; em que cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída; ou

- A e A' juntos com átomo de carbono ao qual eles são anexados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,
- 20 em que cada grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi e halogênio;

- X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluormetila;
- 25

R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila

ou C₂-C₆ alquinila;

em que cada grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluormetila difluormetóxi e fenila, e

um ou dois anéis de átomos de carbono dos ditos grupos C₃-C₆ cicloalquila são opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S; ou

R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático contendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S, no qual o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluormetila difluormetóxi e fenila, e

R₂ é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometi, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila; em que cada grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluormetila e fenila.

Em uma modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são ambos halogênio.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X é halogênio e Y é CH₃, CH₂F, CHF₂, ou CF₃.

Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula I em que X é F e Y é Br ou I.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são ambos halogênio.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X é CH₃, CH₂F, CHF₂, ou CF₃, e Y é halogênio.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído, conforme descrito acima.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X, Y e R₂ são halogênio e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído, conforme descrito acima.

5 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R₂ é H, R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído, conforme descrito acima.

Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X, Y e R₂ são halogênio, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclopropila, e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclopropila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima

10 Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R₂ é H ou metila, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclopropila e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclopropila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos, conforme descritos acima.

Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X, Y e R₂ são halogênio, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclobutila, e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituído, conforme descrito acima.

20 Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R₂ é H, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclobutila, e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclobutila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X, Y e R₂ são halogênio, R₁ é C₂-C₆ alquenila, C(A)A' é ciclopropila, e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituído, conforme descrito acima.

Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R₂ é H ou metila, 30 R₁ é furila, pirrolila, ou tienila, C(A)A' é ciclopropila, e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclopropila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X, Y e R₂ são halogênio, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclopentila e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclobutila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

5 Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R₂ é H ou metila, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclobutila, e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclobutila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

10 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclobutila, B é dihidróxi-C₁-C₆ alquila e R₁ é C₁-C₆ alquila, em que ciclobutila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

15 Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclobutila, B é dihidróxi- C₁-C₄ alquila e R₁ é C₁-C₄ alquila, em que ciclobutila e C₁-C₄ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

20 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é dihidróxi-C₁-C₆ alquila e R₁ é C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por fluormetila, difluorometila ou trifluorometila.

25 Em outra modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é dihidróxi-C₁-C₄ alquila e R₁ é C₁-C₄ alquila, opcionalmente substituído por fluormetila, difluorometila, ou trifluorometila.

30 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênios, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é monohidróxi-C₁-C₆ alquila e R₁ é C₁-C₆ alquila, em que os grupos alquila e ciclopropila são opcionalmente substituídos, conforme descritos acima.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto

de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R_2 é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é monohidróxi- C_1-C_6 alquila e R_1 é C_1-C_6 alquila, em que os grupos alquila e ciclopropila são opcionalmente substituídos, conforme descritos acima.

5 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R_2 é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é monohidróxi- C_1-C_6 alquila e R_1 é C_1-C_4 alquila, em que os grupos alquila e ciclopropila são opcionalmente substituídos, conforme descritos acima.

10 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X é CF_3 , CHF_2 , CH_2F , ou F; Y é halogênio; R_2 é halogênio; C(A)A' é ciclopropila; B é H ou dihidróxi- C_1-C_6 alquila; e R_1 é C_1-C_6 alquila, todos os grupos alquila opcionalmente substituídas, conforme descritos acima.

15 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de Fórmula I, onde X e Y são halogênio, R_2 é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é dihidróxi- C_1-C_6 alquila e R_1 é C_1-C_4 alquila, todos os grupos alquila opcionalmente substituídas, conforme descritos acima.

20 Em algumas modalidades do composto de fórmula I, X e Y são ambos halogênio.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de Fórmula I, X é F.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, Y é Br ou I.

25 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, Y é Br.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, Y é I.

30 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, X é F e Y é Br.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, X é F e Y é I.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, um de X e Y é metila, SCH₃ ou trifluorometila.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, X e Y são independentemente metila, SCH₃ ou trifluorometila.

5 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila.

10 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclobutila.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopentila.

15 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi e halogênio.

20 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, R₁ é H, C₁-C₆ alquila ou C₃-C₆ cicloalquila.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de Fórmula I, R₁ é H.

25 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de Fórmula I, R₁ é C₁-C₆ alquila.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, R₁ é C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila.

30 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de Fórmula I, R₁ é C₃-C₆ cicloalquila.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de

Fórmula I, R_1 é C_3 - C_6 cicloalquila opcionalmente substituída por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C_1 - C_4 alqui, C_1 - C_4 alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila.

5 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de Fórmula I, R_1 é C_3 - C_6 cicloalquila, onde um anel de átomo de carbono é substituído por O, N, ou S.

 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, R_1 é C_3 - C_6 cicloalquila, onde um anel de átomo de carbono é substituído por O, N, ou S opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C_1 - C_4 alqui, C_1 - C_4 alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila.

 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, R_1 é C_3 - C_6 cicloalquila, onde dois anéis de átomos de carbono são substituídos por O, N, ou S.

 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, R_1 é C_3 - C_6 cicloalquila, onde dois anéis de átomos de carbono são substituídos por O, N, ou S opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila.

 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, R_2 é H, halogênio, ou C_1 - C_3 alquila.

 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, R_2 é H.

25 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, R_2 é halogênio.

 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, R_2 é C_1 - C_3 alquila.

 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, R_1 é um grupo heterocíclico de 5 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático, contendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de Fórmula I, R_1 é um grupo heterocíclico de 6 átomos em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático, contendo 1-5 heteroátomos selecionados independentemente do O, N e S.

5 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de Fórmula I, R_1 é furila, imidazolila, imidazolinila, imidazodilidinila, dihidrofurila, tetraidrofurila, pirrolila, pirrolidinila, pirrolinila, morfolila, pipridinila, piridila ou tienila.

 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de
10 fórmula I, A e A', juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio e R_1 é um grupo heterocíclico de 5 átomos em que o grupo pode
15 ser saturado, insaturado, ou aromático, contendo 1-4 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S.

 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila onde cada
20 grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio e R_1 é um grupo heterocíclico de 6 átomos em que o grupo pode ser saturado, insaturado, ou aromático, contendo 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S.

25 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e
30 halogênio e R_1 é furila, imidazolila, imidazolinila, imidazodilidinila, dihidrofurila, tetraidrofurila, pirrolila, pirrolidinila, pirrolinila, morfolila, pipridinila, piridila ou tienila.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de Fórmula I, R_1 é C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_6 alquinila, opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alqui, C_1-C_4 alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, tifluorometila difluorometóxi e fenila.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio e R_1 é C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_6 alquinila, opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alqui, C_1-C_4 alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, tifluorometila difluorometóxi e fenila.

Em modalidades adicionais ou suplementares de fórmula I, B é C_1-C_6 alquila insubstituído.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, B é C_1-C_6 alquila substituída por um hidróxi, alcóxi, óxi, amina ou grupo amina substituído.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, B é C_1-C_6 alquila, substituído por um grupo hidróxi.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, B é C_1-C_6 alquila, substituído por um grupo alcóxi.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, B é C_1-C_6 alquila, substituído por um grupo oxi.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, B é C_1-C_6 alquila, substituído por uma amina ou grupo amina substituído.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto fórmula I, B é C_1-C_6 alquila, substituído por dois grupos hidróxi.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, B é C_2-C_6 alquenila insubstituído.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, B é C₂-C₆ alquenila, substituído por um grupo hidróxi.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, B é C₂-C₆ alquenila, substituído por dois grupos hidróxi.

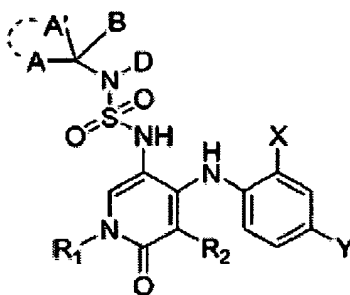
- 5 Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e B é
- 10 C₁-C₆ alquila insubstituído.

- Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila é opcionalmente substituída por
- 15 um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e B é C₁-C₆ alquila, substituído por um grupo hidróxi.

- Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila onde cada
- 20 grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e B é C₁-C₆ alquila, substituído por dois grupos hidróxi.

- Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula I, A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆
- 25 alquenila, onde cada C₁-C₆ alquila é independentemente opcionalmente substituído por um ou dois grupos hidróxi, e cada C₂-C₆ alquenila é independentemente opcionalmente substituído por um ou dois grupos hidróxi.

- Esta invenção também fornece compostos de fórmula II, ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmacologicamente
- 30 aceitável do mesmo.



formula II

em que

B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina

5 substituída;

A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

onde cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída, ou

10 e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,

onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio;

15 X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluorometila;

R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila,

20 onde cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila, e um ou dois anéis de átomos de carbono do dito grupo C₃-C₆ cicloalquila são opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S, ou

25 R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático, contendo de 1-5 heteroátomos selecionados inde-

pendentemente de O, N e S, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila;

- 10 R_2 é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila, onde cada um dos ditos grupos alquila, cicloalquila, alquenila cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila e fenila; e
- D é H ou C₁-C₄ alquila.

Em uma modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X e Y são ambos halogênio.

- 15 Em uma modalidade subgeral, esta invenção fornece um composto da fórmula II, onde D é H ou metila.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X é halogênio e Y é CH₃, CH₂F, CHF₂, ou CF₃.

Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II em que D é H ou metila, e X é F, e Y é Br ou I.

- 20 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, onde D é etila e X e Y são ambos halogênio.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X é CH₃, CH₂F, CHF₂, ou CF₃, e Y é halogênio.

- 25 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X e Y são halogênio e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído, conforme descrito acima.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X, Y e R₁ e R₂ são halogênio e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído, conforme descrito acima.

- 30 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto da fórmula II, em que X e Y são halogênio, R₂ é H, e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído, conforme descrito acima.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto da fórmula II, em que X e Y são halogênio, R₂ é metila e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído, conforme descrito acima.

5 Em outra modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X, Y e R₂ são halogênios, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclopropila, e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclopropila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

10 Em outra modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II, onde X e Y são halogênio, R₂ é H ou metila, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclopropila e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclopropila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos poro descritos acima.

15 Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X, Y e R₂ são halogênio, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclobutila, e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclobutila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

20 Em outra modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II, onde X e Y são halogênio, R₂ é H, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclobutila e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclobutila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

25 Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X, Y e R₂ são halogênio, R₁ é C₂-C₆ alquênica, C(A)A' é ciclopropila e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde C₂-C₆ alquênica, ciclopropila, e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme acima descritos.

30 Em outra modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II, onde X e Y são halogênio, R₂ é H ou metila, R₁ é furila, pirrolila ou tienila, C(A)A' é ciclopropila, B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclopropila e C₁-C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

Em uma modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X, Y e R₂ são halogênio, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclopentila e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde ciclopentila e C₁-

C₆ alquila são opcionalmente substituídos conforme descritos acima.

- Em outra modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X e Y são halogênio, R₂ é H ou metila, R₁ é C₁-C₆ alquila, C(A)A' é ciclobutila e B é H ou C₁-C₆ alquila, onde
- 5 C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituído conforme descrito acima.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclobutila, B é dihidróxi-C₁-C₆ alquila e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído poro descrito acima.

- 10 Em outra modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II, onde X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclobutila, B é dihidróxi-C₁-C₄ alquila e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído conforme descrito acima.

- Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é dihidróxi-C₁-C₆ alquila e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído por fluorometila, difluorometila ou trifluorometila.
- 15

- Em outra modalidade subgeral mais específica, a invenção fornece um composto de fórmula II, onde X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é dihidróxi-C₁-C₄ alquila e R₁ é C₁-C₄ alquila, opcionalmente substituído por fluorometila, difluorometila ou trifluorometila.
- 20

- Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é monohidróxi-C₁-C₆ alquila, D é H ou metila; e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído conforme descrito acima.
- 25

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é monohidróxi-C₁-C₆ alquila, D é H ou metila e R₁ é C₂-C₆ cicloalquila ou C₂-C₆ alquenila, opcionalmente substituído poro descrito acima.

- 30 Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é monohidróxi-C₁-C₆ alquila e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente

substituído conforme descrito acima.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto da fórmula II, em que X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)(A')B é etila; D é etila; e R₁ é C₁-C₄ alquila, opcionalmente substituído conforme descrito
5 acima.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X e Y são halogênio; R₂ é halogênio; C(A)(A')B é metila; D é metila; e R₁ é C₁-C₄ alquila, opcionalmente substituído conforme descrito
10 acima.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto da fórmula II, em que X e Y são halogênio; R₂ é halogênio; C(A)(A') é ciclopropila; B é monohidróxi-C₁-C₆ alquila; D é metila; R₁ é C₁-C₄ alquila, opcionalmente substituído conforme descrito acima.

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X é CF₃, CHF₂, CH₂F, ou F; Y é halogênio; R₂ é halogênio; C(A)A' é ciclopropila; B é H ou dihidróxi-C₁-C₆ alquila; e R₁ é C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituído conforme descrito acima.
15

Em outra modalidade subgeral, a invenção fornece um composto de fórmula II, em que X e Y são halogênio, R₂ é halogênio, C(A)A' é ciclopropila, B é dihidróxi-C₁-C₆ alquila e R₁ é C₁-C₄ alquila, opcionalmente substituído conforme descrito acima.
20

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, D é H ou metila.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, D é etila, n-propila ou isopropila.
25

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, D é H.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, D é metila.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, D é etila.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, D é n-propila.
30

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, D é isopropila.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, $C(A)(A')B$ é metila ou etila.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, $C(A)(A')B$ é metila.

5 Em algumas modalidades do composto de fórmula II, $C(A)(A')B$ é etila.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, $C(A)(A')B$ é metila B e D é metila.

10 Em algumas modalidades do composto de fórmula II, $C(A)(A')B$ é metila e D é etila.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, $C(A)(A')B$ é etila e D é metila.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, $C(A)(A')B$ é etila e D é etila.

15 Em algumas modalidades do composto de fórmula II, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila, opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi e halogênio.

20 Em algumas modalidades do composto de fórmula II, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio.

25 Em algumas modalidades do composto de fórmula II, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclobutila, opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi e halogênio.

30 Em algumas modalidades do composto de fórmula II, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopentila, opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, A e A' jun-

tamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila insubstituído.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila substituído por um grupo selecionado independentemente de metila, hidróxi, e halogênio.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila substituído por dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio.

Em algumas modalidades do composto de fórmula II, X e Y são ambos halogênio.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula II, X é F.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula II, Y é Br ou I.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula II, Y é Br.

Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula II, Y é I.

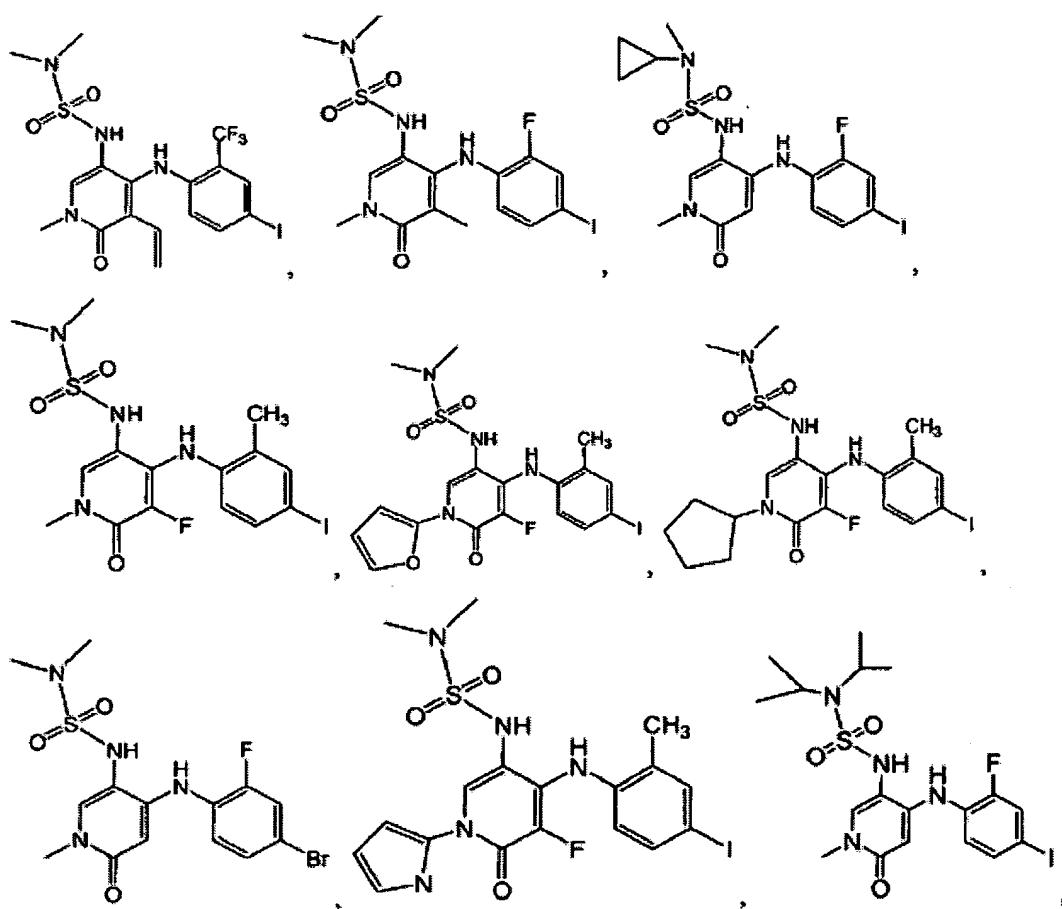
Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula II, X é F e Y é Br.

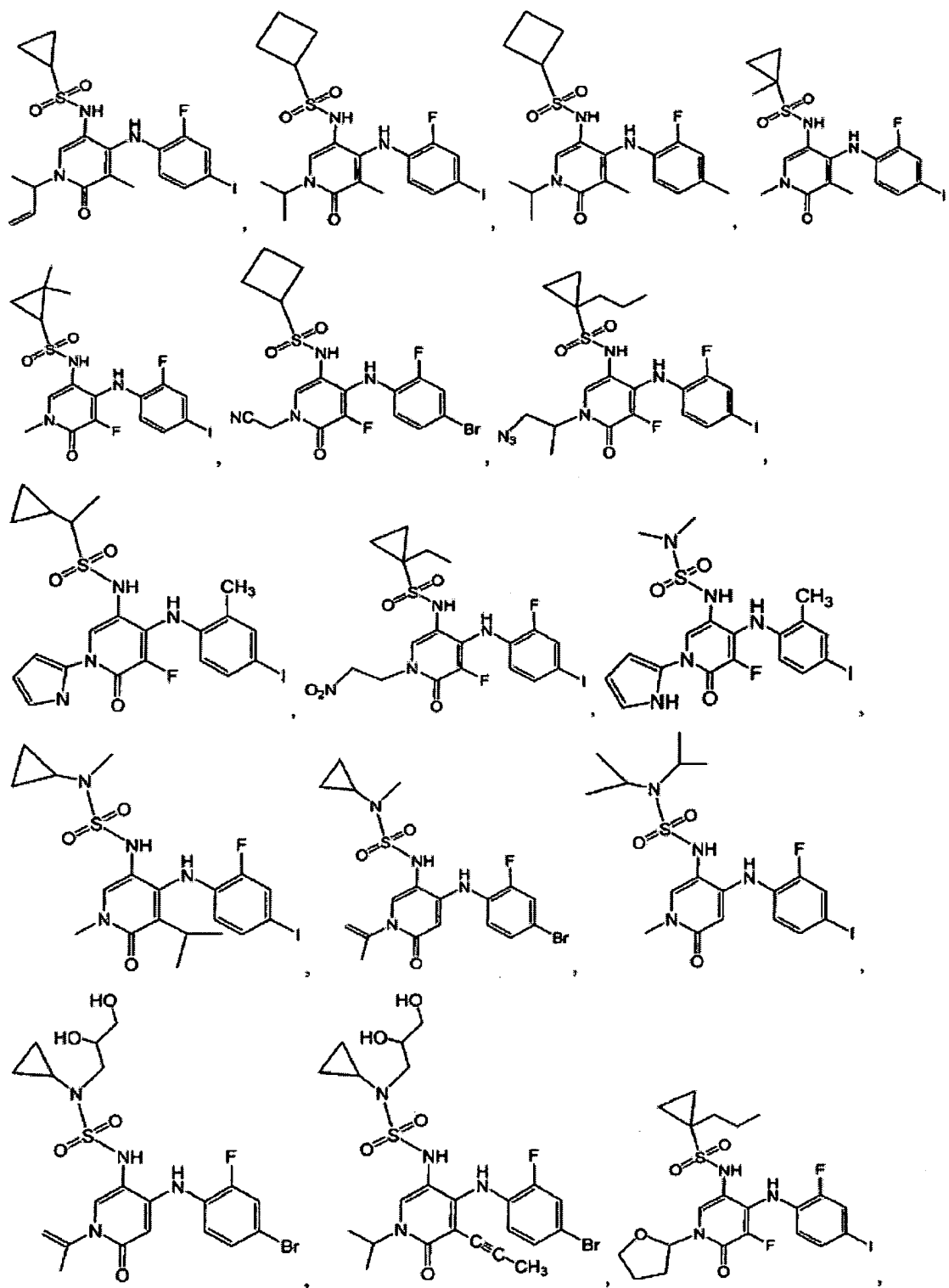
Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula II, X é F e Y é I.

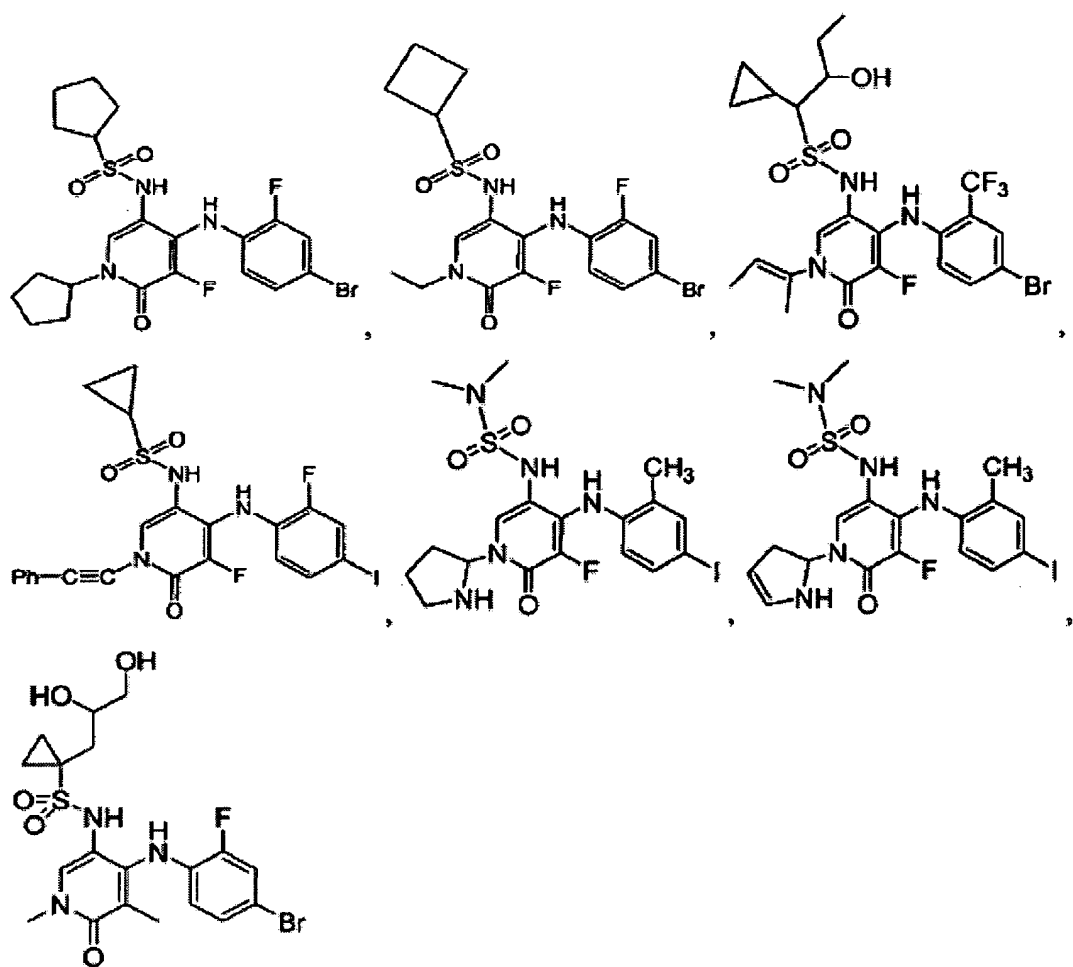
Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula II, um de X e Y é metila, SCH₃ ou trifluorometila.

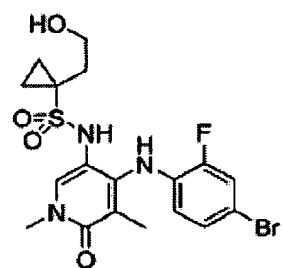
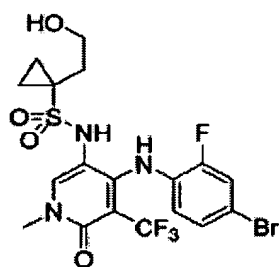
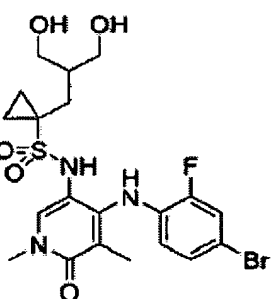
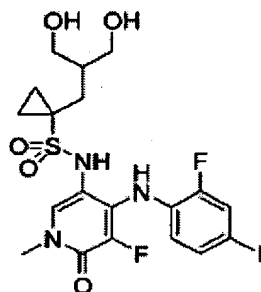
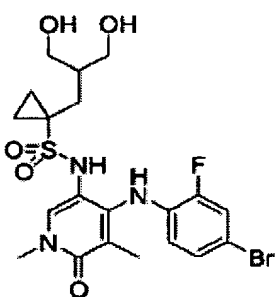
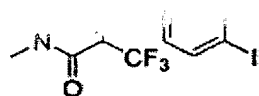
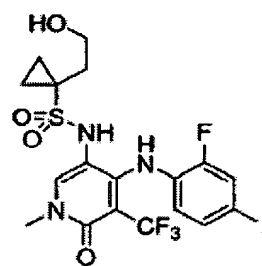
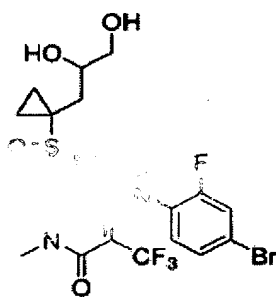
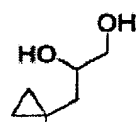
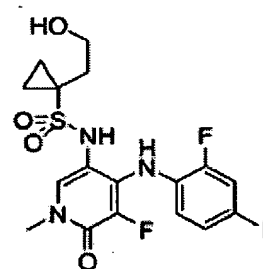
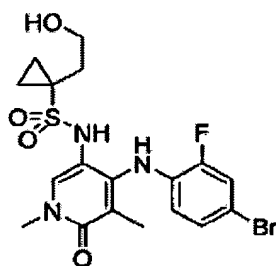
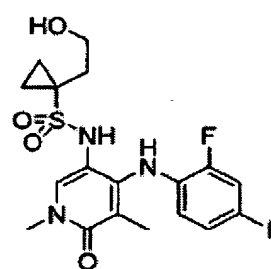
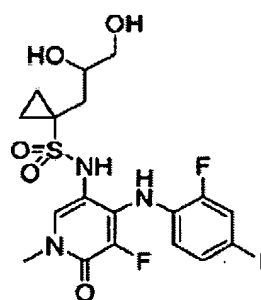
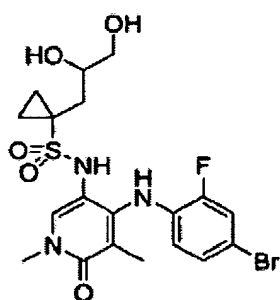
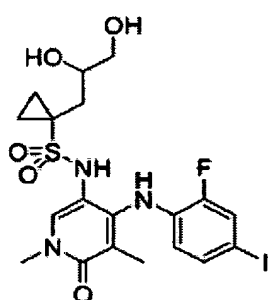
Em modalidades adicionais ou suplementares do composto de fórmula II, X e Y são independentemente metila, SCH₃ ou trifluorometila.

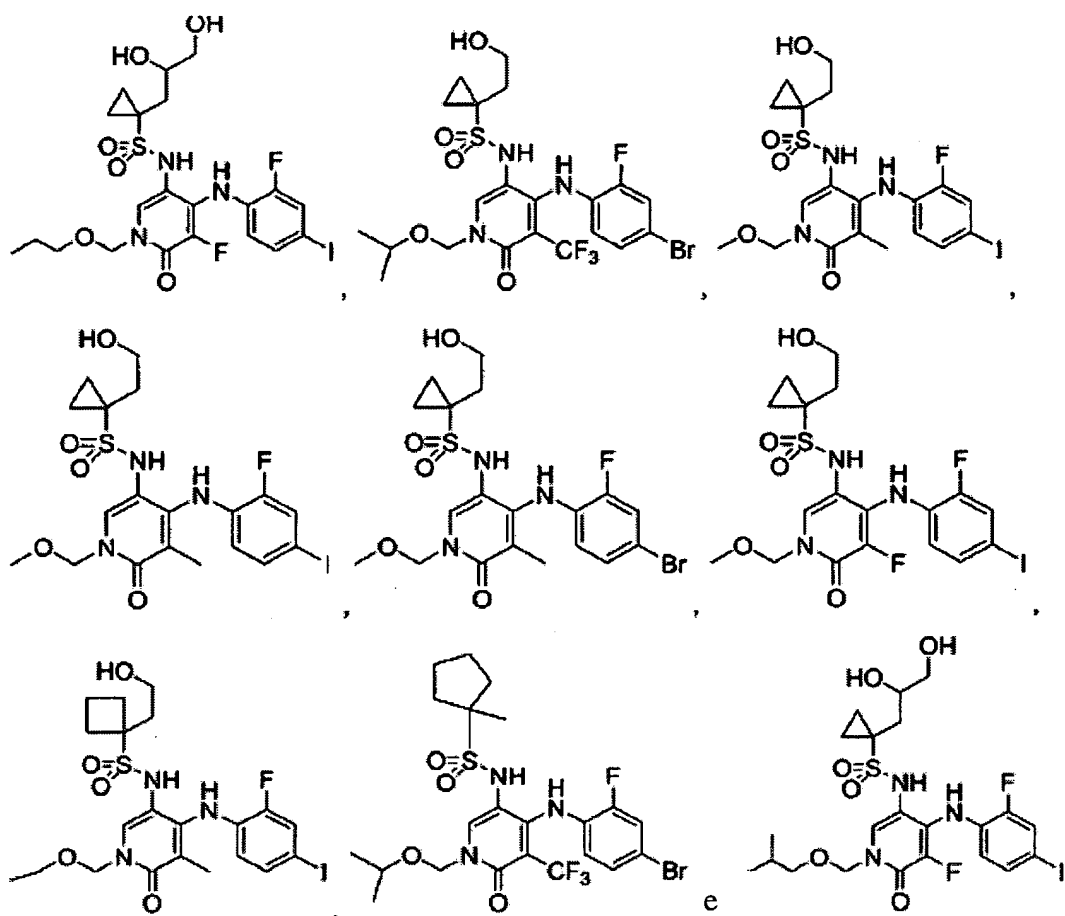
Em algumas modalidades, os compostos de fórmula I ou fórmula II são selecionados a partir dos seguintes:











Compostos de fórmula I e fórmula II são inibidores da MEK e, conseqüentemente, têm potencial como tratamento para o câncer e outras distúrbios hiperproliferativos.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada às composições farmacêuticas compreendendo quantidades eficazes de um composto de Fórmula I ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas ainda compreendem um veículo farmaceuticamente aceitável. Tais composições podem conter adjuvantes, excipientes e conservantes, agentes para retardar a absorção, preenchedores, aglutinantes, absorventes, tampões, agentes de desintegração, agentes solubilizantes, outros veículos e outros ingredientes inertes. Métodos de formulação de tais composições são bem conhecidos na técnica.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a composições farmacêuticas compreendendo quantidades eficazes de um composto de fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-

fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas ainda compreendem um veículo farmaceuticamente aceitável. Tais composições podem conter adjuvantes, excipientes e conservantes, agentes para retardar a absorção, enchimentos, aglutinantes, absorventes, tampões, agentes de desintegração, agentes solubilizantes, outros veículos e outros ingredientes inertes. Métodos de formulação de tais composições são bem conhecidos na técnica.

Em alguns aspectos, a presente invenção é direcionada a um método de tratar uma doença em um indivíduo sofrendo de tal doença compreendendo administrar ao tal indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em alguns aspectos, a presente invenção é direcionada a um método de tratar uma doença em um indivíduo sofrendo de tal doença compreendendo administrar ao tal indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de Fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método de tratamento de uma doença em um mamífero, compreendendo administrar ao tal mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula I ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método de tratamento de uma doença em um mamífero, compreendendo administrar ao tal mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método de tratamento de uma doença em um ser humano, compreendendo administrar ao dito mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do

composto de fórmula I ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método de tratamento de uma doença em um ser humano, compreendendo
5 administrar ao dito mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método de tratamento de uma doença hiperproliferativa em um mamífero,
10 incluindo um ser humano, compreendendo administrar ao tal mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula I ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método de tratamento de uma doença hiperproliferativa em um mamífero,
15 incluindo um ser humano, compreendendo administrar ao tal mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método de tratar uma doença inflamatória, condição, ou doença em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo administrar ao tal mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula I, ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente
25 aceitável do mesmo.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método de tratar uma doença inflamatória, condição, ou doença em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo administrar ao tal mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula II, ou
30 um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um

método de tratamento de um distúrbio ou condição que é modulado pela cascata MEK em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo administrar ao tal mamífero uma quantidade do composto de fórmula I ou fórmula II, ou um sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivado farmacologicamente aceitável do mesmo, eficaz para modular a tal cascata. A dose adequada para um determinado paciente pode ser determinada, de acordo com métodos conhecidos, por aqueles versados na técnica.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica está em uma forma adequada para a administração oral. Nas modalidades adicionais ou suplementares, a composição farmacêutica está na forma de comprimidos, cápsulas, pílulas, pó, formulação de liberação sustentada, solução, suspensão, injeção parenteral como uma solução estéril, emulsão ou suspensão, por administração tópica como um creme ou pomada ou para a administração retal como um supositório. Nas modalidades adicionais ou suplementares, a composição farmacêutica está em uma forma de unidade de dosagem adequada para administração única de dosagens precisas. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 1000 mg/kg em peso corporal/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/kg/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,001 a cerca de 7 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,002 a cerca de 6 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,005 a cerca de 5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,01 a cerca de 5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de com-

posto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,02 a cerca de 5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,05 a cerca de 2,5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,1 a cerca de 1 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem abaixo do limite inferior do referido intervalo pode ser mais que suficiente. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem acima do limite superior do intervalo acima referido podem ser exigidos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em dose única, uma vez por dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em doses múltiplas, mais de uma vez por dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado duas vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado três vezes por dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado quatro vezes por dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado mais de quatro vezes por dia. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é para administração a um mamífero. Em modalidades adicionais ou suplementares, o mamífero é um ser humano. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição farmacêutica compreende ainda um veículo farmacêutico, excipiente e/ou adjuvante. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição farmacêutica compreende pelo menos um agente terapêutico. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogênese e agentes antineoplásicos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente antineoplásico é selecionado a partir do grupo consistindo em agentes alquilantes, antimetabólitos, epidofiltoxinas; enzimas antineoplásica, inibidores da topoisomerase, procarbazinas, mitoxantronas, complexos de coordenação platinados, inibidores do crescimento e modificadores da resposta biológica, agentes tera-

pêuticos hormonal/anti-hormonal e fatores de crescimento hematopoiéticos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é taxol, bortezomib ou ambos. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição farmacêutica é administrada em combinação com uma terapia complementar. Em modalidades adicionais ou suplementares, a terapia adicional é terapia por radiação, quimioterapia ou uma combinação de ambos. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição farmacêutica compreende um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula I ou fórmula II.

10 Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método para inibir uma enzima MEK. Em algumas modalidades, o método compreende contactar a tal enzima MEK com uma quantidade de uma composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente acei-
15 tável do mesmo, suficiente para inibir a dita enzima, onde a dita enzima é inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 1% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 2% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 3% inibida. Em modalidades
20 adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 4% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 5% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 10% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 20% inibida. Em modalidades adicio-
25 nais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 25% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 30% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 40% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 50% inibida. Em modalidades adicionais ou
30 suplementares a enzima é pelo menos cerca de 60% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 70% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos

cerca de 75% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 80% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é pelo menos cerca de 90% inibida. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima é essencial e completamente inibida.

- 5 Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima MEK é MEK quina-se. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima MEK é MEK1. Em modalidades adicionais ou suplementares a enzima MEK é MEK2. Em modalidades adicionais ou suplementares o contato ocorre dentro de uma célula. Em modalidades adicionais ou suplementares a célula é uma célula
- 10 de mamíferos. Em modalidades adicionais ou suplementares a célula de mamíferos é uma célula humana. Em modalidades adicionais ou suplementares, a enzima MEK é inibida com uma composição compreendendo um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula I ou fórmula II.

- Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um
- 15 método de tratamento de uma doença mediada por MEK em um indivíduo sofrendo de tal doença compreendendo administrar a um dito indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades,
- 20 a composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II é administrada por via oral, intraduodenalmente, parenteralmente (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou por infusão), topicamente ou retalmente. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica está em uma forma adequada para a administração oral. Em modalidades
- 25 adicionais ou suplementares, a composição farmacêutica está na forma de comprimidos, cápsulas, pílulas, pó, formulações de liberação sustentada, solução, suspensão, injeção parenteral como uma solução estéril, emulsão ou suspensão, para administração tópica como uma pomada ou creme ou para a administração retal como um supositório. Em modalidades
- 30 adicionais ou suplementares, a composição farmacêutica está em uma forma de dosagem unitária adequada para administração única de dosagens precisas. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição farmacêutica com-

preende ainda um veículo farmacêutico, excipiente e/ou adjuvante. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II está na faixa de 0,001 a cerca de 1000 mg/kg em peso corporal/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de

5 composto de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/kg/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,001 a cerca de 7 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,01 a cerca de 7 g/dia. Em

10 modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,02 a cerca de 5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,05 a cerca de 2,5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II

15 é de cerca de 0,1 a cerca de 1 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, os níveis de dosagem abaixo do limite inferior do referido intervalo pode ser mais que suficiente. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem acima do limite superior do intervalo citado podem ser requeridos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de

20 fórmula I ou fórmula II é administrado em dose única, uma vez ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em doses múltiplas, mais de uma vez ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado duas vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado três vezes

25 ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado quatro vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado mais de quatro vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o indivíduo sofrendo de doença mediada por MEK é um mamífero. Em

30 modalidades adicionais ou suplementares, o indivíduo é um ser humano. Em algumas modalidades, a composição compreendendo um composto de Fór-

mula I ou fórmula II é administrada em combinação com uma terapia complementar. Em modalidades adicionais ou suplementares, a terapia adicional é terapia por radiação, quimioterapia ou uma combinação de ambos. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição compreendendo

5 um composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada em combinação com pelo menos um agente terapêutico. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogênese e agentes antineoplásicos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente antineoplásico é selecionado a

10 partir do grupo consistindo em agentes alquilantes, antimetabólitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásica, inibidores da topoisomerase, procarbazinas, mitoxantrona, complexos coordenação platinados, modificadores da resposta biológica e inibidores do crescimento, agentes terapêuticos hormonal/anti-hormonal e fatores de crescimento hematopoiéticos. Em modalidades

15 adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é selecionado a partir de taxol, bortezomib ou ambos. Em algumas modalidades, a doença é mediada por MEK é selecionada a partir do grupo consistindo em doenças inflamatórias, infecções, distúrbios auto-imunes, acidentes vasculares cerebrais, isquemia, distúrbios cardíacos, problemas neurológicos, doenças fibrogenéticas, distúrbios proliferativos, distúrbios hiperproliferativos, distúrbios hiperproliferativos não-cancerígenas, tumores, leucemias, neoplasias, cânceres, carcinomas, doenças metabólicas, doença maligna, reestenose vascular, psoríase, aterosclerose, artrite reumatóide, osteoartrite, insuficiência cardíaca, dor crônica, dor neuropática, olhos secos, glaucoma de ângulo fechado e

20 glaucoma de amplo ângulo. Em modalidades adicionais ou suplementares, a doença mediada por MEK é uma doença inflamatória. Em modalidades adicionais ou suplementares, a doença mediada por MEK é uma doença hiperproliferativa. Em modalidades adicionais ou suplementares, a doença mediada por MEK é selecionada a partir do grupo consistindo em tumores, leucemias, neoplasias, cânceres, doenças malignas e carcinomas. Em modalidades

25 adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer cerebral, câncer de mama, câncer pulmonar, câncer do ovário, câncer pancreático, câncer de

30

próstata, câncer renal, câncer colorretal ou leucemia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a doença fibrogenética é esclerodermia, polimiosite, lúpus, artrite reumatóide, cirrose hepática, formação de quelóide, nefrite intersticial ou fibrose pulmonar. Em modalidades adicionais ou suplementares, uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um sal farmacologicamente aceitável do composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método para degradação, inibindo o crescimento das células cancerígenas ou matando uma célula cancerígena compreendendo contactar a dita célula com uma quantidade de uma composição eficaz para degradar, inibir o crescimento ou matar a dita célula, a composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, as células cancerígenas compreendem células cancerígenas cerebral, mamária, pulmão, ovário, pâncreas, próstata, renal ou colorretal. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição é administrada com pelo menos um agente terapêutico. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é taxol, bortezomib ou ambos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo consistindo em agentes citotóxicos, agente antiangiogênese e agentes antineoplásicos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente antineoplásico é selecionado a partir do grupo consistindo em agentes alquilantes, antimetabólitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásico, inibidores da topoisomerase, procarbazinas, mitoxantrona, complexo de coordenação platinados, modificadores da resposta biológica e inibidores do crescimento, agentes terapêuticos hormonal/anti-hormonal e fatores de crescimento hematopoiéticos. Em algumas modalidades, as células cancerígenas são degradadas. Em modalidades adicionais ou suplementares, 1% das células cancerígenas é degradado. Em modalidades adicionais ou suplementares, 2% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 3% das células cancerígenas são degra-

dados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 4% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 5% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 10% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares 20% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares 25% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares 30% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 40% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 50% das células cancerígenas estão degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 60% das células cancerígenas estão degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 70% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 75% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 80% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 90% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, 100% das células cancerígenas são degradados. Em modalidades adicionais ou suplementares, essencialmente todas as células cancerígenas são degradadas. Em algumas modalidades, as células cancerígenas são mortas. Em modalidades adicionais ou suplementares, 1% das células cancerígenas é morto. Em modalidades adicionais ou suplementares, 2% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 3% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 4% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 5% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 10% das células cancerígenas são mortos. Em mais ou modalidades adicionais 20% das células cancerígenas são mortas. Em modalidades adicionais ou suplementares 25% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares 30% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 40% das células cancerígenas são mortos.

Em modalidades adicionais ou suplementares, 50% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 60% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 70% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 75% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 80% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 90% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, 100% das células cancerígenas são mortos. Em modalidades adicionais ou suplementares, essencialmente todas as células cancerígenas são mortas. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é de cerca de 1% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é de cerca de 2% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é de cerca de 3% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é de cerca de 4% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é de cerca de 5% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é de cerca de 10% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é de cerca de 20% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é de cerca de 25% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é de cerca de 30% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é cerca de 40% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é cerca de 50% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é cerca de 60% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é cerca de 70% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é cerca de 80% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é cerca de 90% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é cerca de 100% inibido.

rígenas é cerca de 75% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é cerca de 80% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é cerca de 90% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o crescimento das células cancerígenas é cerca de 100% inibido. Em modalidades adicionais ou suplementares, uma composição que inclui um sal farmacêuticamente aceitável do composto de Fórmula I ou fórmula II é utilizado.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença proliferativa em um indivíduo compreendendo administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a doença proliferativa é câncer, psoríase, reestenose, doença auto-imune ou aterosclerose. Em modalidades adicionais ou suplementares a doença proliferativa é uma doença hiperproliferativa. Em modalidades adicionais ou suplementares, a doença proliferativa é selecionada a partir do grupo consistindo em tumores, leucemias, neoplasias, câncer, doenças malignas e carcinomas. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer cerebral, câncer de mama, câncer pulmonar, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de próstata, câncer renal, câncer colorretal ou leucemia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a doença fibrogenética é esclerodermia, polimiosite, lúpus, artrite reumatóide, cirrose hepática, formação de quelóide, nefrite intersticial ou fibrose pulmonar. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer cerebral, câncer de mama, câncer pulmonar, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de próstata, câncer renal, câncer colorretal ou leucemia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer cerebral ou carcinoma adrenocortical. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer da mama. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer de ovário. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer pancreático. Em

modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é câncer de próstata. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer renal. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer colorretal. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é a leucemia mielóide. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é glioblastoma. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é limfoma folicular. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é leucemia aguda pré-B. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é leucemia-B linfocítica crônica. Em modalidades adicionais ou suplementares, o

10 câncer é mesotelioma. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é câncer de linhagem de pequenas células. Em algumas modalidades, a composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada em combinação com uma terapia complementar. Em modalidades adicionais ou suplementares, a terapia adicional é terapia por radiação,

15 quimioterapia ou uma combinação de ambas. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada em combinação com pelo menos um agente terapêutico. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogênese e agentes antineoplásicos. Em modalidades adicionais ou su-

20 plementares, o agente antineoplásico é selecionado a partir do grupo consistindo em agentes alquilantes, antimetabólitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásicas, inibidores da topoisomerase, procarbazinas, mitoxantrona, complexo de coordenação platinados, modificadores da resposta biológica e

25 inibidores do crescimento, agentes terapêuticos hormonal/anti-hormonal e fatores de crescimento hematopoiéticos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é selecionado a partir de taxol, bortezomib ou ambos. Em algumas modalidades, a composição é administrada por via oral, intraduodenalmente, parentericamente (incluindo intravenosa, sub-

30 cutânea, intramuscular, intravascular ou por infusão), topicamente ou retalmente. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,001 a cerca de

1000 mg/kg em peso corporal/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/kg/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,001 a cerca de 7 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,01 a cerca de 7 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,02 a cerca de 5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,05 a cerca de 2,5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,1 a cerca de 1 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem abaixo do limite inferior do referido intervalo pode ser mais que suficiente. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem acima do limite superior do intervalo acima referido podem ser exigidos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em dose única, uma vez ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em doses múltiplas, mais de uma vez ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado duas vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado três vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado quatro vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado mais de quatro vezes ao dia. Algumas modalidades, o indivíduo sofrendo de uma doença proliferativa é um mamífero. Em modalidades adicionais ou suplementares, o indivíduo é um ser humano. Em modalidades adicionais ou suplementares, uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um

método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença inflamatória em um indivíduo compreendendo administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo. Em modalidades adicionais ou suplementares, a doença inflamatória é selecionada a partir de doenças inflamatórias crônicas, artrite reumatóide, artrite reumatóide, espondiloartropatias, artrite gotosa, osteoartrite, artrite juvenil, artrite reumática aguda, artrite enteropática, artrite neuropática, artrite psoriática, artrite piogênica, aterosclerose, lupus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável, colite ulcerosa, esofagite de refluxo, doença de Crohn, gastrite, asma, alergias, síndrome do desconforto respiratório, pancreatite, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, psoríase, eczema ou esclerodermia. Em algumas modalidades, a composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada em combinação com uma terapia adicional. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada em combinação com pelo menos um agente terapêutico. Em algumas modalidades, a composição é administrada por via oral, intraduodenalmente, parentericamente (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou por infusão), topicamente ou retalmente. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 1000 mg/kg em peso corporal/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/kg/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,001 a cerca de 7g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,01 a cerca de 7g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,02 a cerca de 5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é cerca

de 0,05 a cerca de 2,5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,1 a cerca de 1 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem abaixo do limite inferior do referido intervalo pode ser mais que suficiente. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem acima do limite superior do intervalo acima referido podem ser requeridos. Em modalidades adicionais ou suplementares os compostos de fórmula I ou II fórmula são administrados em dose única, uma vez ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em doses múltiplas, mais de uma vez por dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado duas vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado três vezes por dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado quatro vezes por dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado mais de quatro vezes ao dia. Em algumas modalidades, o indivíduo sofrendo de uma doença inflamatória é um mamífero. Em modalidades adicionais ou suplementares, o indivíduo é um ser humano. Em modalidades adicionais ou suplementares, uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método para o tratamento ou a profilaxia de câncer em um indivíduo compreendendo administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer cerebral, câncer de mama, câncer pulmonar, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de próstata, câncer renal, câncer colorretal ou leucemia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a doença fibrogénica é esclerodermia, polimiosite, lúpus, artrite reumatóide, cirrose hepáti-

ca, formação de quelóide, nefrite intersticial ou fibrose pulmonar. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer cerebral, câncer de mama, câncer pulmonar, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de próstata, câncer renal, câncer colorretal ou leucemia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer cerebral ou carcinoma adrenocortical. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer de mama. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer de ovário. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer pancreático. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é câncer de próstata. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer renal. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é o câncer colorretal. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é a leucemia mielóide. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é glioblastoma. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é limfoma folicular. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é leucemia aguda pré-B. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é leucemia-B linfocítica crônica. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é mesotelioma. Em modalidades adicionais ou suplementares, o câncer é câncer de linhagem de pequenas células. Em algumas modalidades, a composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II é administrada em combinação com uma terapia complementar. Em modalidades adicionais ou suplementares, a terapia adicional é terapia por radiação, quimioterapia ou uma combinação de ambas. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II é administrada em combinação com pelo menos um agente terapêutico. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogênese e agentes antineoplásicos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente antineoplásico é selecionado a partir do grupo consistindo em agentes alquilantes, antimetabólitos, epidiofilotoxinas; enzimas antineoplásica, inibidores da topoisomerase, procarbazinas, mitoxantrona, complexos de coordenação platinados, modificadores da

resposta biológica e inibidores do crescimento, agentes terapêuticos hormonal/anti-hormonal e fatores de crescimento hematopoiéticos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é selecionado a partir de taxol, bortezomib ou ambos. Em algumas modalidades, a composição é

5 administrada por via oral, intraduodenalmente, parentericamente (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou por infusão), topicamente ou retalmente. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 1000 mg/kg em peso corporal/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula

10 II está na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/kg/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,001 a cerca de 7 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,01 a cerca de 7 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares,

15 a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,02 a cerca de 5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,05 a cerca de 2,5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,1 a cerca de 1 g/dia. Em modalidades

20 adicionais ou suplementares, níveis de dosagem abaixo do limite inferior do referido intervalo talvez possam ser mais que suficiente. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem acima do limite superior do intervalo acima referido podem ser requeridos. Em modalidades adicionais ou suplementares os compostos de fórmula I ou fórmula II são administrados

25 em dose única, uma vez ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em doses múltiplas, mais de uma vez ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado duas vezes ao dia. Em

30 modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado três vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado quatro

vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado mais de quatro vezes por dia. Em algumas modalidades, o indivíduo sofrendo de câncer é um mamífero. Em modalidades adicionais ou suplementares, o indivíduo é um ser humano. Em

5 modalidades adicionais ou suplementares, uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada.

Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada para um método de reduzir o tamanho do tumor, inibindo o aumento do tamanho do

10 tumor, reduzir a proliferação tumoral ou impedindo a proliferação tumoral em um indivíduo, compreendendo administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o tamanho

15 do tumor é reduzido. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 1%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 2%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 3%. Em modalidades adicionais ou suplementares,

20 o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 4%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 5%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 10%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 20%. Em

25 modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 25%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 30%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 40%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 50%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 60%. Em

30 modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzi-

do em pelo menos 70%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 75%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 80%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 85%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 90%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tamanho de um tumor é reduzido em pelo menos 95%. Em modalidades adicionais ou suplementares, o tumor é erradicado. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor não aumenta. Em algumas modalidades, a proliferação do tumor é reduzida. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 1%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 2%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 3%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 4%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 5%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 10%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 20%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 25%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 30%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 40%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 50%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 60%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 70%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 75%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 75%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 80%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 90%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é reduzida em pelo menos 95%. Em algumas modalidades, a proliferação tumoral é impedida. Em algumas modalidades, a composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada em combi-

nação com uma terapia complementar. Em modalidades adicionais ou suplementares, a terapia adicional é terapia por radiação, quimioterapia ou uma combinação de ambas. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II é

5 administrada em combinação com pelo menos um agente terapêutico. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo de agentes citotóxicos, agente antiangiogênese e agentes antineoplásicos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente antineoplásico é selecionado a partir do grupo consistindo em agentes alqui-

10 lantes, antimetabólitos, epidofillotoxinas, enzimas antineoplásicas, inibidores da topoisomerase, procarbazinas, mitoxantronas, complexos de coordenação platinados, modificadores da resposta biológica e inibidores do crescimento, agentes terapêuticos hormonal/anti-hormonal e fatores de crescimento hematopoiéticos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o agente

15 terapêutico é selecionado a partir de taxol, bortezomib ou ambos. Em algumas modalidades adicionais ou suplementares, a composição é administrada por via oral, intraduodenalmente, parentericamente (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou por infusão), topicamente ou retalmente. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de

20 compostos de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 1000 mg/kg em peso corporal/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/kg/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é de

25 cerca de 0,001 a cerca de 7 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,01 a cerca de 7 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,02 a cerca de 5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de com-

30 postos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,05 a cerca de 2,5 g/ dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,1 a cerca de 1 g/dia. Em modalidades

- adicionais ou suplementares, níveis de dosagem abaixo do limite inferior do referido intervalo podem ser mais que suficiente. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem acima do limite superior do intervalo acima referido podem ser requeridos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em dose única, uma vez ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em doses múltiplas, mais de uma vez por dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado duas vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado três vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado quatro vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado mais de quatro vezes ao dia. Algumas modalidades, o indivíduo que sofre de câncer é um mamífero. Em modalidades adicionais ou suplementares, o indivíduo é um ser humano. Em modalidades adicionais ou suplementares, uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I ou fórmula II é administrada.
- Em outros aspectos, a presente invenção é direcionada a um método para alcançar um efeito em um paciente compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo a um paciente, onde o efeito é selecionado a partir do grupo consistindo em inibição de vários cânceres, doenças imunológicas e doenças inflamatórias. Em algumas modalidades, o efeito é a inibição de vários cânceres. Em modalidades adicionais ou suplementares, o efeito é a inibição de doenças imunológicas. Em modalidades adicionais ou suplementares, o efeito é a inibição de doenças inflamatórias. Em algumas modalidades, a composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II é administrada em combinação com uma terapia complementar. Em modalidades adicionais ou suplementares a

terapia complementar é terapia por radiação, quimioterapia ou uma combinação de ambas. Em modalidades adicionais ou suplementares, a composição compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada em combinação com pelo menos um agente terapêutico. Em algumas modalidades, a composição é administrada oralmente, intraduodenalmente, parentericamente (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou por infusão), topicamente ou retalmente. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 1000 mg/kg em peso corporal/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de Fórmula I ou fórmula II está na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/kg/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é de cerca de 0,001 a cerca de 7 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,01 a cerca de 7 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,02 a cerca de 5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de composto de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,05 a cerca de 2,5 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, a quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II é cerca de 0,1 a cerca de 1 g/dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem abaixo do limite inferior do referido intervalo podem ser mais que suficiente. Em modalidades adicionais ou suplementares, níveis de dosagem acima do limite superior do intervalo podem ser exigidos. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em dose única, uma vez por dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado em doses múltiplas, mais de uma vez por dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado duas vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado três vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado

quatro vezes ao dia. Em modalidades adicionais ou suplementares, o composto de fórmula I ou fórmula II é administrado mais de quatro vezes ao dia. Em algumas modalidades, o indivíduo sofrendo de câncer é um mamífero. Em modalidades adicionais ou suplementares, o indivíduo é um ser humano.

- 5 Em modalidades adicionais ou suplementares, uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um sal farmaceuticamente aceitável do composto de Fórmula I ou fórmula II é administrada.

Incorporação por Referência

- 10 Todas as publicações e pedidos de patentes mencionados no presente relatório são incorporados aqui pela referência na mesma extensão como se cada publicação individual ou pedido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência.

Descrição Detalhada

- 15 As novas características da invenção são estabelecidas com particularidade nas reivindicações anexadas. Uma melhor compreensão das características e vantagens da presente invenção será obtida por referência à seguinte descrição detalhada, ilustrações que estabelecem modalidades ilustrativas, em que os princípios da invenção são utilizados.

- 20 Embora modalidades preferidas da presente invenção tenham sido mostradas e descritas aqui, tais modalidades são fornecidas apenas a título de exemplo. Subentende-se que várias alternativas para as modalidades da invenção descritas aqui podem ser empregadas na prática da invenção. Aqueles versados na técnica irão apreciar que inúmeras variações, mudanças e substituições são possíveis sem se afastar da invenção. Pretende-se que as reivindicações seguintes definam o escopo dos aspectos da invenção e que métodos e estruturas dentro do escopo destas reivindicações e suas equivalentes sejam desta forma abrangidos.
- 25

- 30 Os cabeçalhos das seções usados aqui são apenas para fins organizacionais e não são para serem interpretados como limitando ao objeto descrito. Todos os documentos ou partes dos documentos, citados no pedido, incluindo, sem limitação, patentes, pedidos de patentes, artigos, livros, manuais, e tratados são expressamente incorporados por referência, na sua

totalidade para qualquer finalidade.

Determinada Terminologia Química

- A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos utilizados aqui têm o mesmo significado que comumente é entendido por um versado na técnica em que o assunto objeto reivindicado pertence. Todas as patentes, pedidos de patentes, matérias publicadas, referidos durante toda a descrição aqui, salvo referência em contrário, são incorporados por referência em sua totalidade. No caso em que existe uma pluralidade de definições para termos aqui, essas prevalecem nesta seção.
- 5 Quando for feita referência a um URL ou outro identificador ou endereço, entende-se que tais identificadores podem mudar e informações especiais sobre a internet podem entrar e sair, mas as informações equivalentes podem ser encontradas através de pesquisas na internet ou de outras fontes de referência adequadas. Referências além destas evidências a disponibilidade e disseminação públicas de tais informações.
- 10
- 15

- É para ser entendido que a descrição geral acima e a descrição detalhada seguinte são exemplos e apenas explanação e não são restritivas de qualquer assunto reivindicado. Neste pedido, o uso do singular inclui o plural a menos que especificado de outra maneira. Deve ser notado que, como usado no relatório e nas reivindicações anexadas, as formas singulares "um", "uns" e "o" incluem o plural referente a menos que o contexto claramente ordene de outra maneira. Deve também ser notado que o uso de "ou" significa "e/ou" salvo disposição de outra maneira. Além disso, o uso do termo "incluindo", bem como outras formas, tais como "incluir", "incluído", e "incluídos" não são limitantes.
- 20
- 25

- Definição de padrão de termos químicos pode ser encontrada em obras de referência, incluindo Carey e Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED" Vols A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Salvo indicação ao contrário, os métodos convencionais de espectroscopia de massa, RMN, HPLC, IV e espectroscopia UV/Vis e farmacologia, para um versado são empregados. Salvo definições específicas são fornecidas, a nomenclatura empregada em conexão com, e os procedimentos e
- 30

técnicas de laboratório de química analítica, química orgânica sintética, química farmacêutica e medicinal descritos aqui são aqueles conhecidos na técnica. Técnicas padrão podem ser utilizadas para sínteses químicas, análises químicas, preparação farmacêuticas, formulações e entrega e o tratamento de pacientes. Reações e técnicas de purificação podem ser realizadas, por exemplo, utilizando kits de especificações do fabricante ou como comumente realizadas na técnica ou como descrito a seguir. As técnicas e procedimentos precedentes podem ser geralmente realizados de métodos convencionais bem conhecidos na técnica e, como descritos em diversas referências gerais e mais específicas que sejam citados e discutidos ao longo do presente relatório. Durante o relatório, grupos e substituintes destes podem ser escolhidos por um versado na técnica para fornecer compostos e porções estáveis.

Quando grupos substituintes estão especificados por suas fórmulas químicas convencionais, escrita da esquerda para a direita, eles igualmente abrangem os substituintes quimicamente idênticos que resultariam da escrita da estrutura da direita para a esquerda. Como um exemplo não limitante, $-\text{CH}_2\text{O}$ é equivalente a $-\text{OCH}_2-$

Salvo de outra maneira observado, o uso de termos químicos gerais como, tal como embora não limitado a "alquila", "amina", "arila," são equivalentes às suas formas substituídas opcionalmente. Por exemplo, "alquila", conforme usado aqui inclui opcionalmente alquila substituída.

Os compostos apresentados aqui podem possuir um ou mais estereocentros e cada centro pode existir em uma configuração R ou S, ou combinações dos mesmos. Da mesma forma, os compostos apresentados neste aqui podem possuir uma ou mais ligações duplas e cada uma pode existir na configuração E (trans) ou Z (cis) configuração, ou combinações dos mesmos. Apresentação de um particular estereoisômero, regioisômero, diastereômero, enantiômero ou epímero deve ser interpretada no sentido de incluir todos os possíveis estereoisômeros, regioisômeros, diastereômeros, enantiômeros ou epímeros e suas misturas. Assim, os compostos aqui apresentados incluem todas configurações separadas, estereoisômeros, regioi-

sômeros, diastereômeros, enantiomérica, e formas epiméricas, bem como as respectivas misturas. Técnicas para inversão ou deixar inalterada um estereocentro particular e aquelas para separação de misturas de estereoisômeros são bem conhecidas e na técnica é bem dentro da capacidade de um versado na técnica para escolher um método adequado para uma determinada situação. Ver, por exemplo, Furniss et al (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5 sup TH ED, Longman Scientific and Technical Ltd, Essex, 1991, 809-816, and Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

10 Os termos "fração", "fração química", "grupo" e "grupo químico", conforme usados aqui referem-se a um segmento específico ou grupo funcional de uma molécula. Frações químicas são muitas vezes reconhecidas como entidades químicas embutidas ou anexadas a uma molécula.

15 O termo "ligação" ou "ligação simples" refere-se a uma ligação química entre dois átomos ou duas frações quando os átomos unidos pela ligação são considerados como parte da subestrutura maior.

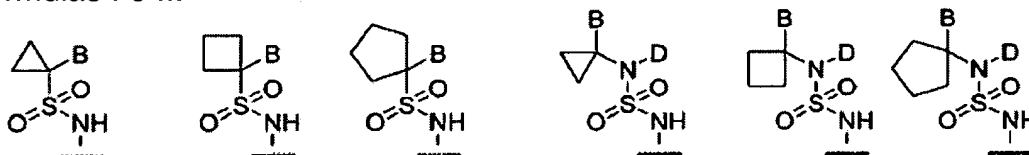
O termo "grupo catalítico" refere-se a um grupo químico funcional que ajuda a catalisação por atuação a menor barreira de ativação para a reação.

20 O termo "opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância descrito posteriormente poderá ou não acontecer, e que a descrição inclui exemplos quando tal evento ou circunstância ocorre e exemplos em que não ocorrem. Por exemplo, "alquila opcionalmente substituída", significa que tanto "alquila" ou "alquila substituída", como definido abaixo. Além disso, um grupo opcionalmente substituído pode ser não-substituído (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), totalmente substituído (por exemplo, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), monosubstituído (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) ou substituído no nível em qualquer lugar, entre totalmente substituído e monossustituído (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ -, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$ -, etc). Será entendido por um versado na técnica com relação a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes que tais grupos não têm a intenção de introduzir qualquer substituição ou substituição padrão (por exemplo, alquila substituída inclui grupos

cicloalquila opcionalmente substituída, que por sua vez, são definidos como incluindo grupos alquila opcionalmente substituída, potencialmente *ad infinitum*) que são estericamente impraticáveis e/ou sinteticamente não-viáveis. Assim, quaisquer substituintes descritos devem ser geralmente entendidos

- 5 como tendo um peso molecular máximo de cerca de 1.000 Dáltons, e, mais geralmente, até cerca de 500 Dáltons (exceto aqueles exemplos onde substituintes macromoleculares são claramente pretendidos, por exemplo, polipeptídeos, polissacarídeos, polietileno glicóis, DNA, RNA, por exemplo).
- 10 Como usado aqui, C₁-C_x inclui C₁-C₂, C₁-C₃... C₁-C_x. A título de exemplo, apenas, um grupo designado como "C₁-C₄" indica que há um a quatro átomos de carbono na fração, ou seja, grupos contendo 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono 2, 3 átomos de carbono ou 4 átomos de carbono, bem como faixas C₁-C₂ e C₁-C₃. Assim, só a título de exemplo, "C₁-C₄ alquila" indica que há um a quatro átomos de carbono no grupo alquila, ou
- 15 seja, o grupo alquila é selecionado entre metila, etila, propila, *iso*-propila, *n*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila e *t*-butila. Quando ele aparece aqui, um intervalo numérico, como "1 a 10" refere-se a cada número inteiro no dado intervalo, por exemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que o grupo pode ter 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono,
- 20 carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, 9 átomos de carbono ou 10 átomos de carbono.

- Os termos "A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila", conforme usado aqui se refere às seguintes estruturas de compostos de
- 25 fórmulas I e II:



Compostos de fórmula I

Compostos de fórmula II

O termo "hidrocarboneto", como usado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo químico ou composto contendo apenas átomos de carbono e hidrogênio.

O termo "heteroátomo" ou "hetero", como usado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a um átomo com exceção de carbono ou hidrogênio. Heteroátomos podem ser independentemente selecionados entre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo, silício, selênio e estanho, mas
 5 não estão limitados a estes átomos. Em modalidades em que dois ou mais heteroátomos estão presentes, dois ou mais heteroátomos podem ser os mesmos que cada outro, ou alguns ou todos os dois ou mais heteroátomos cada um pode ser diferente dos outros.

O termo "alquila" tal como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a uma cadeia reta opcionalmente substituída ou monorradi-
 10 cal de hidrocarboneto saturado de cadeia ramificada opcionalmente substituída tendo de um a cerca de dez átomos de carbono, mais de preferência de um a seis átomos de carbono. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a metila, etila, n-propila, isopropila, 2-metil-1-propila, 2-metil-2-propila, 2-
 15 metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-3-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 2-metil-1-pentila, 3-metil-1-pentila, 4-metil-1-pentila, 2-metil-2-pentila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 2,2-dimetil-1-butila, 3,3-dimetil-1-butila, 2-etil-1-butila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, n-pentila, isopentila, n-pentila, terc-amila e hexila, e grupos alquila maiores, tais como, heptila, octila e similares.
 20 Quando ele aparece aqui, um intervalo numérico, como "C₁-C₆ alquila" ou "C₁₋₆ alquila", que significa que o grupo alquila pode ser composto por 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 átomos de carbono, embora a presente definição abrange igualmente à ocorrência do termo "alquila" quando não for
 25 designado intervalo numérico.

O termo "alquileno", como usado aqui, isoladamente ou em combinação, se refere a uma dirradical derivado do monorradical definido acima, alquila. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a, metileno(-CH₂-), etileno(-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH (CH₃)
 30 CH₂-) e similares.

O termo "alquenila" tal como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a uma cadeia reta opcionalmente substituída ou monorra-

dical de hidrocarboneto de cadeia ramificada opcionalmente substituída tendo uma ou mais ligações dupla carbono-carbono e tendo de dois a cerca de dez átomos de carbono, mais preferivelmente de dois a cerca de seis átomos de carbono. O grupo pode estar tanto na conformação cis ou trans sobre a(s) ligação (ões) dupla (s) e deve ser interpretado no sentido de incluir os dois isômeros. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a etenil(-CH = CH₂), 1-propenila (-CH₂CH = CH₂), isopropenila [-C(CH₃)=CH₂], butenila, 1,3-butadienila e similares. Quando ele aparece aqui, um intervalo numérico, como "C₂-C₆ alquenila" ou "C₂₋₆ alquenila", que significa que o grupo alquenila pode ser composto por 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 átomos de carbono, embora a presente definição abrange igualmente a ocorrência do termo "alquenila" quando não for designado intervalo numérico.

O termo "alquenileno", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, se refere a uma dirradical derivado de monorradical alquenila definido acima. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a etenileno (-CH = CH-), isômeros propenileno (por exemplo, -CH = CH₂CH-e-C (CH₃) = CH-) e similares.

O termo "alquinila" tal como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a uma cadeia reta opcionalmente substituída ou monorradical de hidrocarboneto de cadeia ramificada opcionalmente substituída tendo um ou mais ligações tripla de carbono-carbono e com cerca de dois a dez átomos de carbono, de preferência mais de dois a cerca de seis átomos de carbono. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a etinila, 2-propinilbutila, 2-butenila, 1,3-butadiinila e similares. Quando ele aparece aqui, um intervalo numérico, como "C₂-C₆ alquinila" ou "C₂₋₆ alquinila", significa que o grupo alquinila pode ser composto por 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 átomos de carbono, embora a presente definição abrange igualmente a ocorrência do termo "alquinila" quando não for designado intervalo numérico.

O termo "alquinileno", como usado aqui, isoladamente ou em combinação, se refere a uma dirradical derivado de monorradical definido

acima alquinila. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a etinileno ($-C \equiv C-$), propargileno ($-CH_2-C \equiv C-$) e similares.

O termo "alifático", como usado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se a uma cadeia reta ou cadeia ramificada opcionalmente substituída, não-cíclica, saturada, parcialmente insaturada, hidrocarbonetos totalmente não-aromáticos insaturados. Assim, o termo coletivamente inclui grupos alquila, alquenila e alquinila.

Os termos "heteroalquila", "heteroalquenila" e "heteroalquinila" tais como utilizados aqui, sozinhos ou em combinação, referem-se a estruturas alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituídas, respectivamente, conforme descrito acima, no qual uma ou mais átomos de carbono de cadeia de esqueleto (átomos de hidrogênio e qualquer associado, conforme o caso) são com cada um, independentemente substituído por um heteroátomo (ou seja, um átomo a exceção de carbono, tal como, não se limitando ao oxigênio, nitrogênio, enxofre, silício, fósforo, estanho ou combinações dos mesmos), ou grupo heteroatômico, tal como, não se limitando $-O-O-$, $-S-S-$, $-O-S-$, $-S-O-$, $=N-N=$, $-N=N-$, $-N = N-NH-$, $-P(O)_2-$, $-O-P(O)_2-$, $-P(O)_2-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, e $-SnH_2$ e similares.

Os termos "haloalquila", "haloalquenila" e "haloalquinila", tais como utilizados aqui, sozinhos ou em combinação, referem-se a grupos alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituídos, respectivamente, como definidos anteriormente, em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, dois ou mais átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de halogênio que são os mesmos como em cada um (por exemplo, difluorometila), em outras modalidades dois ou mais átomos de hidrogênio podem ser substituídos por halogênios que não são todos da mesma forma uns aos outros (por exemplo, 1-cloro-1-flúor-1-iodoetila). Exemplos não-limitantes de grupos haloalquila são fluormetila e bromoetila. Um exemplo de um grupo haloalquenila não-limitante é bromoetenila. Um exemplo de um grupo haloalquinila é cloroetinila.

O termo "perhalo" como utilizado aqui, sozinho ou em combina-

ção, refere-se aos grupos em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por flúor, cloro, bromo, iodo ou combinações dos mesmos. Assim, como um exemplo não-limitante, o termo "perhaloalquila" refere-se a um grupo alquila, conforme definido aqui, no qual todos os átomos de H foram substituídos por flúor, cloro, bromo, iodo ou combinações dos mesmos. Um exemplo não limitante de um grupo perhaloalquila é bromo, cloro, fluormetila. Um exemplo não limitante de um grupo perhaloalquenila é tricloroetenila. Um exemplo de um grupo perhaloalquinila é tribromopropinila.

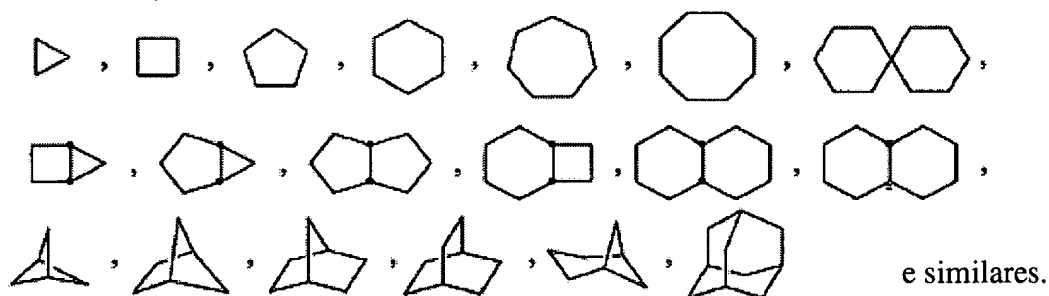
O termo "cadeia de carbono", como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a qualquer grupo alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila ou heteroalquinila, que é linear, cíclico, ou qualquer combinação dos mesmos. Se a cadeia é parte de um ligante e o ligante compreende um ou mais anéis como parte do núcleo central, para efeitos de cálculo da cadeia de comprimento, toda a "cadeia" inclui apenas os átomos de carbono que compõem a parte inferior ou superior de um determinado círculo, e não ambos, e onde os anéis superior e inferior não são equivalentes em comprimento, a menor distância será utilizada na determinação do comprimento da cadeia. Se a cadeia contém heteroátomos como parte da espinha dorsal, aqueles átomos não são calculados como parte do comprimento da cadeia de carbono.

Os termos "ciclo", "cíclico", "anel" e "anel membrado", como aqui utilizados, isoladamente ou em combinação, referem-se a qualquer estrutura covalentemente fechada, incluindo alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos e policíclicos fundidos ou não fundidos a sistemas de anel como descritos aqui. Anéis podem ser opcionalmente substituídos. Anéis podem fazer parte de um sistema de anéis fundido. O termo "membros" é utilizado para designar o número de átomos de esqueletos que constitui o anel. Assim, só a título de exemplo, ciclohexano, piridina, pirano e pirimidina são anéis de 6 membros e ciclopentano, pirrol, tetrahydrofurano e tiofeno são anéis de 5 membros.

O termo "fundido", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, refere-se a estruturas cíclicas em que dois ou mais anéis divi-

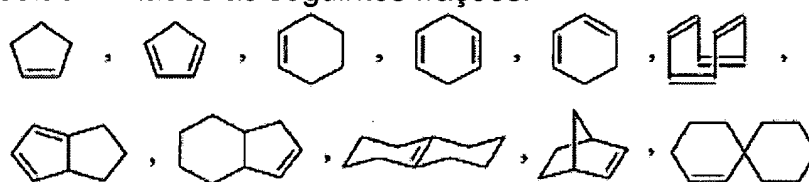
dem uma ou mais ligações.

O termo "cicloalquila" como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um anel monorradical de hidrocarboneto, saturado, opcionalmente substituído, contendo cerca de três a quinze átomos de carbono ou átomos de carbono de anel de três a cerca de dez anéis, embora possa incluir adicionais, átomos de carbono sem-anel como substituintes (por exemplo, metilciclopropila). Quando ele aparece aqui, um intervalo numérico, como " C_3 - C_6 cicloalquila" ou " C_{3-6} cicloalquila", que significa que o grupo cicloalquila pode consistir em 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 átomos de carbono, ou seja, é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloheptila, embora a presente definição abranja igualmente a ocorrência do termo "cicloalquila" onde nenhum intervalo numérico é designado. O termo inclui radicais fundidos, não-fundidos, ligados, e espiro. Uma cicloalquila fundido pode conter dois a quatro anéis fundidos em que o anel de attachment é um anel cicloalquila e o outro anel individual pode ser alicíclico, heterocíclico, aromático, heteroaromático ou qualquer combinação dos mesmos. Exemplos incluem, mas não estão limitados, aos sistemas de anel ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila, decalinila, e biciclo [2.2.1]heptila e adamantila. Exemplos incluem, mas não estão limitados às seguintes frações.



O termo "cicloalquenila" como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um hidrocarboneto não aromático opcionalmente substituído, anel monorradical, tendo uma ou mais duplas ligações carbono-carbono e três a cerca de vinte anéis de átomos de carbono, três a cerca de doze anéis de átomos de carbono, ou cerca de três a dez anéis de átomos de carbono. O termo inclui radicais fundidos, não-fundidos, ligados e espiro. Um cicloalquenila fundido pode conter dois a quatro anéis fundidos em que o

- anel de fixação é um anel cicloalquenila, e os outros anéis individuais podem ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos ou qualquer combinação dos mesmos. Sistemas de anéis fundidos podem ser fundidos transversalmente em uma ligação que é uma ligação simples de carbono-carbono ou uma dupla ligação carbono-carbono. Exemplos de cicloalquenila incluem, mas não estão limitados a sistemas de anéis ciclohexenila, ciclo-
- 5 pentadienila e biciclo [2.2.1]hept-2-eno. Exemplos ilustrativos incluem, mas não estão limitados às seguintes frações:

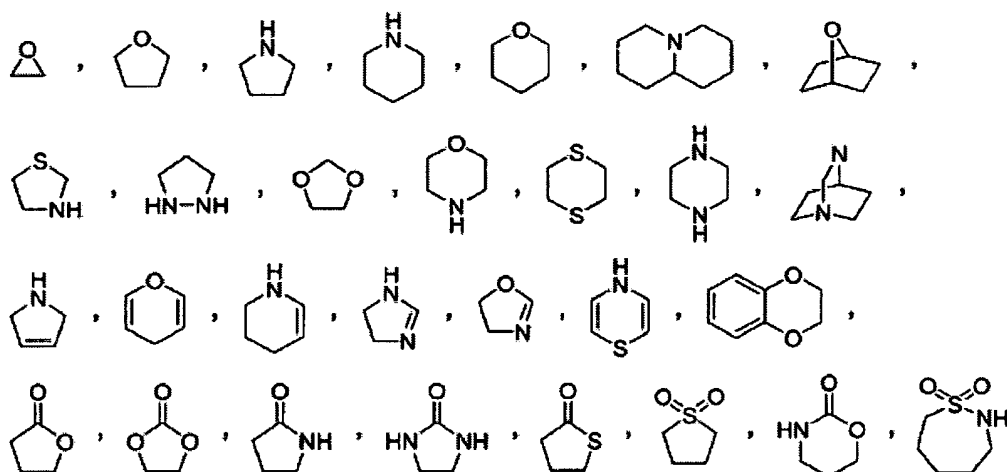


e similares

- O termo "alíciclica" ou "alícíclico" como utilizado aqui, sozinho ou
- 10 em combinação, refere-se a um sistema de anel hidrocarboneto não-aromático totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, saturado, opcionalmente substituído, contendo de três a cerca de vinte anéis de átomos de carbono, três a cerca de doze anéis de átomos de carbono ou cerca de três a dez anéis de átomos de carbono. Assim, os termos coletivamente in-
- 15 cluem grupos cicloalquila e cicloalquenila.

- Os termos "heterocíclica não aromático" e "heteroalíciclica" como utilizados aqui, sozinhos ou em combinação, referem-se a anéis monorradi-
- 20 cais não-aromáticos totalmente insaturados ou parcialmente insaturados, saturados, opcionalmente substituídos contendo cerca de três a vinte átomos por anel, onde um ou mais dos átomos anel são átomos diferentes de carbono, independentemente selecionados entre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo, silício, selênio e estanho, mas não estão limitados a esses átomos. Em modalidades em que dois ou mais heteroátomos estão presentes
- 25 no anel, dois ou mais heteroátomos podem ser os mesmos que cada outro, ou alguns ou todos os dois ou mais heteroátomos, cada um pode ser diferente dos outros. Os termos incluem radicais fundidos, não-fundidos, ligados e espiro. Radical heterocíclico não-aromático fundido pode conter dois a quatro anéis fundidos onde o anel de anexação é um heterociclo não aromático e os outros anéis individuais podem ser alicíclicos, heterocíclicos, aro-

mático, heteroaromáticos ou qualquer combinação dos mesmos. Sistemas de anel fundido podem ser fundidos em uma ligação simples ou uma ligação dupla, assim como qualquer ligação que seja carbono-carbono, carbono-heteroátomo ou heteroátomo-heteroátomo. Os termos incluem também radicais tendo cerca de três a doze átomos no anel da estrutura principal, bem como aqueles que têm cerca de três a dez átomos no anel da estrutura principal. Anexação de uma subunidade não aromática heterocíclica a sua molécula parenteral pode ser via um heteroátomo ou átomo de carbono. Da mesma forma, substituição adicional pode ser efetuada através de um heteroátomo ou um átomo de carbono. Como um exemplo não limitante, uma imidazolidina heterocíclica aromática não pode ser anexada a uma molécula parenteral via tanto de seus átomos N (imidazolidin-1-ila ou imidazolidin-3-ila) ou qualquer dos seus átomos de carbono (imidazolidin-2-ila, imidazolidin-4-ila ou imidazolidin-5-ila). Em determinadas modalidades, heterocíclicos não aromáticos contêm um ou mais grupos carbonila ou tiocarbonila, tais como, por exemplo, grupos contendo oxo e tio. Exemplos incluem, mas não estão limitados a pirrolidinila, tetrahydrofuranila, dihydrofuranila, tetrahydrotienila, tetrahydropiranila, dihydropiranila, tetrahydrotiopiranila, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanila, piperazinila, azetidinila, oxetanila, tietanila, homopiperidnila, oxepanila, tiepanila, oxazepinila, diazepmila, tiazepmila, 1,2,3,6-tetrahydropiridinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, indolinila, piranil-2H, 4H-piranila, dioxanila, 1,3-dioxolanila, pirazolmila, ditianila, ditiolanila, dihydropiranila, dihydrotienila, dihydrofuranila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, 3-azabicyclo [3.1.0]hexanila, 3-azabicyclo [4.1.0]heptanila, 3H-indolila e quinolizinila. Exemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquila, também referidos como heterociclos não aromáticos, incluem:



e similares.

Os termos também incluem todas as formas de anel dos carboidratos, incluindo, mas não limitado, aos monossacarídeos, dissacarídeos e os oligossacarídeos.

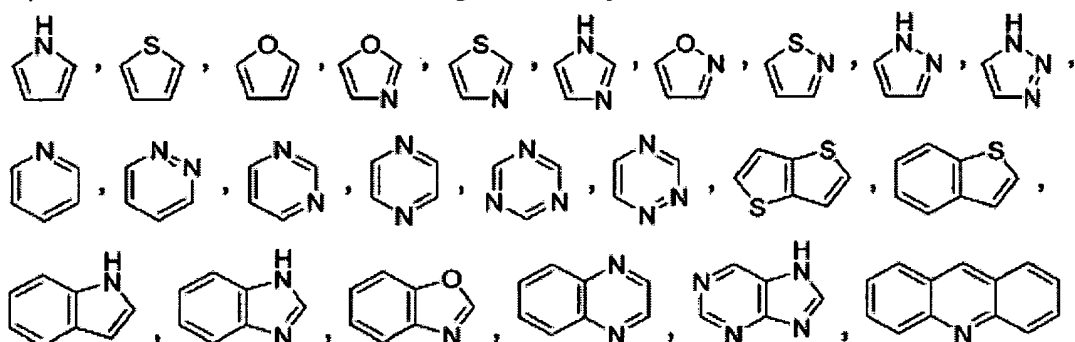
- 5 O termo "aromático", conforme usado aqui, refere-se a uma fração de anel, cíclica ou policíclica, planar tendo um sistema de elétron π deslocalizado contendo elétrons $4n + 2 \pi$, onde n é um número inteiro. Anéis aromáticos podem ser formados por cinco, seis, sete, oito, nove ou mais de nove átomos. Anéis aromáticos podem ser opcionalmente substituídos e podem ser monocíclicos ou policíclicos de anel fundido. O termo aromático engloba todos os anéis contendo carbono (por exemplo, fenila) e aqueles anéis que contêm um ou mais heteroátomos (por exemplo, piridina).

- 10 O termo "arila" como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical hidrocarboneto aromático opcionalmente substituído de seis a cerca de vinte anéis de átomos de carbono, e inclui anéis fundidos e não-fundidos. Um radical de anel fundido contém de dois a quatro anéis fundidos onde o anel de fixação é um anel arila e os outros anéis individuais podem ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos ou qualquer combinação dos mesmos. Além disso, o termo arila inclui anéis fundidos e não fundidos contendo de seis a cerca de doze átomos de carbono no anel, assim como aqueles que contêm cerca de seis a dez átomos de carbono no anel. Um exemplo não limitante de um grupo arila de único anel inclui fenila, um grupo arila de anel fundido inclui naftila, fenantrenila, antracenila, azulenila e um grupo biarila não fundido inclui bifenila.

O termo "arileno", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, se refere a uma dirradical derivado de monorradical definido acima, arila. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a 1, 2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftileno e similares.

5 O termo "heteroarila" como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a monorradicais aromáticos opcionalmente substituídos contendo cerca de cinco a cerca de vinte átomos no anel da estrutura principal, onde um ou mais átomos do anel é um heteroátomo independentemente selecionado entre oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo, silício, selênio e estanho, mas não se limitando a estes átomos e com a ressalva de que o dito
10 anel do grupo não contém dois átomos adjacentes O ou S. Em modalidades que dois ou mais heteroátomos estão presentes no anel, dois ou mais heteroátomos podem ser os mesmos que cada outro ou alguns ou todos os dois ou mais heteroátomos cada um pode ser diferente dos outros. O termo heteroarila inclui radicais heteroarila não fundidos ou fundidos opcionalmente substituídos por pelo menos um heteroátomo. O termo heteroarila inclui também heteroarila fundido e não-fundido tendo cerca de cinco a doze átomos no anel da estrutura principal, bem como aqueles tendo cerca de cinco a dez átomos no anel da estrutura principal. Ligação a um grupo heteroarila
15 pode ser feita via um átomo de carbono ou uma heteroátomo. Assim, como um exemplo não-limitante, um grupo imidiazol pode estar associado a uma molécula parental via qualquer dos seus átomos de carbono (imidazol-2-ila, imidazol-4-ila ou imidazol-5-ila), ou seus átomos de nitrogênio (imidazol-1-ila ou imidazol-3-ila). De qualquer forma, um grupo heteroarila pode ser também substituído via qualquer ou todos os seus átomos de carbono e/ou
20 qualquer ou todos os seus heteroátomos. Um radical heteroarila fundido pode conter dois a quatro anéis fundidos em que o anel de fixação é um anel heteroaromático e os outros anéis individuais podem ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos ou qualquer combinação dos mesmos. Um exemplo não-limitante de um único anel de grupo heteroarila inclui
25 piridila, grupos heteroarila de anel fundidos incluem benzimidazolila, quinolinila, acridinila, e um grupo bi-heteroarila não fundido inclui bipyridimila. Ou-

5 tros exemplos de heteroarila incluem, sem limitação, furanila, tienila, oxazoli-
 la, acridinila, fenazmila, benzimidazolila, benzofuranila, benzoxazolila, ben-
 zotiazolila, benzotiadiazolila, benzotiofenila, benzoxadiazolila, benzotriazolila,
 imidazolila, indolila, isoxazolila, isoquinolinila, indolizinila, isotiazolila, isoindo-
 lioxadiazolila, indazolila, piridila, piridazila, pirimidila, pirazinila, pirrolila, pi-
 razmila, pirazolila, punnila, ftalazinila, pteridinila, quinolrila, quimazolinila,
 quinoxanila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, friazinila, tiadiazolila e similares e
 os seus óxidos, como, por exemplo, piridil-N-óxido. Exemplos ilustrativos de
 grupos heteroarila incluem as seguintes frações:



10 e similares.

O termo "heteroarileno", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, se refere a uma dirradical derivado de monorradical heteroarila definido acima. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a piridinila e pirimidinila.

15 O termo "heterociclila", conforme utilizado aqui, sozinho ou em combinação, se refere coletivamente a grupos heteroalíciclila e heteroarila. Aqui, o número de átomos de carbono em um heterociclo é indicado (por exemplo, C₁-C₆ heterociclo), pelo menos um átomo sem ser carbono (heteroátomo) deve estar presente no anel. Designações, tais como, "C₁-C₆ heterociclo" referem-se apenas ao número de átomos de carbono no anel e não se referem ao
 20 número total de átomos no anel. Designações como "heterociclo de 4-6 membros" referem-se ao número total de átomos que estão contidos no anel (ou seja, quatro, cinco, seis membros no anel, em que pelo menos um átomo é um átomo de carbono, no mínimo, um átomo é um heteroátomo e os restantes dois
 25 a quatro átomos são tanto átomos de carbono ou heteroátomos). Para heterociclos tendo dois ou mais heteroátomos, aqueles dois ou mais heteroátomos

podem ser os mesmos ou diferentes entre si. Heterociclos podem ser opcionalmente substituídos. Grupos heterocíclicos não aromáticos incluem grupos tendo apenas três átomos no anel, enquanto grupos heterocíclicos aromáticos devem ter, pelo menos, cinco átomos no anel. Ligação (ou seja, acoplamento a
5 uma molécula parental ou substituição adicional) a um heterociclo pode ser efetuada via de um heteroátomo ou um átomo de carbono.

O termo "carbociclila", como aqui utilizado, isoladamente ou em combinação, se refere coletivamente a grupos aliciclila e arila, ou seja, todo carbono, covalentemente de estrutura de anel fechado, em que possa ser
10 saturado, parcialmente insaturado, totalmente insaturado ou aromático. Anéis carbocíclicos podem ser formados por três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove ou mais de nove átomos de carbono. Carbociclos podem ser opcionalmente substituídos. O termo distingue carbocíclicos de anéis heterocíclicos em que a espinha dorsal do anel contém pelo menos um átomo que
15 seja diferente do carbono.

O termo "halogênio", "halo" ou "haletos", tal como utilizado aqui, isoladamente ou em combinação refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "hidróxi" tal como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se ao monorradical -OH.

20 O termo "ciano", tal como utilizado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se ao monorradical -CN.

O termo "cianometila", tal como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se ao monorradical -CH₂CN.

O termo "nitro", tal como utilizado aqui, isoladamente ou em
25 combinação, refere-se ao monorradical -NO₂.

O termo "óxi", tal como utilizado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se ao dirradical -O-.

O termo "oxo", tal como utilizado aqui, isoladamente ou em combinação, refere-se ao dirradical = O.

30 O termo "carbonila" tal como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se à dirradical -C (=O)-, que também pode ser escrito como -C(O) -.

O termo "carbóxi" ou "carboxila" tal como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se à fração -C(O)OH , que também pode ser escrita como -COOH .

O termo "alcóxi" tal como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical éter alquila, -O-alquila , incluindo os grupos -O-alifáticos e -O-carbociclila , onde os grupos alquila, alifáticos e carbociclila podem ser opcionalmente substituídos, e onde os termos alquila, alifáticos e carbociclila são como aqui definidos. Exemplos não limitantes de radicais alcóxi incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi e similares.

O termo "sulfinila" tal como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se à dirradical -S (= O) - .

O termo "sulfonila" tal como utilizado aqui, sozinho ou em combinação, refere-se ao dirradical $\text{-S (= O)}_2\text{-}$.

Os termos "sulfonamida", "sulfonamido" e "sulfonamidila" tais como utilizados aqui, sozinhos ou em combinação, referem-se a grupos dirradical $\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$ e $\text{-NH-S(=O)}_2\text{-}$.

Os termos "sulfamida", "sulfamido" e "sulfamidila" tais como utilizados aqui, sozinhos ou em combinação, referem-se ao grupo dirradical $\text{-NH-S(=O)}_2\text{-NH-}$.

O termo "reagente", conforme usado aqui, refere-se a um nucleófilo ou eletrófilo usado para criar ligações covalentes.

É para ser entendido que nos exemplos em que dois ou mais radicais são utilizados em sucessão para definir um substituinte anexado a uma estrutura, o primeiro radical chamado é considerado ser terminal e o último radical chamado é considerado ser associado à estrutura em questão. Assim, por exemplo, o radical arilalquila está associado à estrutura em questão pelo grupo alquila.

Determinada Terminologia Farmacêutica.

O termo "inibidor MEK", conforme usado aqui refere-se a um composto que exibe um IC_{50} com relação à atividade MEK, não mais de cerca de 100 μM ou, no máximo, cerca de 50 μM , medido no ensaio Mehl qui-

nase descrito de forma geral aqui. "IC₅₀" é que concentração de inibidor que reduz a atividade de uma enzima (por exemplo, MEK) à metade do nível máximo. Compostos descritos aqui têm sido descobertos a exibir inibição contra MEK. Compostos da presente invenção exibem preferencialmente

5 IC₅₀ com relação a MEK, no máximo, em cerca de 10 µM, mais de preferência, não mais que cerca de 5 µM, ainda mais preferivelmente não mais que cerca de 1 µM, e mais preferencialmente, não mais que cerca de 200 nM, como medido no ensaio Mekl quinase descrito aqui.

O termo "sujeito", "paciente" ou "indivíduo", conforme usado aqui

10 em referência aos indivíduos sofrendo de uma doença, e similares, engloba mamíferos e não mamíferos. Exemplos de mamíferos incluem, mas não estão limitadas a, qualquer membro da classe dos Mamíferos: seres humanos, primatas não-humanos, como chimpanzés e outros símios e espécies de macacos; animais de fazenda, como bovinos, eqüinos, ovinos, caprinos, suínos;

15 nos; animais domésticos, como coelhos, cães e gatos, roedores, incluindo os animais de laboratório, tais como ratos, camundongos e cobaias, e similares. Exemplos de não-mamíferos incluem, mas não estão limitados a, aves, peixes e similares. Em uma modalidade dos métodos e composições fornecidos aqui, o mamífero é um ser humano.

20 Os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento", e outros gramaticalmente equivalentes utilizados aqui, incluem suavizar, diminuir ou atenuar uma doença ou condições dos sintomas, evitando sintomas adicionais, atenuar ou prevenir as causas metabólicas subjacentes dos sintomas, inibindo a doença ou condição, por exemplo, interrompendo o desenvolvimento da

25 doença ou condição, aliviando a doença ou condição, causando regressão da doença ou condição, aliviando uma condição causada pela doença ou condição ou parando os sintomas da doença ou condição e são pretendidos a incluir profilaxia. Os termos incluem ainda alcançar um benefício terapêutico e/ou um benefício profilático. Benefício terapêutico se entende por erradi-

30 cação ou melhoria da doença básica a ser tratada. Também, um benefício terapêutico é alcançado com a erradicação ou melhoria de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados com a doença básica, tal que uma melhoria

é observada no paciente, apesar do paciente ainda pode ser atingido com a doença básica. Para benefício profilático, as composições podem ser administradas a um paciente em risco de desenvolver uma doença particular ou para um paciente relatando um ou mais dos sintomas fisiológicos de uma
5 doença, apesar de um diagnóstico desta doença não poder ter sido feito.

O termo "quantidade eficaz", "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade farmacologicamente eficaz", como utilizado aqui, refere-se a uma quantidade suficiente de pelo menos um agente ou composto sendo administrado em que irá aliviar a certa medida um ou mais dos sintomas
10 da doença ou condição a ser tratada. O resultado pode ser uma redução e/ou atenuação dos sinais, sintomas ou causas de uma doença ou qualquer outra alteração desejada de um sistema biológico. Por exemplo, uma "quantidade eficaz" para uso terapêutico é a quantidade da composição compreendendo um composto conforme divulgado aqui requerido para fornecer
15 uma diminuição clinicamente significativa na doença. Uma quantidade "eficaz" adequada em qualquer caso individual pode ser determinada através de técnicas como, por exemplo, uma dose de estudo escalada.

A expressão "administrar", "administrando", "administração", e similares, tal como utilizado aqui, refere-se a métodos que podem ser utilizados para permitir a distribuição do composto ou composição ao local dese-
20 do de ação biológica. Esses métodos incluem, mas não estão limitados à via oral, via intraduodenal, injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular ou infusão), administração tópica e retal. Aqueles versados na técnica são familiares com técnicas de
25 administração que podem ser empregadas com os compostos e métodos descritos aqui, por exemplo, como discutido em Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edição atual), Mack Publishing Co., Easton, PA. Em modalidades preferidas, os compostos e composições aqui descritos
30 são administrados oralmente.

O termo "aceitável", como utilizado aqui, com relação a uma formulação, composição ou ingrediente, significa que não tem qualquer efei-

to negativo persistente sobre a saúde geral do sujeito sendo tratado.

O termo "farmaceuticamente aceitável", conforme usado aqui, refere-se a um material, tal como, diluente ou um veículo que não anule a atividade biológica ou propriedades dos compostos descritos aqui, e é relativamente atóxico, ou seja, o material pode ser administrado a um indivíduo sem causar efeitos biológicos indesejáveis ou interagindo em uma maneira deletéria com qualquer um dos componentes da composição em que está contido.

O termo "composição farmacêutica", tal como utilizado aqui, refere-se a um composto biologicamente ativo, opcionalmente misturado com pelo menos um componente químico farmaceuticamente aceitável, tal como, mas não se limitando a veículos, estabilizantes, diluentes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes e/ou excipientes.

O termo "veículo", como utilizado aqui, se refere relativamente a agentes ou compostos químicos atóxicos que facilitem a incorporação de um composto em células ou tecidos.

O termo "agonista", conforme usado aqui, refere-se a uma molécula, tal como, um composto, um fármaco, uma enzima ativadora ou modificador de hormônio em que melhora a atividade de outra molécula ou a atividade de um local do receptor.

O termo "antagonista", conforme usado aqui, refere-se a uma molécula, tal como, um composto, um fármaco, um inibidor de enzima, ou um modulador de hormônio em que diminua ou impede a ação de outra molécula ou a atividade do local do receptor.

O termo "modular", como utilizado aqui, significa interagir com um alvo, quer diretamente quer indiretamente, de forma a alterar a atividade do alvo, inclusive, só a título de exemplo, para melhorar a atividade do alvo, para inibir a atividade do alvo, para limitar a atividade do alvo, ou prolongar a atividade do alvo.

O termo "modulador", como aqui utilizado, refere-se a uma molécula que interage com um alvo, tanto diretamente quanto indiretamente. As interações incluem, mas não estão limitados a, interações de um agonista e um antagonista.

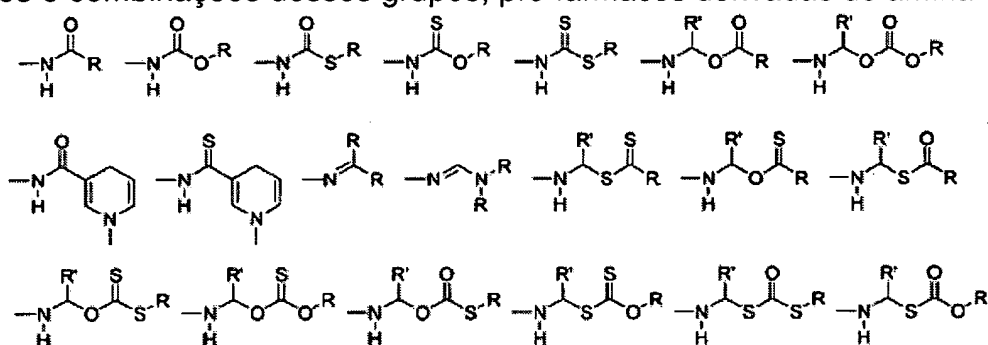
O termo "derivado ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável", conforme usado aqui, refere-se a qualquer sal, éster, sal de um éster ou outro derivado farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula I ou fórmula II, que, após a administração de um destinatário, é capaz de fornecer, tanto diretamente ou indiretamente, um composto desta invenção ou um metabólito ou resíduo farmaceuticamente ativo dos mesmos. Particularmente, derivados ou pró-fármaco favorecida são aqueles que aumentam a biodisponibilidade dos compostos desta invenção, quando tais compostos são administrados a um paciente (por exemplo, administrado oralmente, permitindo compostos a serem mais facilmente absorvidos na corrente sangüínea) ou que melhore a distribuição do composto original para um compartimento biológico (por exemplo, o cérebro ou sistema linfático).

O termo "sal farmaceuticamente aceitável", conforme usado aqui, refere-se aos sais que retêm a eficácia biológica livre de ácidos e bases dos compostos especificados e que não são biologicamente ou de outra forma indesejáveis. Compostos descritos aqui podem possuir grupos ácido ou básico e, por conseguinte, podem reagir com qualquer um de uma série de bases orgânicas ou inorgânicas, e de ácidos orgânicos e inorgânicos, para formar um sal farmaceuticamente aceitável. Estes sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação do composto da invenção, ou separadamente reagindo o composto purificado em sua forma de base livre como o adequado ácido orgânico ou inorgânico, e isolando o sal, assim formado. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles sais preparados por reação dos compostos aqui descritos com um ácido orgânico ou mineral ou uma base inorgânica, tais sais incluindo, acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bisulfato, bisulfito, brometo, butirato, butin-1,4-dioato, canforato, canfosulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloreto, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexine-1, 6-dioato, hidroxibenzoato, γ -hidroxibutirato, cloridrato, hidrobrometo, hidriodeto, 2-hidroxietanossul-

fonato, iodeto, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanossulfonato, mandelato metafosfato, metanossulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, piro-sulfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanossulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartarato de tiocianato, tosilato undeconato e xilenossulfonato. Outros ácidos, tais como oxálico, ao passo que, não sendo farmaceuticamente aceitável, podem ser empregados na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção dos compostos da invenção e seus sais de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis. (Ver, por exemplo, Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1.19.) Além disso, aqueles compostos descritos aqui, que podem incluir um grupo ácido livre pode reagir com uma base adequada, como sódio, carbonato ou bicarbonato de um cátion de metal farmaceuticamente aceitável, com amoníaco ou com uma amina orgânica primária, secundária ou terciária farmaceuticamente aceitável. Representantes de sais alcalinos ou alcalino-terrosos incluem lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e sais de alumínio e similares. Exemplos de base incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de colina, carbonato de sódio, $N^+(C_{1-4} \text{ alquila})_4$, e similares. Representantes de aminas orgânicas úteis para a formação de sais de adição base incluem etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolarnina, piperazina, e similares. Deve ficar entendido que os compostos descritos aqui também incluem a quaternização de quaisquer grupos básicos contendo nitrogênio que possa conter. Água ou óleo solúvel ou produtos dispersáveis podem ser obtidos por essa quaternização. Ver, por exemplo, Berge *et al.*, *supra*.

Pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos aqui incluem, mas não estão limitados a, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados N-acila, derivados N-aciloxialquila, derivados quaternários de aminas terciárias, bases N-Mannich, bases de Schiff, aminoácidos conjugados, ésteres de fosfato, sais metálicos e sulfonato ésteres. Várias formas de pró-fármacos são bem conhecidas na técnica. Ver, por exemplo,

Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 e *Method in Enzymology*, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p.309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" em *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Ed., 1991, capítulo 5, p.113-191; e Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38, cada um dos quais está incorporado neste documento por referência. Os pró-fármacos descritos aqui incluem, mas não estão limitados aos seguintes grupos e combinações desses grupos; pró-fármacos derivadas de amina:



Pró-fármacos hidróxi incluem, mas não estão limitados a ésteres aciloxialquila, ésteres alcóxicarboniloxialquila, ésteres alquila, ésteres arila e dissulfeto contendo ésteres.

O termo "melhorar" ou "melhoramento", como utilizado aqui, significa aumentar ou prolongar tanto em potência ou duração de um efeito desejado. Assim, no que diz respeito ao melhoramento do efeito de agentes terapêuticos, o termo "melhoramento" refere-se à possibilidade de aumentar ou prolongar, quer em potência ou duração, o efeito de outros agentes terapêuticos em um sistema. Uma "quantidade de melhoramento eficaz", como utilizado aqui, refere-se a uma quantidade adequada para melhorar o efeito de outro agente terapêutico desejado em um sistema.

Os termos "combinação farmacêutica", "administrando uma terapia adicional", "administrando um agente terapêutico adicional" e similares, como utilizados aqui, referem-se a uma terapia farmacêutica resultante da mistura ou combinação de mais de um ingrediente ativo e inclui tanto combinações fixas e não fixas de ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que pelo menos um dos compostos descritos aqui e pelo menos um co-agente, ambos são administrados a um paciente simultaneamente, sob a

forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não-fixa" significa que pelo menos um dos compostos descritos aqui e pelo menos um co-agente é administrado a um paciente como entidades separadas, tanto simultânea, concomitantemente ou seqüencialmente com limites de tempo interveniente variável, onde tal administração fornece níveis eficazes de dois ou mais compostos no corpo do paciente. Estes também se aplicam às terapias de coquetel, por exemplo, à administração de três ou mais ingredientes ativos.

Os termos "co-administração", "administrado em combinação com" e seus equivalentes gramaticais ou similares, como aqui utilizados, são destinados a englobar a administração dos agentes terapêuticos selecionados para um único paciente, e destinam-se a incluir regimes de tratamento em que os agentes são administrados pela mesma via de administração ou no mesmo tempo ou diferentes. Em algumas modalidades, os compostos descritos aqui irão ser co-administrados com outros agentes. Estes termos abrangem administração de dois ou mais agentes para um animal de modo que ambos os agentes e/ou seus metabólitos estão presentes no animal, ao mesmo tempo. Eles incluem a administração simultânea em composições em separado, administração em tempos diferentes em composições em separado e/ou administração em uma composição em que dois agentes estão presentes. Assim, em algumas modalidades, os compostos da invenção e outros agentes são administrados em uma única composição. Em algumas modalidades, compostos da invenção e outros agentes são misturados na composição.

O termo "metabólito" como utilizado aqui, refere-se a um derivado de um composto que se forma quando o composto é metabolizado.

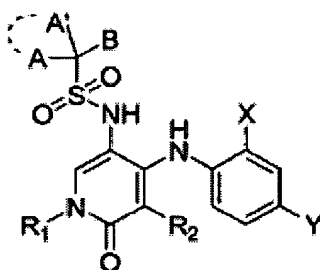
O termo "metabólito ativo", como utilizado aqui, refere-se a um derivado biologicamente ativo de um composto que se forma quando o composto é metabolizado.

O termo "metabolizado", conforme usado aqui, refere-se à soma dos processos (incluindo, mas não limitado a, reações de hidrólise e reações catalisadas por enzimas) pelo qual uma determinada substância é alterada

- por um organismo. Assim, as enzimas específicas podem produzir alterações estruturais para um composto, por exemplo, citocromo P450 catalisa uma variedade de reações oxidativas e redutora, enquanto uridina difosfato glucuroniltransferase catalisa a transferência de uma molécula de ácido glucurônico ativado para alcoóis aromáticos, alcoóis alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas e grupos sulfidríla livre. Outras informações sobre metabolismo podem ser obtidas em *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9^a Edição, McGraw-Hill (1996).

Compostos

- 10 Descritos aqui são compostos de fórmula I, sais, solvatos, polimorfos, ésteres, tautômeros ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos



Fórmula 1

em que

- 15 B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;
em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;
- A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;
- 20 em que cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída; ou
- A e A' juntos com átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,
- 25 em que cada grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi e halogênio;

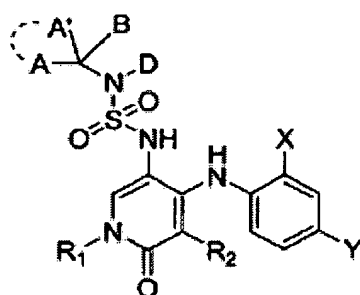
X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluormetila;

R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila;

- 5 em que cada grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluormetila difluormetóxi e fenila, e um ou dois anéis de átomos carbono dos ditos grupos C₃-C₆ cicloalquila são
- 10 opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S; ou R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático contendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S, no qual o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de
- 15 halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluormetila difluormetóxi e fenila, e R₂ é H, halogênio, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila; em que cada grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila ou alquinila é opcionalmente
- 20 substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluormetila e fenila.

Também são descritos aqui compostos de fórmula II, sais, solvatos, polimorfos, ésteres, tautômeros ou pró-fármacos farmacologicamente

25 aceitáveis dos mesmos.



Fórmula II

em que

B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;

5

A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

onde cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina

10

substituída, ou

A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,

onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio;

15

X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluorometila;

R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila,

20

onde cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila, e

um ou dois anéis de átomos de carbono do dito grupo C₃-C₆ cicloalquila são

25

opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S, ou

R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático, contendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente

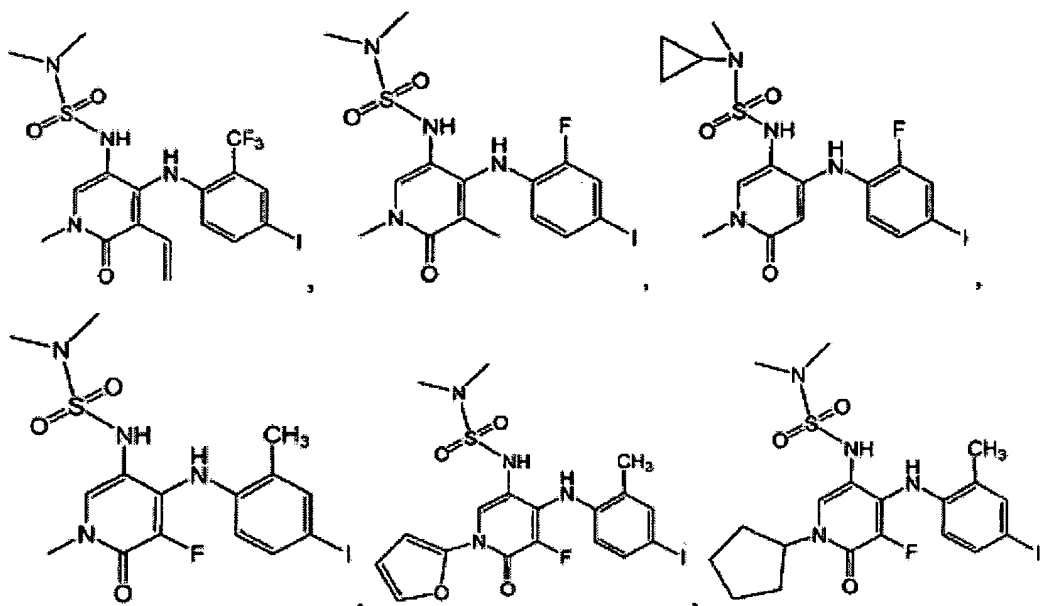
30

de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila;

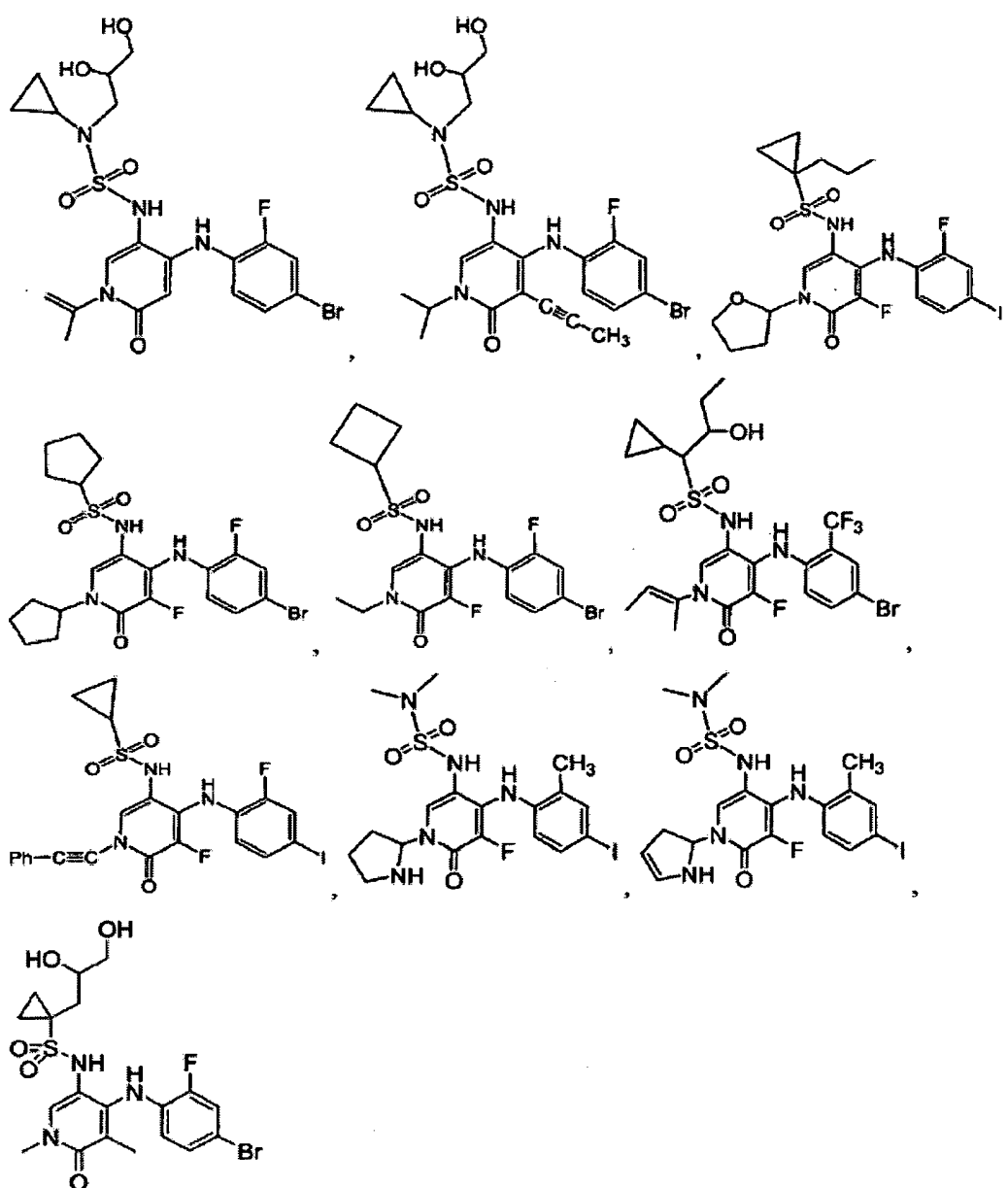
R₂ é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alqui, C₃-C₆ ciclo-

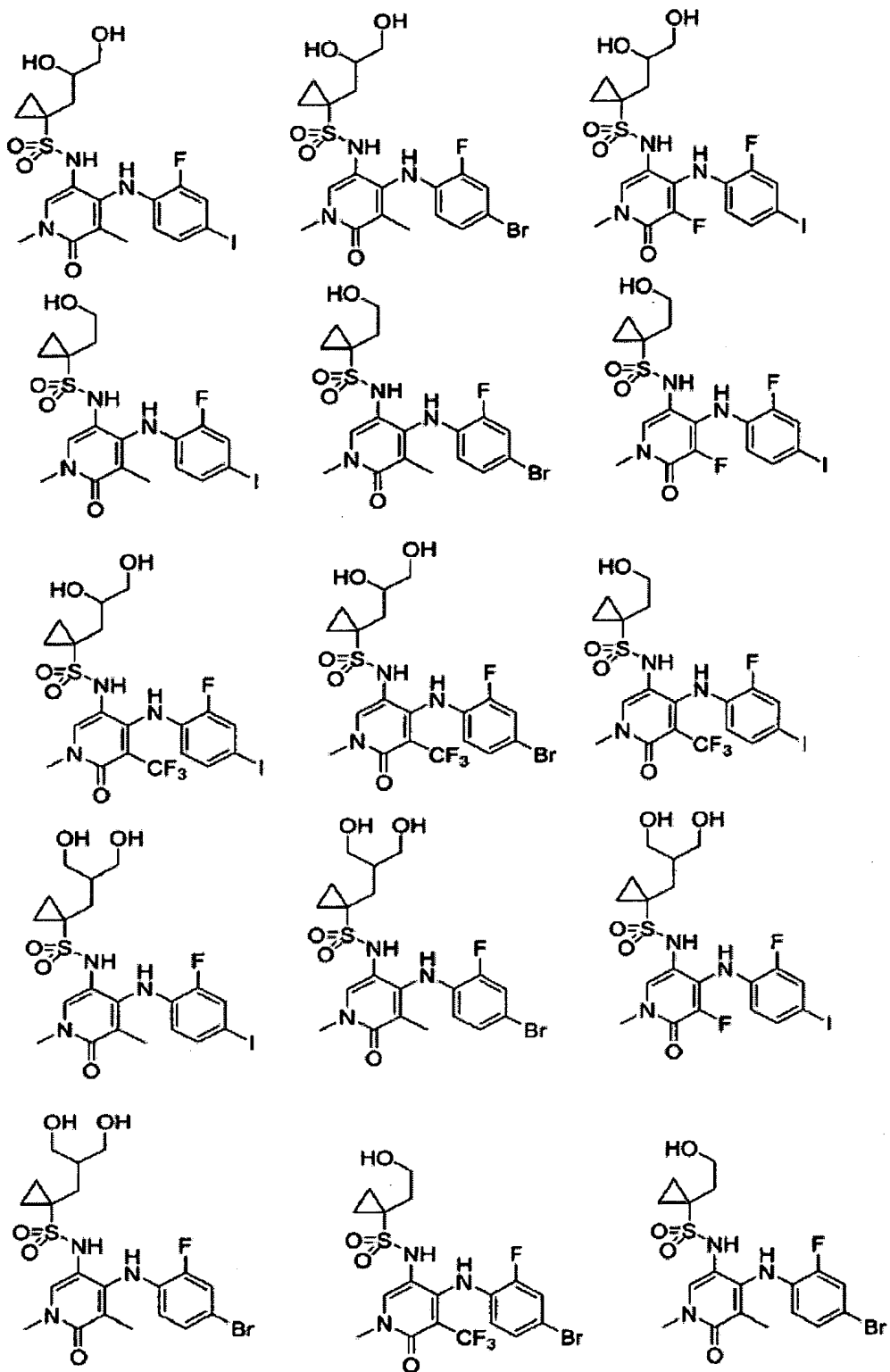
- alquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila, onde cada do dito grupo alquila, cicloalquila, alquenila cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila e fenila; e
- 5 D é H ou C₁-C₄ alquila.

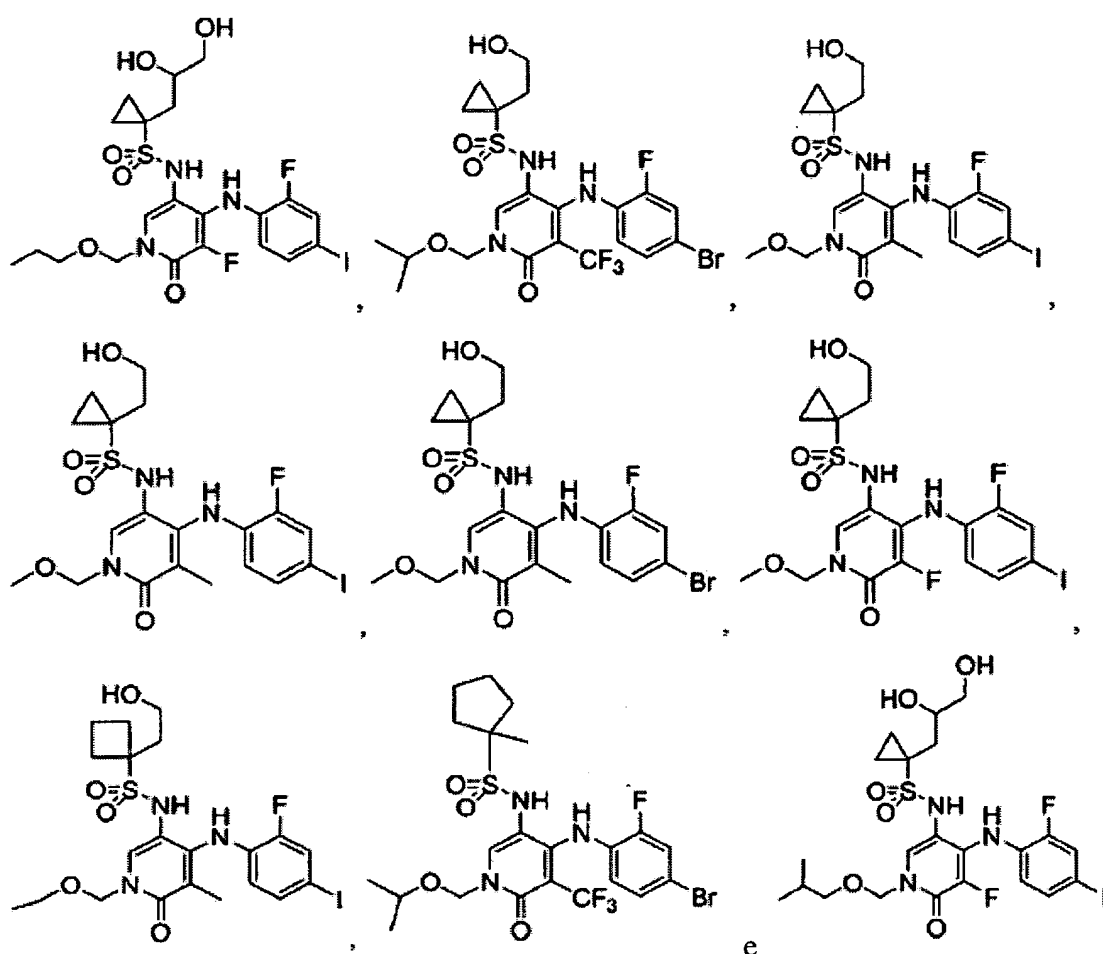
Em modalidades adicionais ou suplementares os compostos de fórmula I ou fórmula II são selecionados dos seguintes:











Em uma modalidade preferida, a invenção fornece compostos de fórmula I ou fórmula II e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em modalidades adicionais ou suplementares, a invenção fornece compostos de fórmula I ou fórmula II e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

Em modalidades adicionais ou suplementares, a invenção fornece compostos de fórmula I ou fórmula II e seus polimorfos farmaceuticamente aceitáveis.

Em modalidades adicionais ou suplementares, a invenção fornece compostos de fórmula I ou fórmula II e seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis.

Em modalidades adicionais ou suplementares, a invenção fornece compostos de fórmula I ou fórmula II e seus tautômeros farmaceuticamente aceitáveis.

Em modalidades adicionais ou suplementares, a invenção fornece compostos de fórmula I ou fórmula II e suas pró-fármacos farmaceutica-

mente aceitáveis.

Em modalidades adicionais ou suplementares R_1 é fundido ao anel ao qual está ligado.

Em modalidades adicionais ou suplementares, B é H, C_1-C_4 alquila, ou C_2-C_6 alquenila, onde a dita C_2-C_6 alquenila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados de forma independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e aminas substituídas.

Em modalidades adicionais ou suplementares, A e A' são, cada um, independentemente H, C_1-C_4 alquila ou C_2-C_6 alquenila, onde a dita C_2-C_6 alquenila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados de forma independentemente hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída.

Em adição às definições dadas acima, para os grupos A, A', B, D, X, Y, R_1 e substituições adicionais R_2 em que possam ser contempladas por aqueles versados nas técnicas da química e farmacêutica estão incluídos.

Compostos de fórmula I ou fórmula II, sais farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos ativos farmaceuticamente aceitáveis, pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis e solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem modular a atividade de enzimas MEK; e, como tal, são úteis para tratamento de doenças ou condições em aberrante atividade da enzima MEK que contribui para a patologia e/ou sintomas de uma doença ou condição.

Procedimentos Sintéticos

Em outro aspecto, métodos para sintetização dos compostos descritos aqui são fornecidos. Em algumas modalidades, os compostos descritos aqui podem ser preparados pelos métodos descritos abaixo. Os procedimentos e os exemplos a seguir são destinados a ilustrar esses métodos. Nem os procedimentos nem os exemplos devem ser construídos como limitante à invenção em forma alguma. Compostos descritos aqui podem também ser sintetizados usando técnicas sintéticas padrão conhecidas por um versado na técnica ou usando métodos conhecidos na técnica em combina-

ção com métodos descritos a seguir. Além disso, solventes, temperaturas e outras condições de reação apresentadas aqui podem variar de acordo com as práticas e conhecimentos dos versados na técnica.

- Os materiais de partida utilizados para a síntese dos compostos
- 5 como os descritos aqui podem ser obtidos de fontes comerciais, tais como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo) ou os materiais de partida podem ser sintetizados. Os compostos aqui descritos e outros compostos relacionados com diferentes substituintes podem ser sintetizados usando técnicas e materiais conhecidos por um versado na
- 10 técnica, tal como descrito, por exemplo, por March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey e Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A e B (Plenum 2000, 2001), e Green e Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd ed., (Wiley 1999) (todas os quais são incorporados por referência em sua totalidade).
- 15 Métodos gerais para a preparação de compostos como divulgado aqui podem ser derivados de reações conhecidas no campo e as reações podem ser alteradas pela utilização de reagentes e condições adequadas, como poderia ser reconhecido por uma pessoa versada, para a introdução das diferentes frações encontradas nas fórmulas como fornecido neste. A título
- 20 de orientação os seguintes métodos sintéticos podem ser utilizados.

Formação de Ligações Covalente pela Reação de um Eletrófilo com um Nucleófilo

- Os compostos descritos aqui podem ser modificados usando vários eletrófilos ou nucleófilos para formar novos grupos funcionais ou substituintes. A tabela abaixo, intitulada "Exemplos de Ligações Covalentes e
- 25 Precursores das Mesmas" lista exemplos selecionados de ligações covalentes e precursores de grupos funcionais com rendimento e pode ser usada como manual em direção à variedade de combinações de eletrófilos e nucleófilos disponíveis. Precursores de grupos funcionais são mostrados como
- 30 grupos eletrofílicos e grupos nucleofílicos.

Produto de ligação covalente	Eletrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres ativados	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Acila azida	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Haleto de acila	Aminas/anilinas
Ésteres	Haleto de acila	Álcoois/fenóis
Ésteres	Acila nitrilas	Álcoois/fenóis
Carboxamidas	Acila nitrilas	Aminas/anilinas
Iminas	Aldeídos	Aminas/anilinas
Hidrazonas	Aldeídos ou cetonas	Hidrazinas
Oxaminas	Aldeídos ou cetonas	Hidroxilaminas
Alquila aminas	Haleto de alquila	Aminas/anilinas
Ésteres	Haleto de alquila	Ácidos carboxílicos
Tioésteres	Haleto de alquila	Tióis
Ésteres	Haleto de alquila	Alcoóis/fenóis
Tioésteres	Sulfonatos de alquila	Tióis
Ésteres	Sulfonatos de alquila	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Sulfonatos de alquila	Alcoóis/fenóis
Ésteres	Anidridos	Alcoóis/fenóis
Carboxiamidas	Anidridos	Aminas/anilinas
Tiofenóis	Arila haleto	Tióis
Arila aminas	Arila haleto	Aminas
Tioésteres	Azindinas	Tióis
Boronato ésteres	Boronatos	Glicóis
Carboxiamidas	Ácido carboxílico	Aminas/anilinas
Ésteres	Ácido carboxílico	alcoóis
Hidrazinas	Hidrazidas	Ácidos carboxílicos
N-aciluras ou anidridos	Carbodiimidas	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Diazoalcanos	Ácidos carboxílicos
Tioésteres	Epóxidos	Tióis
Tioésteres	Haloacetamidas	Tióis
Ammotriazidas	Halotriazinas	Aminas/anilinas

Produto de ligação covalente	Eletrófilo	Nucleófilo
Triazinila éteres	halotriazinas	Alcoóis/fenóis
Amidinas	Ímio ésteres	Aminas/anilinas
Uréias	Isocianatos	Aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	Alcoóis/fenóis
Tiouréias	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidas	Tióis
Fosfito ésteres	Fosforamidas	Álcoois
Silila éteres	Haletos de silila	Álcoois
Alquila aminas	Ésteres de sulfonato	Aminas / anilinas
Tioéteres	Ésteres de sulfonato	Tióis
Ésteres	Ésteres de sulfonato	Ácidos carboxílicos
Éteres	Ésteres de sulfonato	Alcoóis
Sulfonamidas	Haletos de sulfonila	Aminas/anilinas
Sulfonato ésteres	Haletos de sulfonila	Fenóis/alcoóis

Exemplos de ligações covalentes e Precursores das mesmas

Uso de Grupos de Proteção

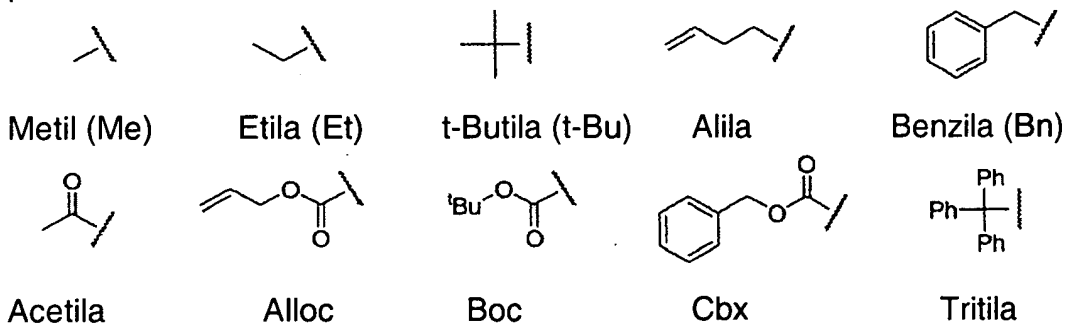
- Nas reações descritas, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, em que estes são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos de proteção são usados para bloquear algumas ou todas as frações reativas e evitar tais grupos da participação em reações químicas até que o grupo protetor seja removido. É preferível que cada grupo de proteção seja removível por diferentes meios. Grupos de proteção que são clivados sob condições de reações totalmente diferentes representam o requerimento de remoção diferencial. Grupos de proteção podem ser removidos por ácidos, bases e hidrogenólise. Grupos, tais como, tritila, dimetoxitritila, acetal e t-butildimetilsilila são ácidos instáveis e podem ser usado para proteger frações reativas carbóxi e hidróxi, na presença de grupos amino protegidos com grupos Cbz, em que são removidos por hidrogenólise e grupos Fmoc, em que são bases instáveis. Frações reativas de ácidos carboxílicos e hidróxi podem ser bloqueadas com grupos de base

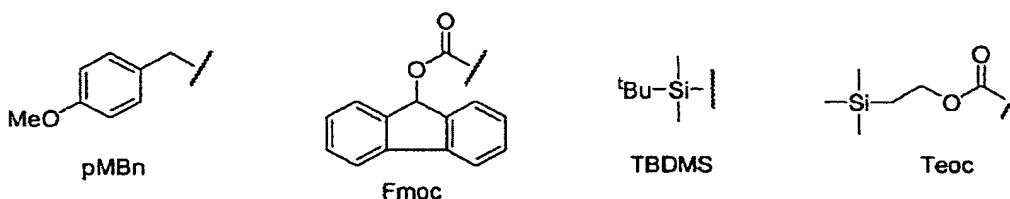
instáveis, tais como, mas não limitado a, metila, etila e acetila na presença de amina bloqueada com grupos de ácido instáveis, tais como, carbamato de t-butila ou com carbamatos que são ambos ácido e base estáveis, mas hidroliticamente removíveis.

- 5 Frações reativas de ácidos carboxílicos e hidróxi também podem ser bloqueadas com grupos de proteção removidos hidroliticamente, tais como, grupo benzila, enquanto grupos amina capazes de ligação de hidrogênio com ácidos podem ser bloqueados com grupos de base instáveis, tal como, Fmoc. Frações reativas de ácido carboxílico podem ser protegidas
- 10 pela conversão a compostos simples de éster como exemplificado aqui ou elas podem ser bloqueadas com grupos de proteção removidos oxidativamente, tal como, a 2,4-dimetoxibenzila, enquanto grupos amino co-existentes podem ser bloqueados com flúor instável de carbamatos de silila.

- Grupos de bloqueamento alila são úteis então na presença de
- 15 grupos de proteção ácido e base uma vez que os primeiros são estáveis e podem ser subsequenteemente removidos por metais ou catálise pi-ácida. Por exemplo, um ácido carboxílico bloqueado alila pode ser desprotegido com uma reação catalisada por Pd na presença de grupos de proteção t-butila carbamato ácido instável ou acetato de amina base instável. Outra
- 20 forma de grupo de proteção é uma resina em que um composto ou intermediário pode ser associado. Desde que o resíduo seja anexado à resina, que o grupo funcional é bloqueado e não pode reagir. Uma vez liberada da resina, o grupo funcional encontra-se disponível para reagir.

- 25 Grupos de proteção ou bloqueamento podem ser selecionados a partir de:



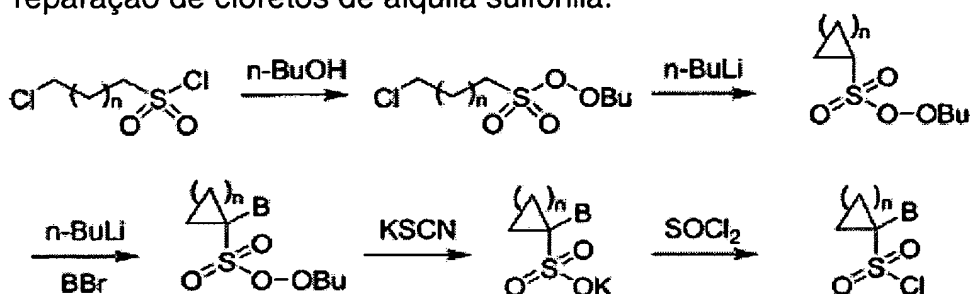


- Outros grupos de proteção, mais uma descrição detalhada das técnicas aplicáveis à criação dos grupos de proteção e a sua remoção são descritos em Greene e Wuts, em *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, e Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, que são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

Preparação dos compostos de fórmula I e fórmula II

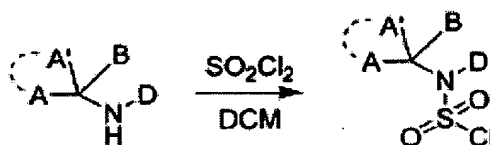
- Descritos a seguir são processos para a preparação de compostos de fórmula I e fórmula II, em que podem ser sintetizados de acordo com os esquemas de reação abaixo.

I. Preparação de cloretos de alquila sulfonila.



II. Preparação de cloretos de alquila sulfonamidila

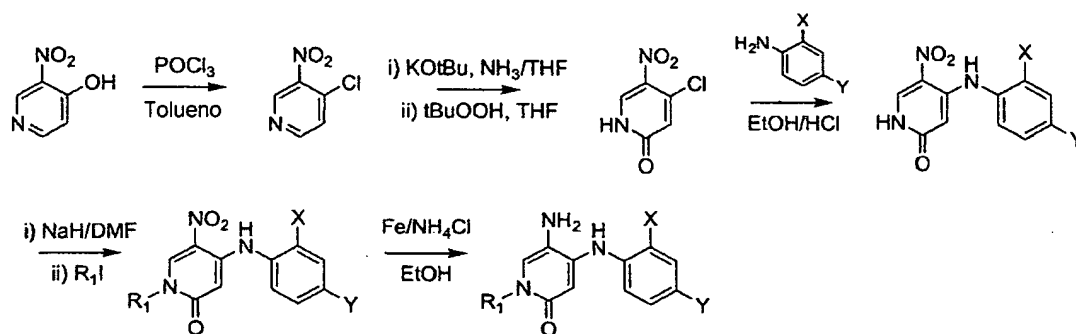
Aminas são tratadas com cloreto de sulfurila em diclorometano para formar cloretos de sulfonamidila



15 III. Preparação de arila aminas

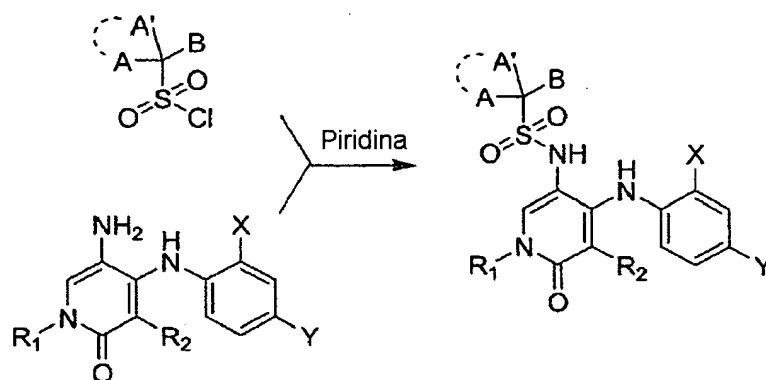
4-hidróxi-3-nitropiridina é reagida com oxicloreto de fósforo para formar 4-cloro-3-nitropiridina, que é convertida para a piridona correspondente por reação com a base. O tratamento com 2-X-4-Y-benzamida na presença de ácido obtém a diarilamina. A piridona pode ser alquilada por desproto-

- nação e subsequente reação com haletos de alquila adequados. Redução do grupo nitro obtém-se N-(4-(arilamino)-1-R₁-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ila)aminas para reação adicional com cloretos de sulfonila para formar compostos de fórmula I ou com cloretos de alquila sulfonamidila para formar
- 5 compostos de fórmula II.

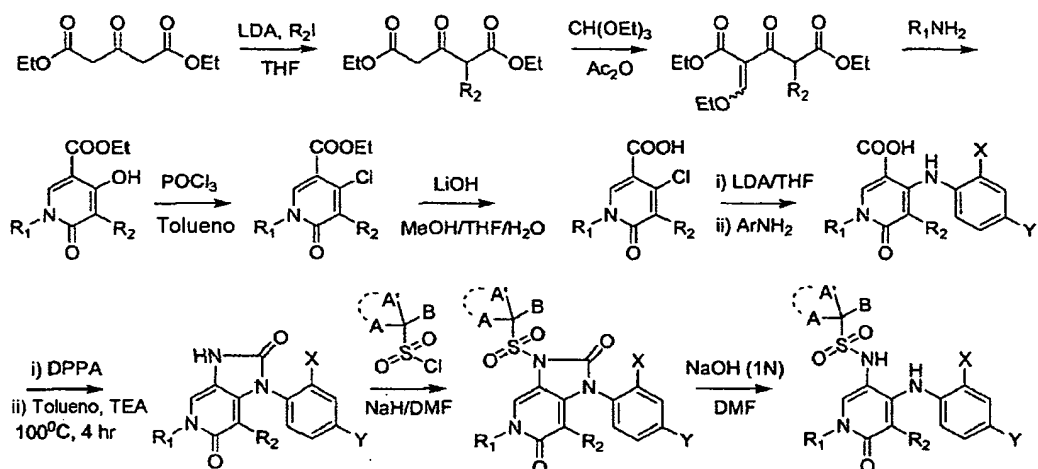


III. Preparação de sulfonamidas; compostos de fórmula I

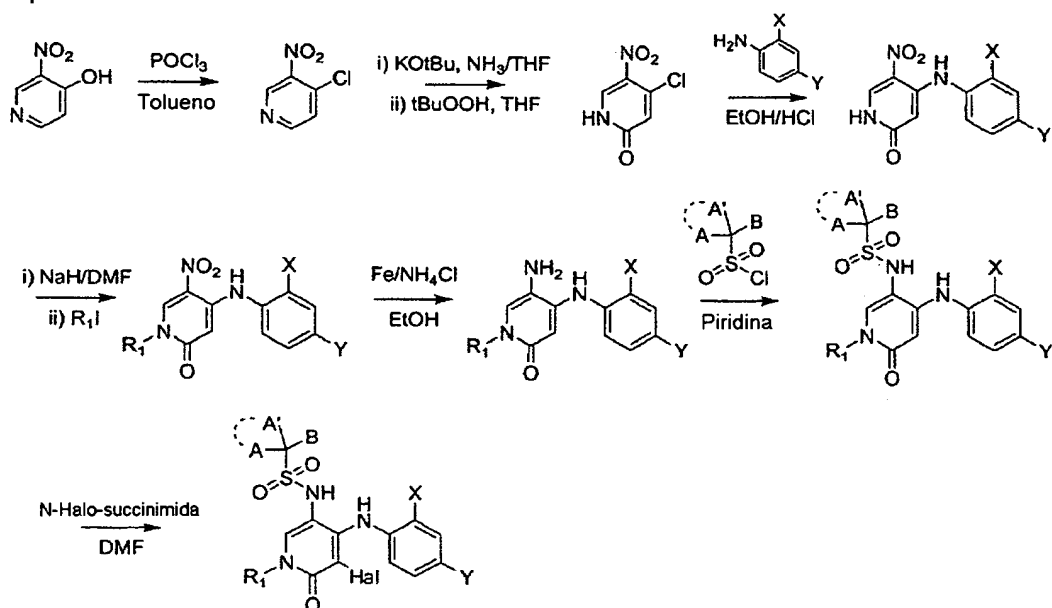
Arila amins são acopladas com cloretos de alquila sulfonila (AA'C (B)-SO₂-Cl) para formar N-(4-(arilamino)-1-R₁-5-R₂-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ila)alquilsulfonamidas



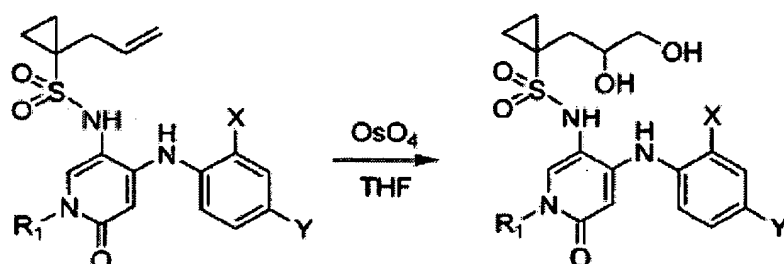
- 10 Compostos de fórmula I também podem ser preparados de acordo com o esquema abaixo



Compostos de fórmula I também podem ser preparados de acordo com o esquema abaixo



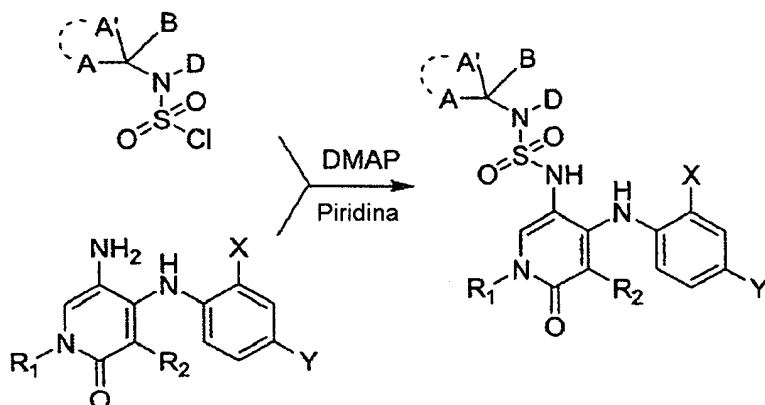
Compostos de fórmula I também podem ser preparados de acordo com o esquema abaixo para fornecer N-(4-(arilamino)-1-R₁-5-R₂-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ila)(dihidróxi alquila substituída) sulfonamidas



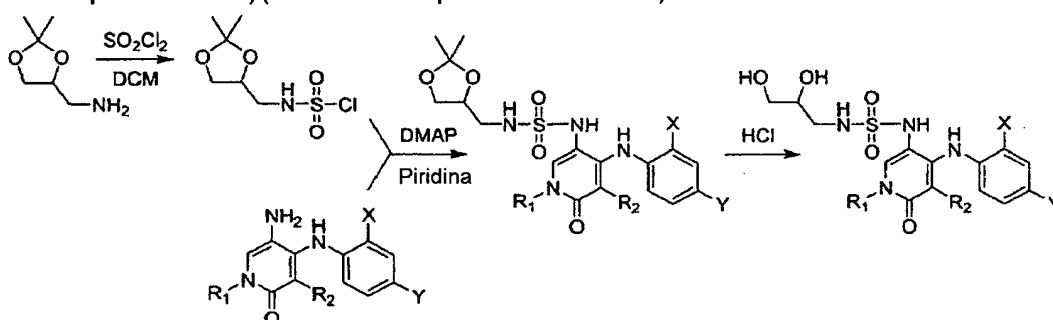
R = 1-alcilciclopropan-1-il

IV. Preparação de sulfamidas; compostos de fórmula II

Arila amins são acopladas com cloretos de alquila sulfonamídila (AA'C(B)-SO₂-Cl) para formar N-(4-(arilamino)-1-R₁-5-R₂-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ila)alquilsulfamidas.



- 5 Compostos de fórmula II também podem ser preparados de acordo com o esquema abaixo para fornecer N-(4-(arilamino)-1-R₁-5-R₂-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ila)(dihidróxi alquila substituída) sulfamidas.



Formas Adicionais dos Compostos de Fórmula I ou Fórmula II

Isômeros dos compostos de fórmula I ou fórmula II

- 10 Os compostos descritos aqui podem existir como isômeros geométricos. Os compostos descritos aqui podem possuir uma ou mais ligações duplas. Os compostos aqui apresentados incluem todos os isômeros cis, trans, sin e anti, opostos (E), e juntos (Z), bem como as misturas correspondentes dos mesmos. Em algumas situações, compostos podem existir como
- 15 tautômeros. Os compostos descritos aqui incluem todos os possíveis tautômeros dentro das fórmulas aqui descritas. Os compostos descritos aqui podem possuir um ou mais centros quirais e cada centro pode existir na configuração R ou S. Os compostos aqui descritos incluem todas as formas dias-

tereomérica, enantiomérica e epimérica, bem como as misturas correspondentes dos mesmos. Em modalidades adicionais de compostos e métodos fornecidos aqui, misturas de enantiômeros e/ou diastereoisômeros, resultantes de uma única etapa preparativa, combinação, ou interconversão pode também ser útil para as aplicações aqui descritas. Os compostos descritos aqui podem ser preparados como os seus estereoisômeros individuais pela reação de mistura racêmica do composto com um agente de resolução ativo opticamente para formar um par de compostos diastereoisômeros separando os diastereômeros e recuperando os enantiômeros opticamente puro. Enquanto resolução de enantiômeros pode ser realizada utilizando derivados covalentes diastereoméricos dos compostos descritos aqui, complexos dissociáveis são preferidos (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Diastereômeros possuem propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de derretimento, pontos de ebulição, solubilidades, reatividades, etc) e podem ser facilmente separados com proveito dessas dissimilaridades. Os diastereômeros podem ser separados por cromatografia quiral ou, preferencialmente, por técnicas separação/resolução baseadas em diferenças de solubilidade. O enantiômero opticamente puro é então recuperado, junto com o agente de resolução, por qualquer meio prático que não iria resultar em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisômeros de compostos a partir de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel Wilen H "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc, 1981, aqui incorporado por referência em sua totalidade.

25 Compostos rotulados de fórmula I ou fórmula II

Também aqui descritos são compostos rotulados isotopicamente de Fórmula I ou fórmula II e métodos de tratamento de distúrbios. Por exemplo, a invenção fornece métodos de tratamento das doenças pela administração de compostos rotulados isotopicamente de fórmula I ou fórmula II.

30 Compostos rotulados isotopicamente de fórmula I ou fórmula II podem ser administrados como composições farmacêuticas Assim, compostos de fórmula I ou fórmula II também incluem compostos rotulados isotopicamente,

em que são idênticos aqueles recitados aqui, mas pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou da massa de número geralmente encontrada na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados aos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Compostos aqui descritos, sais, ésteres, pró-fármacos, solvatos, hidratos ou derivados farmacologicamente aceitáveis dos mesmos em que contenham os isótopos acima mencionados e/ou outros isótopos de outros átomos estão dentro do escopo desta invenção. Certos compostos rotulados isotopicamente de fórmula I, por exemplo, aqueles em que isótopos radioativos, tais como, ^3H e ^{14}C são incorporados, são úteis em fármacos e/ou em ensaios de substrato de distribuição tecidual. Tritiados, ou seja, ^3H e carbono-14, ou seja, ^{14}C , isótopos são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e de detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados como o deutério, ou seja, ^2H , pode obter certas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida in vivo aumentada ou doses reduzidas requeridas e, portanto, pode ser preferido em algumas circunstâncias. Compostos marcados isotopicamente, sais, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados farmacologicamente aceitáveis dos mesmos podem geralmente ser preparados, através da realização de procedimentos descritos aqui, pela substituição de um reagente rotulado isotopicamente disponível facilmente por um reagente rotulado não isotopicamente.

Os compostos descritos aqui podem ser rotulados por outros meios, incluindo, mas não limitado a, utilização de frações fluorescentes ou cromóforos, marcadores bioluminescentes ou marcadores quimioluminescentes.

30 Sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula I ou fórmula II

Também são descritos aqui sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula I ou fórmula II e métodos de tratamento de doen-

ças. Por exemplo, a invenção fornece métodos de tratamento de doenças, pela administração de sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula I ou fórmula II. Sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula I ou fórmula II podem ser administrados como composições farmacêuticas.

Assim, os compostos descritos aqui podem ser preparados como sais farmaceuticamente aceitáveis formados quando um próton ácido presente no composto original quer seja substituído por um íon metálico, por exemplo, um íon metálico alcalino, um íon alcalino-terroso ou um íon de alumínio; ou coordenados com uma base orgânica. Sais de adição base também podem ser preparados pela reação da forma de ácido livre dos compostos aqui descritos com uma base orgânica ou inorgânica farmaceuticamente aceitável, incluindo, mas não limitados a bases orgânicas, tais como, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucaimina e similares e as bases inorgânicas, tais como, hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, e similares. Além disso, formas de sal dos compostos descritos podem ser preparadas usando sais de materiais de partida ou intermediários.

Além disso, os compostos descritos aqui podem ser preparados como sais farmaceuticamente aceitáveis formados pela reação da forma de base livre do composto com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceuticamente aceitável, incluindo, mas não limitado a, ácidos inorgânicos, tais como, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico e similares; e os ácidos orgânicos, tais como, ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, cinâmico, ácido mandélico, ácido arilsulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-

carboxílico, ácido glucoheptônico, ácido 4,4'-metileno-(3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), 3-ácido fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, e ácido mucônico.

5 Solvatos de compostos de fórmula I ou fórmula II

Também são descritos aqui solvatos dos compostos de fórmula I ou fórmula II e métodos de tratamento de doenças. Por exemplo, a invenção fornece métodos de tratamento das doenças pela administração de solvatos dos compostos de fórmula I ou fórmula II. Solvatos dos compostos de fórmula I ou fórmula II podem ser administrados como composições farmacêuticas.

Solvatos contêm tanto quantidades estequiométricas ou não-estequiométricas de um solvente, e podem ser formados durante o processo de cristalização com solventes farmaceuticamente aceitáveis, tais como, água, etanol e similares. Hidratos são formados quando o solvente é água, ou alcoolatos são formados quando o solvente é álcool. Solvatos dos compostos descritos aqui podem ser convenientemente preparados ou formados durante os processos descritos aqui. Apenas a título de exemplo, os hidratos de compostos descritos aqui podem ser convenientemente preparados por recristalização a partir de uma mistura aquosa /solvente orgânico, que utilizam solventes orgânicos, incluindo, mas não limitado a, dioxano, tetrahydrofurano ou metanol. Além disso, os compostos fornecidos aqui podem existir na forma não solvatada ou solvatada. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os efeitos dos compostos e métodos aqui fornecidos.

Polimorfos de compostos de fórmula I ou fórmula II

Também são descritos aqui polimorfos de compostos de fórmula I ou fórmula II e métodos de tratamento de doenças. Por exemplo, a invenção fornece métodos de tratamento das doenças pela administração de polimorfos dos compostos de fórmula I ou fórmula II. Polimorfos dos compostos de fórmula I ou fórmula II podem ser administrados como composições farmacêuticas.

Assim, os compostos descritos aqui incluem todas as suas formas cristalinas, conhecidas como polimorfos. Polimorfos incluem os diferentes alinhamentos de estruturas de cristal da mesma composição de elementos de um composto. Polimorfos podem ter diferentes padrões de difração de raios-X, espectros de infravermelho, pontos de fusão, densidade, dureza, forma de cristal, propriedades elétricas e ópticas, estabilidade, solubilidade. Diversos fatores, tais como, o solvente de recristalização, taxa de cristalização e temperatura de armazenamento podem causar uma forma de cristal única a dominar.

10 Pró-fármacos dos compostos de fórmula I ou fórmula II

Também são descritos aqui pró-fármacos dos compostos de fórmula I ou fórmula II e métodos de tratamento de doenças. Por exemplo, a invenção fornece métodos de tratamento das doenças pela administração de pró-fármacos dos compostos de fórmula I ou fórmula II. Pró-fármacos dos compostos de fórmula I ou fórmula II podem ser administrados como composições farmacêuticas.

Pró-fármacos geralmente são precursores de fármacos, que após a administração a um sujeito e subsequente absorção, são convertidos para uma espécie mais ativa ou ativa através de alguns processos, tais como, conversão de uma via metabólica. Alguns pró-fármacos têm um grupo químico presente no pró-fármaco que o torna menos ativo e/ou confere solubilidade ou algumas outras propriedades o pró-fármacos. Uma vez que o grupo químico tenha sido clivado e/ou modificado a partir do pró-fármaco o fármaco ativo é gerado. Pró-fármacos muitas vezes são úteis, porque em algumas situações, eles podem ser mais fáceis de administrar do que o fármaco original. Podem, por exemplo, ser biodisponíveis pela administração enquanto as originais não são. O pró-fármaco também pode ter solubilidade melhorada em composições farmacêuticas sobre o pró-fármaco original. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco seria um composto como descrito aqui, que é administrado como um éster (o "pró-fármaco") para facilitar a transmissão através de uma membrana celular em que a solubilidade da água é prejudicial para a mobilidade, mas que depois é metabolicamente

hidrolisada a um ácido carboxílico, a entidade ativa, uma vez dentro da célula onde a solubilidade em água é benéfica. Outro exemplo de um pró-fármaco poderia ser um pequeno peptídeo (ácido poliamino) ligado a um grupo ácido onde o peptídeo é metabolizado para revelar a fração ativa.

5 Pró-fármacos podem ser concebidos como derivados de fármacos reversíveis para a utilização como modificadores de melhorar o transporte do fármaco a locais específicos dos tecidos. O objetivo dos pró-fármacos até à data tem sido aumentar a eficácia, a solubilidade da água dos compostos terapêuticos para alvejar regiões onde a água é o principal solvente. Veja, por exemplo, Fedorak et al., *Am. J. Physiol*, 269:G210-218 (1995); McLo-
10 ed et al., *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, A1, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro- drugs*
15 *as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, todos incorporados aqui em sua totalidade.

Adicionalmente, derivados de pró-fármacos dos compostos descritos aqui podem ser obtidos por métodos conhecidos por um versado na técnica (por exemplo, para ver mais detalhes Saulnier et al., (1994), e Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, vol. 4, p. 1985). Por meio de exemplo apenas, os pró-fármacos adequados podem ser preparados pela reação de composto não derivatizado da fórmula I ou fórmula II com um agente de carbamilação adequado, tais como, mas não limitado a, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridrato, carbonato de para-nitrofenila ou similares. For-
25 mas de pró-fármacos de compostos descritos aqui, onde o pró-fármaco é metabolizado *in vivo* para produzir um derivativo como indicado aqui estão incluídas no escopo das reivindicações. Na verdade, alguns dos compostos descritos aqui podem ser um pró-fármaco para outro derivado ou composto
30 ativo.

Em algumas modalidades, pró-fármacos incluem compostos em

que um resíduo de aminoácido ou uma cadeia de polipeptídeo de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácidos está covalentemente ligado através de uma ligação amida ou éster ao grupo amino, hidróxi ou ácido carboxílico livre dos compostos da presente invenção. Os

5 resíduos de aminoácido incluem, mas não estão limitados, a 20 aminoácidos que ocorrem naturalmente comumente designados por três símbolos de letras e incluem também 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina e metionina sulfona. Tipos adicionais de pró-fármacos também são englobados.

10

Compostos de fórmula I ou fórmula II tendo grupos amino, amido, hidróxi ou carboxílicos livres podem ser convertidos em pró-fármacos. Por exemplo, grupos carboxila livres podem ser derivatizados como amidas ou éster alquila. Grupos hidróxi livres podem ser derivatizados utilizando grupos,

15 incluindo, mas não limitado, a hemissuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos e fosforiloximetiloxycarbonilas, tal como descrito na *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, 19, 115. Pró-fármacos de carbamato de grupos hidróxi e amino também estão incluídos, como são pró-fármacos de carbonato, ésteres sulfonato e ésteres sulfato de grupos hidróxi.

20 Derivatização de grupos hidróxi, como (acilói) e metila (acilóxi) etila éteres em que o grupo acila pode ser um éster alquila, opcionalmente substituído por grupos, incluindo, mas não limitado, a éter, amina e funcionalidades de ácido carboxílico ou onde o grupo acila é um aminoácido éster conforme descrito acima, também são englobados. Pró-fármacos deste tipo

25 são descritos no *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 10. Aminas livres também podem ser derivatizadas como amidas, sulfonamidas ou fosfonamidas. Todas essas frações de pró-fármacos podem incorporar grupos, incluindo, mas não limitado, a éter, amina e funcionalidades de ácido carboxílico.

Locais sobre porções do anel aromático dos compostos de fórmula I ou fórmula II podem ser susceptíveis de várias reações metabólicas,

30 portanto, incorporação de substituintes adequados sobre as estruturas dos anéis aromáticos, pode reduzir, minimizar ou eliminar esta via metabólica.

Composições farmacêuticas

Descritas aqui são composições farmacêuticas. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas compreendem uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou fórmula II, ou um sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas compreendem uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou fórmula II ou um sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades as composições farmacêuticas são para o tratamento de doenças. Em algumas modalidades as composições farmacêuticas são para o tratamento de doenças em mamífero. Em algumas modalidades as composições farmacêuticas são para o tratamento de doenças em um ser humano.

15 Modulação MEK

Também descritos aqui são métodos de modulação da atividade MEK pelo contato MEK com uma quantidade de um composto de fórmula I ou fórmula II suficiente para modular a atividade de MEK. Modular pode ser inibição ou ativação da atividade MEK. Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos de inibição da atividade MEK pelo contato MEK com uma quantidade de um composto de fórmula I ou fórmula II suficiente para inibir a atividade MEK. Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos de inibição da atividade MEK em uma solução pelo contato da dita solução com uma quantidade de um composto de fórmula I ou fórmula II suficiente para inibir a atividade de MEK na dita solução. Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos de inibição da atividade MEK em uma célula pelo contato da dita célula com uma quantidade de um composto aqui descrito suficiente para inibir a atividade de MEK na dita célula. Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos de inibição da atividade MEK em um tecido pelo contato do dito tecido com uma quantidade de um composto aqui descrito suficiente para inibir a atividade de MEK no dito tecido. Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos de inibição da atividade

MEK em um organismo pelo contato do dito organismo com uma quantidade de um composto aqui descrito suficiente para inibir a atividade MEK no dito organismo. Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos de inibição da atividade MEK em um animal pelo contato do dito animal com uma

5 quantidade de um composto descrito aqui suficiente para inibir a atividade MEK no dito animal. Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos de inibição da atividade MEK em um mamífero pelo contato do dito mamífero com uma quantidade de um composto aqui descrito suficiente para inibir a atividade MEK no dito mamífero. Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos de inibir a atividade MEK em um ser humano pelo contato do

10 dito ser humano com uma quantidade dos compostos descritos aqui suficiente para inibir a atividade MEK no dito ser humano.

Crescimento celular anormal

Também são descritos aqui compostos, composições farmacêuticas e métodos para inibir o crescimento de células anormais. Em algumas

15 modalidades, o crescimento anormal de células, ocorre em um mamífero. Métodos para inibir o crescimento anormal de células compreendem administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou fórmula II ou um sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados farmaceuticamente

20 aceitáveis dos mesmos, onde o crescimento anormal de células é inibido. Métodos para inibir o crescimento anormal de células em um mamífero compreendem a administração a um mamífero uma quantidade de um composto de Fórmula I ou fórmula II ou um sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde as quantidades

25 do composto, sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivado do mesmo são eficazes na inibição do crescimento de células anormais no mamífero.

Em algumas modalidades, os métodos compreendem administrar uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou fórmula II ou um sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados farmaceuticamente

30 aceitáveis dos mesmos em combinação com uma quantidade de um quimioterápico, onde as quantidades do composto, sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados dos mesmos e do quimioterápico estão juntas eficazes

para inibir o crescimento de células anormais. Muitos quimioterápicos são atualmente conhecidos na técnica e podem ser usados em combinação com os compostos da invenção. Em algumas modalidades, o quimioterápico é selecionado a partir do grupo consistindo em inibidores de mitose, agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos intercalados, inibidores de fator de crescimento, inibidores do ciclo celular, enzimas, inibidores da topoisomerase, modificadores da resposta biológica, anti-hormônios, inibidores da angiogênese e antiandrógenos.

Também são descritos métodos para inibir o crescimento anormal de células em um mamífero compreendendo a administração a um mamífero de uma quantidade de compostos de fórmula I ou fórmula II ou um sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em combinação com terapia por radiação onde as quantidades do composto, sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivado estão em combinação com a terapia por radiação eficaz na inibição do crescimento de células anormais ou tratando a doença hiperproliferativa no mamífero. Técnicas para administrar a terapia por radiação são conhecidas na técnica, e essas técnicas podem ser utilizadas na combinação como terapia aqui descrita. A administração do composto de Fórmula I ou fórmula II nesta terapia combinada pode ser determinada como descrita aqui.

A invenção também relata um método de e uma composição farmacêutica de inibição do crescimento anormal de células em um mamífero que inclui uma quantidade de um composto de Fórmula I ou fórmula II ou um sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, ou um derivado marcado isotopicamente do mesmo, e uma quantidade de uma ou mais substâncias selecionadas a partir de agentes antiangiogênicos, inibidores do sinal de transdução e agentes anti-proliferativos.

Agentes antiangiogênese, tais como, inibidores MMP-2 (matrix-metalloproteíase 2), inibidores MMP-9 (matriz-metalloproteíase 9) e inibidores COX-11 (ciclooxigenase 11) podem ser usados em conjunção com um composto da presente invenção e composições farmacêuticas descritas a-

qui. Exemplos do uso de inibidores da COX-II incluem CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib e rofecoxib. Exemplos de inibidores da matriz metaloproteínase são descritos WO 96/33172 (publicado em 24 de outubro, 1996), WO 96/27583 (publicado em 7 de março, 1996), Pedido de Patente Européia Nº 97304971 1 (depositado em 8 de julho, 1997), Pedido de Patente Européia Nº 99308617 2 (depositado em 29 de outubro, 1999), WO 98/07697 (publicado em 26 de fevereiro, 1998), WO 98/03516 (publicado em 29 de janeiro, 1998), WO 98/34918 (publicado 13 de agosto, 1998), WO 98/34915 (publicado 13 de agosto, 1998), WO 98/33768 (publicado 6 de agosto, 1998), WO 98/30566 (publicado 16 de julho, 1998), Publicação da Patente Européia 606,046 (publicada 13 de julho, 1994), Publicação da Patente Européia 931,788 (publicada 28 de julho, 1999), WO 90/05719 (publicado 31 de maio, 1990), WO 99/52910 (publicado 21 de outubro, 1999), WO 99/52889 (publicado 21 de outubro, 1999), WO 99/29667 (publicado 17 de junho, 1999), Pedido Internacional PCT Nº PCT/IB98/01113 (depositado 21 de julho, 1998), Pedido de Patente Européia Nº 99302232 1 (depositado 25 de março, 1999), Pedido de Patente Britânico Nº 9912961 1 (depositado 3 de junho, 1999), Pedido Provisional dos E.U.A. Nº 60/148,464 (depositado 12 de agosto, 1999), Patente dos E.U.A. 5,863, 949 (concedida 26 de janeiro, 1999), Patente dos E.U.A. 5,861, 510 (concedida 19 de janeiro, 1999) e Publicação da Patente Européia 780,386 (publicada 25 de junho, 1997), todos dos quais são incorporados aqui em sua totalidade por referência. Inibidores MMP-2 e MMP-9 preferidos são aqueles que têm pouca ou nenhuma inibição da atividade MMP-1. Mais preferidos, são aqueles que selectivamente inibem MMP-2 e/ou AMP-9 em relação aos outros de matriz metaloproteinases (ou seja, MAP-I, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 e MMP-13). Alguns exemplos específicos de inibidores MMP usados no presente invenção são AG-3340, RO 32-3555, e RS 13-0830.

Modos de administração

Descritos aqui são compostos de fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo. Também descritos são composições farmacêuticas

compreendendo um composto de Fórmula I ou fórmula II ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo. Os compostos e composições descritos aqui podem ser administrados isoladamente ou em combinação com veículos, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, em uma composição farmacêutica, de acordo com o padrão da prática farmacêutica.

Administração dos compostos e composições descritos aqui pode ser efetuada por qualquer método que permita distribuir os compostos para o local de ação. Estes métodos incluem vias oral, intraduodenal, injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular ou infusão), tópica e administração retal. Por exemplo, compostos descritos aqui podem ser administrados localmente para a área que necessite de tratamento. Isto pode ser alcançado através, por exemplo, mas não limitado a, infusão local durante a cirurgia, a aplicação tópica, por exemplo, creme, pomada, injeção, catéter ou implante, o dito implante feito, por exemplo, completamente de material poroso, não poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, como as membranas sialásticas ou fibras. A administração também pode ser feita por injeção direta no local (ou local anterior) de um tecido pré-neoplásico ou neoplásico ou tumoral. Para um versado no assunto que seja familiarizado com formulação e gestão técnica que podem ser contratadas com os compostos e métodos da invenção, por exemplo, tal como discutido em Goodman e Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. atual.; Pergamon; e Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edição atual), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

As formulações incluem aquelas adequadas à administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual e intraocular) embora a via mais adequada possa depender, por exemplo, do distúrbio e condição do recipiente. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma em dose unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmacologia. Todos os métodos

incluem a etapa de colocação em associação a um composto do objeto da invenção ou um sal, éster, pró-fármaco ou solvato farmaceuticamente aceitável ("ingrediente ativo") com um veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas pela uniformidade e intimamente colocadas em associação com o ingrediente ativo com
5 veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e em seguida, se necessário, formulando o produto para a formulação desejada.

Formulações adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas, tais como, cápsulas, sachês ou comprimidos cada um contendo uma determinada quantidade do ingrediente ativo, como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não aquoso ou como emulsão líquida água em óleo; ou como uma emulsão líquida óleo em água. O ingrediente ativo também pode ser apresentado como um bolo, eletuário ou pasta.

15 Preparações farmacêuticas que podem ser utilizadas oralmente incluem comprimidos, cápsulas de encaixe feitas de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. Comprimidos podem ser feitos por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos compactados podem ser preparados por compressão
20 em uma máquina apropriada ao ingrediente ativo na forma livre de fluido, tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com aglutinantes, diluentes inertes ou lubrificantes, superfície ativa ou agentes dispersantes. Comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem em uma máquina adequada à mistura do composto umedecido em pó com um diluente líquido
25 inerte. Os comprimidos podem ser revestidos ou opcionalmente marcados e podem ser formulados de modo a fornecer uma liberação mais lenta ou controlada do ingrediente ativo neste. Todas as formulações para administração oral devem ser dosagens apropriadas para tais administrações. Cápsulas de encaixe podem conter os ingredientes ativos na mistura com enchimentos,
30 tais como, lactose, aglutinantes tais como, amidos e/ou lubrificantes, tais como, talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas maleáveis, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspen-

5 sos em líquidos adequados, tais como, óleos graxos, parafina líquida, ou polietilenoglicóis líquidos. Além disso, estabilizadores podem ser adicionados. Amostras de drágea são fornecidas com revestimentos adequados. Para este fim, soluções concentradas de açúcar podem ser utilizadas, que podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinila pirrolidona, carbo-pol gel, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções laca e solventes orgânicos ou misturas de solventes adequados. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou à drágea revestida para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses do composto ativo.

10 vo.

Preparações farmacêuticas podem ser formuladas para administração parenteral por injeção, por exemplo, por injeção em bólus ou infusão contínua. Formulações injetáveis podem ser apresentadas na forma de dose unitária, por exemplo, em ampolas ou multidose em recipientes, com um conservante adicionado. As composições podem assumir formas, tais como,

15 suspensões, soluções ou emulsões em óleos ou veículos aquosos e podem conter agentes formulatórios, tais como, suspensões, estabilizador e/ou agentes dispersantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose única ou multidose, por exemplo, ampolas e frascos lacrados

20 podem ser armazenados em forma de pó ou em uma forma de congelado a seco (liofilizada) condição requerendo apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, solução salina ou água livre de pirógeno estéril, imediatamente antes do uso. Soluções de injeção extemporâneas e suspensões podem ser preparadas a partir de pó estéril, grânulos e comprimidos do tipo

25 dos descritos previamente.

Formulações para administração parenteral incluem soluções de injeção estéril aquosas e não aquosas (oleosas) dos compostos ativos que possam conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do beneficiário pretendido; e suspensões aquosas e não aquosas estéreis que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. Solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos, tais como, óleo de gergelim, ésteres de ácidos graxos

30

ou sintéticos, tais como, oleato de etila ou triglicerídeos ou lipossomas. Suspensões de injeção aquosa podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como, carboximetilcelulose sódica, sorbitol ou dextran. Opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizantes ou
5 agentes adequados que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Preparações farmacêuticas também podem ser formuladas como uma preparação depot. Tais formulações de ação prolongada podem ser administradas pela implantação (por exemplo, subcutaneamente ou intra-
10 muscularmente) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica ou derivados levemente solúveis, tais como, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

15 Para administração bucal ou sublingual, as composições podem assumir a forma de comprimidos, pílulas, pastilhas ou géis formulados na forma convencional. Tais composições podem compreender o ingrediente ativo em uma base aromatizada, tal como, sacarose e acácia ou tragacante.

Preparações farmacêuticas também podem ser formuladas em
20 composições retais, tais como, supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, que contenham bases de supositório convencionais, tal como, manteiga de cacau, polietileno glicol ou outros glicerídeos.

Preparações farmacêuticas podem ser administradas topicamente, ou seja, pela não-administração sistêmica. Isto inclui a aplicação de um
25 composto da presente invenção externamente na epiderme ou na cavidade bucal e instilação do tal composto dentro do ouvido, olho e nariz, tal que o composto não entre significativamente na corrente sangüínea. Em contrapartida, a administração sistêmica refere-se à via oral, intravenosa, intraperitoneal e administração intramuscular.

30 Preparações farmacêuticas adequadas para a administração tópica incluem preparações líquidas ou semilíquidas adequadas para a penetração através da pele para o local de inflamação, tal como géis, ungüen-

to, loções, cremes, pomadas ou pastas, e colírios adequados para a administração para o olho, ouvido ou nariz. O ingrediente ativo pode compreender, para administração tópica, a partir de 0,001% a 10% p/p, por exemplo, entre 1% a 2% em peso de formulação. Pode, porém, compreender tanto
5 como 10% p/p, mas preferencialmente irão compreender menos do que 5% p/p, mais preferencialmente de 0,1% a 1% p/p da formulação.

Preparações farmacêuticas para administração por inalação são convenientemente distribuídas a partir de um insuflador, nebulizador de bolsas pressurizadas ou outros meios convenientes de distribuição de um spray
10 aerossol. Embalagens pressurizadas podem compreender um propelente adequado, tal como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outros gases adequados. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada pelo fornecimento a uma válvula de distribuição de uma quantidade medida. Alternativamente, para administração por inalação ou insuflação, preparações
15 farmacêuticas podem tomar a forma de uma composição de pó seco, por exemplo, uma mistura de pó do composto e uma base adequada, tal como, lactose em pó ou amido. A composição em pó pode ser apresentada na forma de dose unitária, em, por exemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina ou pacotes blisters a partir do qual o pó pode ser administrado com o auxílio de
20 um aparelho insuflador ou inalador.

Deve ficar entendido que, além dos ingredientes especialmente mencionados acima, os compostos e composições descritos aqui podem incluir outros agentes convencionais na técnica tendo respeitado o tipo de
25 formulação em questão, por exemplo, aquelas adequadas para a administração oral podem incluir agentes flavorizantes.

Formulações

Os compostos ou composições descritos aqui podem ser distribuídos em uma vesícula, por exemplo, um lipossoma (Langer, *Science* **1990**,
30 249,1527-1533, Treat et al, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Bernstem and Fidler, Ed, Liss, N Y, pp 353-365, 1989). Os compostos farmacêuticos e composições aqui descritas também podem

ser distribuídos em um sistema de liberação controlada. Em uma modalidade, uma bomba pode ser usada (ver, Sefton, 1987, CRC Crit Ref Biomed Eng 14 201, Buchwald et al. *Surgery*, 1980 88, 507, Saudek et al. *N Engl J Med* 1989, 321, (574). Adicionalmente, um sistema de liberação controlada

5 pode ser colocado na proximidade do alvo terapêutico (Veja, Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 1984, Vol.2, pp 115-138). As composições farmacêuticas aqui descritas também podem conter o ingrediente ativo em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, pastilhas, pílulas, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos ou pó dispersíveis, emulsões, cápsulas moles ou duras ou xaropes ou elixires. Composições destinadas ao uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido da técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados a partir do grupo consistindo em agentes adoçantes, agentes flavorizantes e

10 agentes conservantes e agentes de coloração a fim de proporcionar farmacêuticamente preparações elegantes e saborosas. Comprimidos contêm o ingrediente ativo na mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos em que são apropriados para a fabricação dos comprimidos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como, o

15 carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio, agentes de granulação e desintegração, tais como, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, amido de milho ou ácido algínico, agentes de ligação, por exemplo, amido, gelatina, polivinilpirrolidona ou acácia e agentes lubrificantes, por exemplo, magnésio, ácido esteárico e talco. Os

20 comprimidos podem ser revestidos ou não-revestidos por conhecidas técnicas para mascarar o sabor do medicamento ou prolongar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, assim, proporcionar uma ação sustentada sob um período mais longo. Por exemplo, um material de sabor de mascaramento solúvel em água, tal como, hidroxipropilmetil-celulose ou hidroxipropilcelulose ou uma matéria de tempo prolongado, tais como, etilcelulose ou acetato butirato de celulose pode ser empregada como adequado. Formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas

25

30

dura de gelatina em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim ou como cápsulas moles de gelatina em que o ingrediente ativo é misturado com veículo solúvel em água, tal como, polietilenoglicol ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Suspensões aquosas contêm o material ativo na mistura com excipientes adequados para a fabricação das suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetil-celulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto e goma acácia, agentes udificantes ou dispersantes podem ser um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo, lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquileno com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetileno-oxicetanol, ou produtos de condensação do óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e e um hexitol, tal como, polioxietileno sorbitol monooleato ou produtos de condensação do óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos hexitol, por exemplo, polietilenoglicol sorbitano monooleato As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, etila, n-propila ou p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes de coloração, um ou mais agentes flavorizantes e um ou mais agentes adoçantes, tal como, sacarose, sacarina ou aspartame.

Suspensões oleosas podem ser formuladas, suspendendo o ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de Arachis, óleo de oliva, óleo de gergelim, óleo de coco ou em óleo mineral, como a parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente de espessamento, por exemplo, cera, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes, tais como, os acima enunciados e agentes flavorizantes podem ser adicionados para proporcionar uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser conservadas por meio da adição de um antioxidante, tal como, butilado hidroxianisol ou alfa-tocoferol.

Grânulos e pós dispersíveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa por adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou umectante e um ou mais conservantes. Agentes de suspensão e agentes umectantes ou dispersantes adequados
5 são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, flavorizantes ou de coloração, podem também estar presentes. Estas composições podem ser conservadas por meio da adição de um antioxidante, como o ácido ascórbico.

Composições farmacêuticas também podem estar na forma de
10 emulsões de água em óleo. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de Arachis ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas dos mesmos. Agentes emulsificantes adequados podem ser fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, feijão, lecitina de soja e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos
15 hexitol, por exemplo, sorbitano monooleato e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, polioxietileno sorbitano monooleato. As emulsões podem também conter agentes adoçantes, agentes flavorizantes, conservantes e antioxidantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propilenoglicol, sorbitol e sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcente, um conservante, agentes flavorizantes e de coloração e antioxidantes.

Composições farmacêuticas podem estar na forma de uma solução aquosa injetável estéril. Entre os veículos e solventes aceitáveis que
25 podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Preparação injetável estéril pode ser também ser uma microemulsão água em óleo injetável estéril onde o ingrediente ativo é dissolvido na fase oleosa, por exemplo, o primeiro ingrediente ativo pode ser dissolvido em uma mistura de óleo de soja e óleo de lecitina. A solução oleosa, então, introduzida em uma mistura de água e glicerol e processada para
30 formar uma microemulsão. As soluções injetáveis ou microemulsões podem ser introduzidas na corrente sanguínea do paciente por injeção de bólus

local. Alternativamente, pode ser vantajoso para administrar a solução ou microemulsão em tal maneira a manter uma concentração dos circulantes constante do composto instantâneo. A fim de manter tal concentração constante, um aparelho de distribuição intravenosa contínua pode ser utilizado.

- 5 Um exemplo deste tipo de aparelho é o Deltec CADD-PLUS® modelo 5400 de bomba intravenosa. As composições farmacêuticas podem estar na forma de suspensão oleoginosa ou aquosa injetável estéril para administração intramuscular e subcutânea. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com técnicas conhecidas utilizando aqueles agentes umectantes ou disper-
- 10 santes e agentes de suspensões adequados em que foram mencionados acima. A preparação estéril injetável pode também ser uma suspensão ou solução injetável estéril em diluente ou solvente aceitável parenteralmente não tóxico, por exemplo, como uma solução de 1,3-butano diol. Além disso, óleos fixos, estéreis são convencionalmente empregados como solvente ou
- 15 meio de suspensão. Para este efeito, qualquer óleo fixo macio pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos, tais como, o ácido oléico encontrado na preparação de injetáveis.

- Composições farmacêuticas também podem ser administradas na forma de supositórios para a administração retal do fármaco. Estas com-
- 20 posições podem ser preparadas misturando inibidores com excipiente não-irritante adequado em que é sólido a temperaturas normais, mas líquido à temperatura retal e, por isso, vai derreter no reto para a liberação do fármaco. Esses materiais incluem manteiga de cacau, glicerina glicerinatada, óleo vegetal hidrogenado, misturas de polietilenoglicóis de diversos pesos mole-
- 25 culares e de ésteres de ácidos graxos de polietileno glicol.

Para uso tópico, cremes, pomadas, geléias, soluções ou suspensões, etc, contendo um composto ou composição da invenção pode ser usada. Conforme utilizado aqui, a aplicação tópica pode incluir lavagem da boca e gargarejos.

- 30 Composições farmacêuticas podem ser administradas na forma intranasal por via tópica com uso de veículos intranasais e aparelhos de distribuição adequados ou via transdérmica utilizando as formas de patches

transdérmicos de pele bem-conhecido de um versado na técnica. Para ser administrado na forma de um sistema transdérmico de distribuição, a dosagem de administração irá, naturalmente, ser contínua e não intermitente durante o regime de dosagem.

5 Doses

A quantidade de composições farmacêuticas administrada em primeiro lugar vai ser dependente do mamífero a ser tratado. Nos casos em que as composições farmacêuticas são administradas a um ser humano, a dose diária será normalmente determinada pelo médico com a dose geralmente variando de acordo com a idade, sexo, dieta, peso, saúde geral e resposta do paciente individual, gravidade dos sintomas do paciente, indicação precisa ou condição a ser tratada, a gravidade da menção ou condição a ser tratada, o tempo de administração, via de administração, a disposição da composição, a taxa de excreção, combinação de fármaco e à descrição do médico. Além disso, a via de administração pode variar, dependendo da doença e sua gravidade. Preferencialmente, a composição farmacêutica está em forma de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades adequadas do componente ativo, por exemplo, uma quantia eficaz para atingir o propósito pretendido. Determinação da dosagem própria para uma determinada situação está dentro da técnica. Geralmente, o tratamento é iniciado com doses menores que são menos do que a dose ótima do composto. Posteriormente, a dose é aumentada em pequenas quantidades, até ao ótimo efeito nas circunstâncias for atingido. Por conveniência, a dose diária total pode ser dividida em porções e administrada durante o dia, se desejado. A quantidade e a frequência de administração dos compostos descritos aqui, se for o caso, aplicação de outros agentes terapêuticos e/ou terapias, serão regulamentadas de acordo com o julgamento do atendimento clínico (médico), considerando fatores como descritos acima. Assim, a quantidade da composição farmacêutica a ser administrada pode variar amplamente. Administração pode ocorrer em uma quantidade entre cerca de 0,001 mg/kg por peso corporal a cerca de 100 mg/kg por peso corporal por dia (administrada em dose única ou dividida),

mais preferencialmente pelo menos cerca de 0,1 mg/kg em peso corporal por dia. Uma dose terapêutica específica pode incluir, por exemplo, cerca de 0,01 mg a cerca de 7.000 mg de compostos e, preferencialmente incluir, por exemplo, cerca de 0,05 mg a cerca de 2.500 mg. A quantidade do composto ativo em uma dose unitária de preparação poderá ser variado ou ajustado a partir de cerca de 0,1 mg a 1.000 mg, preferencialmente de cerca de 1 mg a 300 mg, mais preferencialmente 10 mg a 200 mg, de acordo com a aplicação específica. Em alguns casos, níveis de dosagem abaixo do limite inferior do referido intervalo pode ser mais que suficiente, enquanto que em outros casos doses ainda maiores podem ser empregadas sem causar efeitos colaterais prejudiciais, por exemplo, dividindo tais doses maiores em várias pequenas doses para administração durante todo o dia. A quantidade administrada irá variar dependendo do valor do IC_{50} do composto utilizado. Em aplicações combinacionais em que o composto não é a única terapia, pode ser possível administrar menos quantidade do composto e ainda têm efeito terapêutico ou profilático.

Formas de Dosagem

A composição farmacêutica, por exemplo, pode estar em uma forma adequada para administração oral, como um comprimido, cápsula, pílula, pó, formulação de liberação sustentada, solução, suspensão, injeção parenteral, como uma solução estéril, emulsão ou suspensão, para administração tópica, como um creme ou pomada ou para a administração retal como um supositório. A composição farmacêutica pode estar na forma de dose unitária adequada para administração única de doses precisas. A composição farmacêutica pode incluir um veículo ou excipiente farmacêutico convencional e um composto de acordo com a invenção como um ingrediente ativo. Além disso, pode incluir outros medicamentos farmacêuticos ou agentes, veículos, adjuvantes, etc.

Exemplos de formas de administração parenteral incluem soluções e suspensões do composto ativo em solução aquosa estéril, por exemplo, soluções de propilenoglicol aquoso ou dextrose. Tal forma de dosagem pode ser convenientemente tamponada, se desejado.

Veículos farmacêuticos adequados incluem enchimentos ou diluentes inertes, água e vários solventes orgânicos. As composições farmacêuticas podem se desejar, conter ingredientes adicionais, tais como, flavorizantes, aglutinantes, excipientes e similares. Assim, para administração oral, comprimidos contendo diversos excipientes, tal como ácido cítrico, podem ser empregados juntamente com vários disintegrantes, tais como, amido, ácido algínico e certos complexos silicatos e com agentes de ligação, tais como sacarose, gelatina e goma arábica. Adicionalmente, agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco são frequentemente utilizados para propósito de formação do comprimido. Composições sólidas do mesmo tipo também podem ser empregadas em cápsulas de gelatina preenchida em forma mole ou dura. Materiais preferidos, portanto, incluem lactose ou açúcar do leite e polietilenoglicóis de alto peso molecular. Quando suspensões aquosas ou elixires são desejados para a administração oral do composto ativo estes podem ser combinados com diferentes agentes adoçantes ou flavorizantes, matérias corantes ou secos, se desejado, agentes emulsificantes ou agentes de suspensão, em conjunto com diluentes, tais como, água, etanol, propilenoglicol, glicerina ou combinações dos mesmos.

Métodos de preparação de várias composições farmacêuticas com uma determinada quantidade de composto ativo são conhecidos, ou será evidente, para um versado no assunto. Por exemplo, veja Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 18a edição (1990).

25 Terapias de Combinação

Os compostos descritos aqui ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero, pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo podem ser administrados como uma única terapia. Os compostos descritos aqui ou um sal, solvato, polimorfo, éster, tautômero, pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo também pode ser administrados em combinação com outra terapia ou terapias.

A título de exemplo apenas, se um dos efeitos colaterais experi-

mentados por um paciente ao receber um dos compostos aqui descrito for hipertensão, então ele pode ser adequado administrar um agente anti-hipertensivo em combinação com o composto. Ou, a título de exemplo apenas, a eficácia terapêutica de um dos compostos descritos aqui pode ser potencializada pela administração de um adjuvante (isto é, por si só o adjuvante pode ter apenas vantagem terapêutica mínima, mas em combinação com outro agente terapêutico, em geral, o benefício terapêutico para o paciente é reforçado). Ou, apenas, a título de exemplo, em benefício experimentado por um paciente pode ser aumentado com a administração de um dos compostos aqui descrito com outro agente terapêutico (que também inclui um regime terapêutico), que também tem o benefício terapêutico. A título de exemplo apenas, em um tratamento para diabetes que envolve administração de um dos compostos descritos aqui, o benefício terapêutico aumentado pode resultar também por fornecer ao paciente outro agente terapêutico para diabetes. Em qualquer caso, independentemente da doença, desordem, condição a ser tratada com benefício geral experimentado pelo paciente pode ser simplesmente aditivo de dois agentes terapêuticos ou o paciente pode experimentar um benefício sinérgico.

Outras terapias incluem, mas não são limitadas à administração de outros agentes terapêuticos, terapia por radiação, ou ambos. Nos casos em que os compostos descritos aqui são administrados com outros agentes terapêuticos, os compostos descritos aqui podem não ser administrados na mesma composição farmacêutica como outros agentes terapêuticos, podem, devido a diferentes características físicas e químicas, ser administrados por uma via diferente. Por exemplo, os compostos/composições podem ser administrados oralmente para gerar e manter bons níveis sanguíneos, enquanto o outro agente terapêutico pode ser administrado intravenosamente. A determinação do modo de administração, bem como a conveniência da administração, quando possível, na mesma composição farmacêutica, está bem dentro dos conhecimentos do médico clínico especializado. A administração inicial pode ser feita de acordo com protocolos estabelecidos, conhecida na técnica e, em seguida, com base nos efeitos observados, a dosa-

gem, modos de administração e tempos de administração podem ser modificados pelo médico especializado. A escolha particular dos compostos (e onde apropriado, outro agente terapêutico e/ou terapia por radiação) irá depender do diagnóstico do atendimento médico e seu julgamento da condição do paciente e do protocolo de tratamento adequado. Outros agentes terapêuticos podem incluir agentes quimioterápicos, tais como, substâncias antitumorais, como por exemplo, aqueles selecionados a partir de, inibidores de mitose, por exemplo, vinblastina, agentes alquilantes, por exemplo, cisplatina, carboplatina e ciclofosfamida; antimetabolitos, por exemplo, 5-fluorouracila, citosina arabinsida e hidroxiuréia, ou, por exemplo, uma dos antimetabólitos preferidos divulgado no pedido de patente Européia Nº 239362, tal como, ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquimazolin-6-ilnetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-1-glutâmico; inibidores de fator de crescimento, inibidores do ciclo celular; antibióticos intercaláveis, por exemplo, adriamicina e bleomicina, enzimas, por exemplo, interferon, e anti-hormônios, por exemplo, antiestrogênios, tais como, Nolvadex® (tamoxifeno) ou, por exemplo, antiandrógenos, tal como, Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidróxi-2-metil-3'-(trifluorometil) propionanilida). Tal tratamento em conjunto pode ser alcançado por meio de dosagem simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais de tratamento.

Os compostos e composições descritos aqui (e eventualmente agente quimioterápico e/ou terapia por radiação) podem ser administrados concomitantemente (por exemplo, em simultaneamente, essencialmente simultaneamente ou dentro do mesmo protocolo de tratamento) ou seqüencialmente, dependendo da natureza da doença, a condição do paciente, bem como à própria escolha do agente quimioterápico e/ou terapia por radiação a ser administrada em conjunto (ou seja, dentro de um único protocolo de tratamento) com o composto/composição.

Em aplicações combinadas e usos, o composto/composição e o agente quimioterápico e/ou terapia por radiação não necessitam de ser administrados simultaneamente ou essencialmente e a ordem inicial de administração do composto/composição e o agente quimioterápico e/ou terapia

por radiação podem não ser importantes. Desta forma, os compostos/composições da invenção podem ser administrados primeiro seguidos da administração do agente quimioterápico e/ou terapia por radiação, ou o agente quimioterápico e/ou terapia por radiação pode ser administrado primeiro seguido pela administração dos compostos/composições da invenção. Esta administração alternativa pode ser repetida durante um protocolo de tratamento único. A determinação da forma de administração, bem como o número de repetições de administração de cada agente terapêutico durante um protocolo de tratamento, está bem dentro dos conhecimentos do médico especializado após a avaliação da doença sendo tratada e da condição do paciente, por exemplo, o agente quimioterápico e/ou terapia por radiação pode ser administrado primeiro, especialmente se é um agente citotóxico e, em seguida, o tratamento continuado com a administração dos compostos/composições da invenção seguida, quando determinada vantagem, pela administração do agente quimioterápico e/ou terapia por radiação, e assim por diante até que o protocolo de tratamento seja completado. Assim, de acordo com experiência e conhecimento, o médico pode modificar cada protocolo para a administração de um composto/composição para tratamento de acordo com as necessidades individuais do doente, como o tratamento prossegue. O atendimento clínico, que julga, se o tratamento é eficaz na dose administrada, irá considerar o bem-estar geral do paciente, bem como sinais definidos, tal como, o alívio dos sintomas relacionados à doença, inibição do crescimento tumoral, real encolhimento do tumor ou inibição de metástase. Tamanho do tumor pode ser medido por métodos padronizados, tais como, estudos radiológicos, por exemplo, CAT ou MRI scan, e sucessivas medições podem ser usadas para julgar ou não o crescimento do tumor tenha sido retardado ou até mesmo revertido. Alívio dos sintomas relacionados às doenças, tal como, dor, e melhora no estado geral também pode ser usado para ajudar a julgar a eficácia do tratamento.

Exemplos não limitantes, específicos, de possíveis combinações terapêuticas incluem uso dos compostos da invenção com agentes encontrados nas seguintes classificações farmacoterapêuticas conforme indicado

abaixo. Estas listas não devem ser interpretadas no sentido de ser exclusiva, mas deve servir como exemplos ilustrativos comum para a área terapêutica pertinente no momento. Além disso, regimes de combinação podem incluir uma variedade de vias de administração e devem incluir oral, intravenosa, intraocular, subcutânea, dérmica, inalação e tópica.

Para o tratamento de doenças oncológicas, distúrbios proliferativos e cânceres, compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados com um agente selecionado a partir do grupo compreendendo: inibidores da aromatase, antiestrogênio, antiandrógenos, corticosteróides, agonistas gonadorelina, inibidores da topoisomerase 1 e 2, agentes ativos de microtúbulos, agentes alquilantes, nitrosouréias, antimetabólitos anti-neoplásicos, compostos contendo platina, ou agentes alvos de de lipídeos ou proteína quinase, IMiDs, agentes alvos de proteínas ou lípidos fosfatase, agentes antiangiogênico, inibidores Akt, inibidores de IGF-I, moduladores FGF3, inibidores mTOR, miméticos Smac, inibidores HDAC, agentes que induzem a diferenciação celular, antagonistas do receptor 1 bradiquinina, antagonistas da angiotensina II, inibidores da ciclooxigenase, inibidores da heparanase, inibidores da linfoquina, inibidores da citocina, inibidores IKK, inibidores P38MAPK, inibidores da HSP90, inibidores multiquinase, bisfosfatos, derivados de rapamicina, inibidores da via antiapoptótica, agonista da via apoptótica, agonistas PPAR, inibidores de isoformas Ras, inibidores da telomerase, inibidores da protease, inibidores da metaloproteinase e inibidores da aminopeptidase.

Para o tratamento de doenças oncológicas, distúrbios proliferativos e cânceres, compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados com um agente selecionado do grupo compreendendo: da-carbazina (DTIC), actinomicinas C₂, C₃, D e F₁, ciclofosfamida, melfalano, estramustina, maitansinol, rifamicina, estreptovaricina, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, detorubicina, carminomicina, idarrubicina, epirubicina, esorubicina, mitoxantrona, bleomicinas A, A₂ e B, camptotecina, Irinotecan RTM, topotecan RTM, 9-aminocamptotecina, 10,11-metilenodioxycamptotecina, 9-nitrocamptotecina, bortezomib, temozolomida,

TAS103, NPI0052, combretastatina, combretastatina A-2, combretastatina A-4, calicheamicinas, neocarzinostatina, epotilonas A, B, C, e variantes semi-sintéticas, Herceptina RTM, rituxan RTM, anticorpos CD40, asparaginase, interleucinas, interferons, leuprolide e pegaspargase, 5-fluorouracila, fluoro-
 5 deoxiuridina, ptorafur, 5'-deoxifluorouridina, UFT, MITC, SI capecitabina, dietilestilbestrol, tamoxifeno, toremefina, tol mudex, timitaq, flutamida, fluoximesterona, bicalutamida, finasterida, estradiol, trioxifena, dexametasona, acetato de leuproelina, estramustina, droloxifena, medroxiprogesterona, acetato de megesterol, aminoglutetimida, testolactona, testosterona, dietilestilbestrol,
 10 hidroxiprogesterona, mitomicinas A, B e C, porfiromicina, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, tetraplatina, DACH-platino, ormaplatina, talidomida, lenalidomida, CI - 973, telomestatina, CHIR258, Rad 001, SAHA, Tubacina, 17 - AAG, sorafenib, JM-216, podofillotoxina, epipodopfillotoxina, etoposide, teniposido, Tarceva RTM, Iressa RTM, Imatmib RTM, Miltefosine RTM, Peri-
 15 fosine RTM, aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro-metotrexato, 6-mercaptopurina, tioguanina, azattuoprina, alopurinol, cladribina, fludarabina, pentostatina, 2-cloroadenosina, deoxicitidina, citosina arabinosídeo, citarabina, azacitidina, 5-azacitosina, gencitabine, 5-azacitosina-arabinosídeo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, leurosina, leurosidina e vindesina, paclitaxel,
 20 taxotere e docetaxel.

Para o tratamento de doenças inflamatórias e dor, compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados com um agente selecionado a partir do grupo compreendendo: corticosteróides, não esteróide antiinflamatórios, relaxantes musculares e suas combinações com outros
 25 agentes, anestésicos e combinações dos mesmos com outros agentes, expectorantes e suas combinações com outros agentes, antidepressivos, anti-convulsantes e suas combinações, anti-hipertensivos, opióides, cannabnóides tópicos e outros agentes, tal como, capsaicina.

Para o tratamento de doenças inflamatórias e da dor, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados com um agente selecionado a partir do grupo compreendendo: dipropionato de betametasona (aumentado e não-aumentado), valerato de betametasona,
 30

propionato de clobetasol, prednisona, metila prednisolona, diacetato de diflorasona, propionato de halobetasol, amcinonide, dexametasona, dexosimetasona, fluocinolona acetononida, fluocinonida, halocinonida, clocortalona pivato, dexosimetasona, flurandrenalide, salicilatos, ibuprofeno, cetoprofeno, 5 etodolac, diclofenaco, meclofenamato de sódio, naproxeno, piroxicam, celecoxib, ciclobenzaprina, baclofeno, ciclobenzaprina/lidocaína, baclofeno/ciclobenzaprina, ciclobenzaprina/lidocaína/cetoprofeno, lidocaína, lidocaína/deóxi-D-glicose, prilocaína, creme EMLA (Mistura eutética de anestésicos locais (lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%)), guaifenesina, guaifenesina/cetoprofeno/ciclobenzaprina, amitriptilina, doxepina, desipramina, imipramina, amoxapina, clomipramina, nortriptilina, protriptilina, duloxetina, mirtazepina, nisoxetina, maprotilina, reboxetina, fluoxetina, fluvoxamina, carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, carbamezipina, zonisamida, mexiletina, gabapentina/clonidina, gabapentina/carbamazepina, carbamazepina/ciclobenzaprina, antihipertensivos incluindo clonidina, codeína, loperamida, tramadol, morfina, fentanila, oxicodona, hidrocodona, levorfanol, butorfanol, mentol, óleo de wintergreen, cânfora, 10 óleo de eucalipto, óleo de terebentina, ligantes CB1/CB2, acetaminofeno, infliximab, n) inibidores da óxido nítrico sintase, especialmente inibidores de 20 óxido nítrico sintase induzível e outros agentes, como a capsaicina.

Para o tratamento das doenças oftalmológicas e doenças do olho, compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados com um agente selecionado a partir do grupo compreendendo: beta-bloqueadores, inibidores da anidrase carbônica, antagonistas alfa e beta-adrenérgicos, incluindo, antagonistas al-adrenérgicos, agonistas alfa-2, mióticos, 25 análogos das prostaglandinas, corticosteróides e agentes imunossuppressores.

Para o tratamento das doenças oftalmológicas e doença no olho, compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados com um agente selecionado a partir do grupo compreendendo: timolol, beta-xolol, levobetaxolol, carteolol, levobunolol, propranolol, brinzolamida, dorzolamida, nipradilol, iopidina, brimonidina, pilocarpina, epinefrina, latanoprost, 30

travoprost, bimatoprost, unoprostona, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina e imunoglobulinas.

5 Para o tratamento de distúrbios auto-imunes, compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados com um agente selecionado a partir do grupo compreendendo: corticosteróides, imunossuppressores e antimetabólitos análogos das prostaglandinas.

10 Para o tratamento de distúrbios auto-imunes, compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados com um agente selecionado a partir do grupo compreendendo: dexametasona, prednisona, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, imunoglobulinas, latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona, infliximab, rituximab e metotrexato.

15 Para o tratamento de doenças metabólicas, compostos de acordo com a invenção podem ser administrados com um agente selecionado a partir do grupo compreendendo: insulina, derivados de insulina e miméticos, secretores de insulina, sensibilizadores de insulina, agentes biguanídeos, inibidores de alfa-glucosidase, ligantes de receptor insulínico sulfoniluréias, inibidores da proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B), inibidores GSK3 (glicogênio sintase quinase-3), GLP-1 (glucagon como peptídeo-1), análogos GLP-1, inibidores DPP-IV (dipeptidil peptidase IV), inibidores do co-transporte dos ligantes de sódio-glicose dependente SGLT, inibidores da glicogênio fosforilase, um finalizador AGE, moduladores PPAR e agonista PPARs tipo não-glitazona.

20

25 Para o tratamento de doenças metabólicas, compostos de acordo com a invenção podem ser administrados com um agente selecionado a partir do grupo compreendendo: insulina, metformina, glipizida, gliburida, acarbose, meglitinidas, nateglinida, repaglinida, PT-112, SB 517955, SB4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445, GW-0791, AGN-194, T-1095, BAY R3401, acarbose, Exendin-4, DPP728, LAF237, vildagliptina, MK-0431, saxagliptina, GSK23A, pioglitazona, rosiglitazona, ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluormetil-fenil)-oxazol-4-ilmetóxi]-benze-nossulfonil}2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico descrito no pedido de patente WO 03/043985, como composto 19 do Exemplo 4, e GI-262570.

30

Doenças

Descritos aqui são os métodos de tratar uma doença em um indivíduo sofrendo da dita doença compreendendo administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou sal, solvato polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

A invenção também se estende à profilaxia ou tratamento de qualquer doença ou distúrbio no qual MEK quinase desempenha uma função, incluindo, sem limitação: de doença oncológica, hematológica, inflamatória, oftalmológica, neurológica, imunológica, cardiovascular e dermatológica, assim como doenças causadas por produção de citocinas pró-inflamatórias não reguladas ou em excesso, incluindo, por exemplo, produção excessiva ou não regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 em ser humano ou de outros mamíferos. A invenção estende-se à tal utilização e à utilização dos compostos para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tais doenças mediado por citocina ou desordens. Além disso, a invenção estende-se à administração de uma quantidade eficaz de um humano de um inibidor MEK para o tratamento de tal doença ou desordem.

Doenças ou desordens em que MEK quinase desempenha uma função, quer diretamente, quer através de citocinas pró-inflamatórias, incluindo as citocinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, incluem, sem limitação: olho seco, glaucoma, doenças auto-imune, doenças inflamatórias, distúrbios ósseos-destrutivo, distúrbios proliferativos, distúrbios neurodegenerativos, doenças virais, alergias, doenças infecciosas, ataques cardíacos, distúrbios angiogênicos, reperfusão/isquemia no acidente vascular cerebral, hiperplasia vascular, hipóxia de órgão, hipertrofia cardíaca, agregação plaquetária trombina-induzida, e as condições associadas à prostaglandina endoperoxidase sintetase-2 (COX-2).

Em certos aspectos da invenção, a doença é uma condição hiperproliferativa do corpo humano ou animal, incluindo, mas não limitado, ao câncer, hiperplasias, restenose, inflamação, doenças imunológicas, hipertrofia cardíacas, aterosclerose, dor, enxaqueca, condições ou distúrbios rela-

cionados com angiogênese, proliferação induzida após condições médicas, incluindo mas não limitado, a cirurgia, angioplastia ou outras condições.

Em modalidades suplementares, a dita condição hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo consistindo em câncer hematológico e não-hematológico. Já em modalidade suplementares, o dito câncer hematológico é selecionado a partir do grupo consistindo em mieloma múltiplo, leucemias e linfomas. Em outras modalidades suplementares, a dita leucemia é selecionada a partir do grupo consistindo em leucemias agudas e crônicas. Em outras modalidades suplementares, a dita leucemia aguda é selecionada a partir do grupo consistindo em leucemia linfocítica aguda (ALL) e leucemia aguda não-linfocítica (ANLL). Em outras modalidades suplementares, a dita leucemia crônica é selecionada a partir do grupo consistindo em leucemia linfocítica crônica (CLL) e leucemia mielóide crônica (CML). Em outras modalidades suplementares, o dito linfoma é selecionado a partir do grupo consistindo em linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin. Em modalidades suplementares, o dito câncer hematológico é o mieloma múltiplo. Em outras modalidades, o dito câncer hematológico é de baixo, intermediário ou alto grau. Em outras modalidades, o dito câncer não-hematológico é selecionado a partir do grupo consistindo em: câncer cerebral, câncer de cabeça e pescoço, câncer pulmonar, câncer da mama, câncer do aparelho reprodutor, câncer do aparelho digestivo, câncer pancreático e câncer do sistema urinário. Em modalidades suplementares, o dito câncer do aparelho digestivo é um câncer do trato digestivo superior ou câncer colorretal. Em modalidades suplementares, o dito câncer do sistema urinário é o câncer da bexiga ou carcinoma de células renais. Em modalidades suplementares, o dito câncer do aparelho reprodutor é o câncer de próstata.

Tipos adicionais de cânceres que podem ser tratados com os compostos e métodos descritos aqui incluem: câncer da cavidade oral e faringe, câncer do sistema respiratório, câncer de ossos e articulações, cânceres de tecidos moles, cânceres da pele, câncer do sistema genital, câncer do olho e da órbita, câncer do sistema nervoso, câncer do sistema linfático e cânceres do sistema endócrino. Em certas modalidades, esses cânceres

podem ser selecionados a partir do grupo consistindo em: câncer da língua, boca, faringe, e outras cavidades orais; câncer de esôfago, estômago ou câncer de intestino delgado; câncer de cólon ou retal, anal, câncer anorretais ou câncer do fígado, intra ducto biliar, vesícula biliar, pâncreas, ou outros

5 órgãos digestivos ou biliares; laringe, brônquios e outros cânceres dos órgãos respiratórios; câncer de coração, melanoma, carcinoma célula basal, carcinoma da célula escamosa, outros cânceres de pele não-epiteliais; câncer uterino ou cervical; câncer do corpus uterino; ovário, vulvar, vaginal, ou outro câncer genital feminina; próstata, testículo, pênis ou outro câncer genital masculino; câncer da bexiga urinária; câncer do rim, renal, pélvica ou uretral ou outro câncer dos órgãos genito-urinário; câncer da tireóide ou outro

10 câncer endócrino; leucemia linfocítica crônica e linfoma cutâneo de células T, tanto granulocítico e monocítico.

Outros tipos de cânceres que podem ser tratados com os compostos e métodos descritos aqui incluem: adenocarcinoma, angiossarcoma,

15 astrocitoma, neuroma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma de célula basal, blastoglioma, condrossarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craniofarin-geoma, melanoma cutâneo, cistadenocarcinoma, endoteliossarcoma, carcinoma embrionário, ependimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrossarcoma, câncer gástrico, cânceres do trato genitourinário, glioblastoma mul-

20 tiforme, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomiossarcoma, lipossarcoma, sarcoma linfangio, endoteliossarcoma linfangio, carcinoma medular da tireóide, meduloblastoma, meningioma mesotelioma, mielomas, mixossarcoma

25 neuroblastoma, neurofibrosarcoma, oligodendrogliomas, sarcoma osteogênico, câncer ovariano epitelial, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilar, tumores da paratireóide, feocromocitoma, pinealoma, plasmacitomas, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, carcinoma das glândulas sebáceas, seminoma, cânceres da pele, melanoma, carcinoma pulmonar de pequenas células,

30 carcinoma epidermóide, carcinoma das glândulas sudoríparas, sinovioma, câncer da tireóide, uveais melanoma, e tumor de Wilm.

Também são descritos métodos para o tratamento de uma do-

ença hiperproliferativa em um mamífero que compõem a administração ao dito mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula I ou fórmula II ou um sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em combinação com um

5 agente antitumor. Em algumas modalidades, o agente antitumoral é selecionado a partir do grupo consistindo em inibidores da mitose, agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos intercaláveis, inibidores de fator de crescimento, inibidores do ciclo celular, inibidores de enzima, inibidores da topoisomerase, modificadores da resposta biológica, anti-hormônios, inibidores

10 da angiogênese, e antiandrógenos.

A doença a ser tratada utilizando os compostos, composições e os métodos descritos aqui pode ser uma doença hematológica. Em certas modalidades, a dita doença hematológica é selecionada a partir do grupo consistindo em anemia falciforme, doenças mielodisplásicas (MDS) e doen-

15 ças mieloproliferativas. Em modalidades suplementares, a dita doença mieloproliferativa é selecionada a partir do grupo consistindo em policitemia vera, mielofibrose e trombocitemia essencial.

Os compostos, composições e os métodos descritos aqui podem ser úteis como agentes antiinflamatórios com a vantagem adicional de ter

20 muito menos efeitos colaterais prejudiciais. Os compostos, composições e os métodos descritos aqui são úteis no tratamento da artrite, incluindo, mas não limitado, a artrite reumatóide, espondiloartropatias, artrite gotosa, osteoartrite, lúpus eritematoso sistêmico, artrite juvenil, artrite reumática aguda, artrite enteropática, artrite neuropática, artrite psoriática e artrite piogênica.

25 Os compostos, composições e os métodos descritos aqui são igualmente úteis no tratamento da osteoporose e de outras doenças relacionados com osso. Estes compostos, composições e os métodos descritos aqui também podem ser usados para tratar doenças como a gastrointestinal esofagite de refluxo, diarreia, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, gastrite,

30 síndrome do intestino irritável e colite ulcerativa. Os compostos, composições e os métodos descritos aqui podem também ser utilizados no tratamento da inflamação pulmonar, como a que está associada a infecções virais e

fibrose cística. Além disso, os compostos, composições e os métodos descritos aqui são igualmente úteis em pacientes com transplantes de órgãos isoladamente ou em combinação com imunomoduladores. Além disso, os compostos, composições e os métodos descritos aqui são úteis no tratamento do prurites e viteligo. Em particular, compostos, composições e os métodos descritos aqui são particularmente úteis no tratamento da doença inflamatória, artrite reumatóide.

Outras doenças inflamatórias que podem ser prevenidas ou tratadas incluem, sem limitação, asma, alergias, síndrome da angústia respiratória aguda ou crônica ou pancreatite. Além disso, doenças do sistema respiratório podem ser prevenidas ou tratadas incluindo, mas não limitado, a doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar. Além disso, inibidores MEK quinase descritos aqui são também associados à produção da endoperoxidase prostaglandina sintetase-2 (COX-2). Mediadores pró-inflamatórios da via ciclooxigenase derivados do ácido aracidônico, tal como prostaglandinas, são produzidos pela enzima COX-2 induzida. Regulação da COX-2 poderia regular esses mediadores pró-inflamatórios, que afetam uma ampla variedade de células e são importantes e críticos mediadores inflamatórios de uma ampla variedade de estados patológicos e condições. Em particular, esses mediadores inflamatórios têm sido implicados na dor, tais como, na sensibilização de receptores da dor e edema. Assim sendo, doenças mediadas por MEK quinase adicional que podem ser prevenidas ou tratadas incluem edema, analgesia, febre e dor neuromuscular, como dor de cabeça, dor de dente, dor de artrite e dor causada pelo câncer.

Além disso, a doença a ser tratada pelos compostos, composições e métodos descritos aqui pode ser uma doença oftalmológica. Doenças oftalmológicas e outras doenças em que a angiogênese desempenha um papel na patogênese podem ser prevenidas e tratadas e incluem, sem limitação, olho seco (incluindo síndrome de Sjogren), degeneração macular glaucoma de ângulo fechado ou amplo, degeneração ganglionares da retina, isquemia ocular, retinite, retinopatia, uveítes, fotofobia ocular, e dor da inflamação associada a lesão aguda do tecido ocular. Os compostos, composi-

ções e os métodos descritos aqui podem ser usados para tratar a retinopatia glaucomatosa e/ou retinopatia diabética. Os compostos, composições e os métodos descritos aqui também podem ser usados para tratar a inflamação pós-operatória ou dor, a partir de cirurgia oftálmica, tal como a cirurgia de catarata e cirurgia refrativa. Em modalidades suplementares, a dita doença oftalmológica é selecionada a partir do grupo consistindo em olho seco, glaucoma de ângulo fechado e glaucoma de ângulo amplo.

Além disso, a doença a ser tratada pelos compostos, composições e os métodos descritos aqui pode ser uma doença auto-imune. Distúrbios auto-imunes que podem ser prevenidas ou tratadas incluem, mas não estão limitados, a artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal, dor de inflamação, ulcerativa colite, doença de Crohn, doença periodontal, doença da articulação temporomandibular, esclerose múltipla, diabetes, glomerulonefrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, tireoidite crônica, doença de Graves, anemia hemolítica, gastrite auto-imune, neutropenia auto-imune, trombocitopenia, hepatite crônica ativa, miastenia gravis, dermatite atópica, doença enxerto versus hospedeiro e psoríase. Doenças inflamatórias que podem ser prevenidas ou tratadas incluem, mas não estão limitados, a asma, alergias ou síndrome da angústia respiratória aguda ou pancreatite crônica. Em particular, compostos, composições e os métodos descritos aqui são úteis no tratamento, em particular, as distúrbios auto-imunes, artrite reumatóide e esclerose múltipla.

Além disso, a doença a ser tratada pelos compostos, composições e os métodos descritos aqui pode ser uma doença dermatológica. Em certas modalidades, a dita doença dermatológica é selecionada a partir do grupo, incluindo, sem limitação, melanoma, carcinoma de células basal, carcinoma epidermóide, e outros cânceres de pele não-epiteliais, bem como, psoríase e coceira persistente e outras doenças relacionadas com a pele e estrutura da pele pode ser prevenida ou tratada com inibidores de MEK quinase desta invenção.

Doenças metabólicas que podem ser prevenidas ou tratadas incluem, sem limitação, síndrome metabólica, resistência à insulina e diabe-

tes tipo 1 e tipo 2. Além disso, as composições aqui descritas podem ser utilizadas para tratar a resistência à insulina e outros distúrbios metabólicos, como a aterosclerose que está tipicamente associada a uma sinalização inflamatória exagerada.

5 Os compostos, composições e os métodos descritos aqui são igualmente úteis no tratamento de danos nos tecidos em tais doenças como doenças vasculares, enxaqueca, dores de cabeça, periarteritis nodosa, tireoidite, anemia aplástica, doença de Hodgkin, esclerodoma, febre reumática, diabetes tipo I, junção neuromuscular incluindo a doença miastenia gravis,
10 doença da massa branca, incluindo esclerose múltipla, sarcoidose, nefrite, síndrome nefrótica, síndrome de Behcet, polimiosite, gengivite, periodontes, hipersensibilidade, inchaço que ocorre após a lesão, isquemias incluindo isquemia do miocárdio, isquemia cardiovascular e isquemia cardíaca secundária e similar. Os compostos, composições e os métodos descritos aqui
15 também podem ser usados para tratar a rinite alérgica, síndrome do desconforto respiratório, síndrome de choque endotoxina e aterosclerose.

Além disso, a doença a ser tratada pelos compostos, composições e os métodos descritos aqui pode ser uma doença cardiovascular. Em certas modalidades, a dita doença cardiovascular é selecionada a partir do
20 grupo consistindo em aterosclerose, hipertrofia cardíaca, cardiomiopatias idiopática, insuficiência cardíaca, angiogênese relacionadas com doenças ou desordens e proliferação induzida após as condições médicas, incluindo, mas não limitado a, reestenose resultante de cirurgia e angioplastia.

Além disso, a doença a ser tratada pelos compostos, composições e os métodos descritos aqui pode ser uma doença neurológica. Em determinadas modalidades, a tal doença neurológica é selecionada a partir do grupo consistindo em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, demência de Alzheimer e danos ao sistema nervoso central decorrente do acidente vascular cerebral, isquemia e trauma. Em outras modalidades, a dita
25 doença neurológica é selecionada a partir do grupo consistindo em epilepsia,
30 dor neuropática, depressão e transtorno bipolar.

Além disso, a doença a ser tratada pelos compostos, composi-

ções e os métodos descritos aqui pode ser um câncer, como, leucemia mieloide aguda, timo, cérebro, pulmão, células escamosas, pele, olhos, retinoblastoma, melanoma ocular, cavidade oral e orofaringe, bexiga, gástrico, estômago, pâncreas, bexiga, mama, cervical, cabeça, pescoço, renal, rim, fígado, ovário, próstata, cólon, esôfago, testículo, ginecológico, tireóide, CNS, PNS, AIDS relacionada a AIDS-relacionada (por exemplo: Linfoma e sarcoma de Kaposi) ou câncer induzido por vírus. Em algumas modalidades, os compostos e composições são para o tratamento de uma doença hiperproliferativa não-cancerosa, tais como, hiperplasia benigna da pele (por exemplo, psoríase), reestenose ou próstata (por exemplo, hipertrofia benigna da próstata (BPH)).

Além disso, a doença a ser tratada pelos compostos, composições e os métodos descritos aqui pode ser pancreatite, doença renal (incluindo glomerulonefrite proliferativa induzida por diabetes e doença renal), dor de uma doença relacionada com vasculogênese ou angiogênese, angiogênese tumoral, doença inflamatória crônica, tais como, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal, aterosclerose, doenças cutâneas, como psoríase, eczema e esclerodermia, diabetes, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular relacionada à idade, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi e ovariano, mama, pulmão, pâncreas, próstata, cólon e câncer epidermóide em um mamífero.

Além disso, a doença a ser tratada pelos compostos, composições e os métodos descritos aqui pode prevenir implantação de blastócito em um mamífero.

Pacientes que podem ser tratados com os compostos descritos aqui ou um sal, éster, pró-fármaco, solvato, hidrato ou derivados farmacêuticamente aceitáveis dos ditos compostos, de acordo com os métodos da presente invenção incluem, por exemplo, os doentes que foram diagnosticados como tendo psoríase; reestenose; aterosclerose; BPH; câncer de mama, como um carcinoma ductal em tecido de um duto da glândula mamária, carcinoma medular, colóide carcinomas, carcinoma tubular, inflamação e câncer de mama, câncer de ovário, incluindo tumores epiteliais do ovário, como a-

denocarcinoma no ovário e um adenocarcinoma que tenha migrado a partir do ovário para a cavidade abdominal; câncer uterino; câncer do colo uterino, como adenocarcinoma epitelial no colo do útero, incluindo carcinoma espinocelular e adenocarcinoma; câncer de próstata, tais como, um câncer de próstata selecionado entre os seguintes: um adenocarcinoma ou um adenocarcinoma que tem migrado para o osso; câncer pancreático, tal como, carcinoma epitelióide dos tecidos dos dutos pancreáticos e um adenocarcinoma em um dos dutos pancreático; câncer da bexiga, tais como, um carcinoma de células transicionais da bexiga urinária, carcinoma urotelial (carcinoma celular transicional), tumores nas células uroteliais que revestem a bexiga, carcinoma celular escamoso, adenocarcinoma, câncer de pequenas células, leucemias, como a leucemia mielóide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielóide crônica, leucemia de células cabeludas, mielodisplasia e doenças mieloproliferativas; câncer ósseo; tais como, câncer pulmonar, tal como, câncer pulmonar de células não-pequenas (NSCLC), que é dividido em carcinomas epidermóides, adenocarcinomas e carcinoma de grandes células indiferenciadas, e câncer pulmonar de pequenas células; câncer de pele, como carcinoma basocelular, melanoma, carcinoma celular escamoso e queratose actínica, que é uma condição da pele que algumas vezes evolui para carcinoma de células escamosas; retinoblastoma do olho; cutânea ou ocular (olho) melanoma; câncer hepático primário (câncer que se inicia no fígado); câncer renal, câncer da tireóide, como papilar, folicular, medular e anaplásico; AIDS relacionada com linfoma, tal como, linfoma de células B grande difuso, linfoma imunoblástico de células-B e linfoma de células não-clivadas pequenas; sarcoma de Kaposi; cânceres indizado por vírus, incluindo, vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), e o carcinoma hepatocelular; vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-I) e leucemia/linfoma de células T adultas; vírus papiloma humana (HPV) e câncer do colo uterino, câncer do sistema nervoso central (CNS), tais como, tumor cerebral primário, que inclui gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, ou glioblastoma multiforme), oligodendrogliomas, ependimoma, meningioma, Linfoma, Schwannoma, e meduloblastoma, sistema

nervoso periférico (PNS) como os cânceres neuromas acústicos e tumor maligno da bainha do nervo periférico (MPNST), incluindo os neurofibromas e schwannomas, sistema fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno e tumor Müllerian misturado maligno, 5 câncer da cavidade oral e orofaringe, tais como, câncer hipofaríngeal, câncer da laringe, câncer da nasofaringe, câncer da orofaringe, câncer gástrico, como linfomas, tumores estromais gástricos e tumores carcinóides, câncer testicular, como tumores de células germinativas (GCTs), que inclui os seminomas e nonseminomas, gonadais e tumores estromais, que incluem tumores de célula de Leydig e tumores de células Sertoli, câncer de timo, tais 10 como, timomas, carcinoma tímico, doença Hodgkin e linfoma carcinóides não-Hodgkin ou tumores carcinóides, câncer retal, câncer de cólon.

Kits

Os compostos, composições e os métodos descritos aqui fornecem kits para o tratamento de doenças, tais como as descritas aqui. Estes 15 kits incluem um composto, compostos ou composições aqui descritos em um recipiente e, opcionalmente, instruções de ensinamento de uso do kit de acordo com os vários métodos e abordagens aqui. Esses kits também podem incluir informações como, por exemplo, referências da literatura científica, 20 material de folheto, resultados dos ensaios clínicos e/ou resumos destes similares, em que indicam ou estabelecem as atividades e/ou vantagens da composição e/ou em que descrevem dosagem, administração, efeitos colaterais, interações medicamentosas ou outras informações úteis para profissionais de saúde. Tal informação pode ser baseada nos resultados de vários 25 estudos, por exemplo, estudos utilizando animais experimentais envolvendo modelos in vivo e estudos baseados em ensaios clínicos humanos. Kits descritos aqui podem ser fornecidos, comercializados e/ou promovidos para profissionais da saúde, incluindo, médicos, enfermeiros, farmacêuticos, profissionais de manipulação e similares. Kits podem também, em algumas modalidades, serem comercializados diretamente ao consumidor. 30

Os compostos descritos aqui podem ser utilizados para diagnósticos e reagentes de pesquisas. Por exemplo, os compostos descritos aqui,

isoladamente ou em combinação com outros compostos, podem ser utilizados como ferramentas no diferencial e/ou análise combinatória para elucidar os padrões de genes de expressão expressos dentro de células e tecidos. Como um exemplo não limitante, padrões de expressão dentro de células ou

5 tecidos tratados com um ou mais compostos são comparados ao controle das células ou tecidos não tratados com compostos produzidos e os padrões são analisados por níveis diferenciais de expressão do gene a eles ligados, por exemplo, a doença de associação, via de sinalização, localização celular, nível de expressão, dimensão, estrutura ou função dos genes analisa-

10 dos. Estas análises podem ser realizadas em células estimuladas ou não-estimuladas e na presença ou ausência de outros compostos que afetam os padrões de expressão.

Além de ser útil para o tratamento humano, os compostos e formulações da presente invenção também são úteis para tratamento veterinário de animais domésticos, animais exóticos e animais de fazenda, incluindo,

15 mamíferos, roedores e similares. Animais mais preferidos, incluem, cavalos, cães, e gatos.

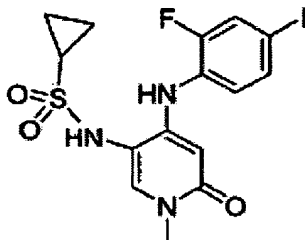
Os exemplos e as preparações fornecidas mais abaixo ilustram e exemplificam os compostos da presente invenção e métodos de preparação de tais compostos. É para ser compreendido que o escopo da presente invenção não se limita, de forma alguma, pelo alcance dos exemplos a seguir. Nos exemplos seguintes, moléculas com um único centro quiral, salvo

20 indicação em contrário, existem como uma mistura racêmica. Essas moléculas com dois ou mais centros quirais, salvo indicação em contrário, existem

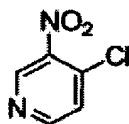
25 como uma mistura racêmica de diastereômeros. Enantiômeros/diastereômeros únicos podem ser obtidos pelos métodos conhecidos por um versado na técnica.

EXEMPLOS*I Síntese Química*

Exemplo 1: *N*-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida.

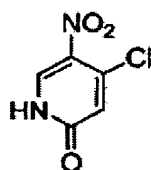


5 Etapa a: 4-cloro-3-nitropiridina.



- Para uma suspensão de 3-nitropiridin-4-ol (4,342 g, 31 mmol)s em tolueno (60 mL) foi adicionado POCl₃ (11,6 mL, 124,4 mmols) a 0°C. A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente e, em seguida, aquecida a 110°C durante 14 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi vertido em gelo, e basificado com solução aquosa saturada NH₄Cl. A mistura foi extraída com EtOAc (40 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (MgSO₄) e concentradas a um óleo marrom, o que solidificou (3,68 g, 75% de rendimento).
- 15 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

Etapa b: 4-Cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona

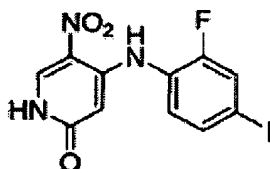


THF anidro (50 mL) em um balão de fundo redondo de 500 mL foi resfriado a -78°C e NH_3 anidro (gás) foi borbulhado até ser saturado (cerca de 20 minutos). T-butoxido de potássio (6,5 g, 57,9 mmols) foi adicionado à porção e a mistura foi deixada aquecer por $\sim 35^{\circ}\text{C}$. Para uma solução de 4-cloro-3-nitropiridina (3,498 g, 22 mmols) em THF seco (20 mL) a 0°C foi adicionado tBOOH (4,4 mL, 22 mmols) (5M em decano) durante 10 minutos. Esta solução foi então adicionada gota a gota à solução preparada de KOtBu durante um período de 15 minutos, em seguida agitada por duas horas a $\sim 35^{\circ}\text{C}$, seguido por resfriamento brusco da reação com 5 mL de solução aquosa saturada NH_4Cl . A reação foi deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite. Voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi feito fracamente ácido com solução aquosa saturada de NH_4Cl . O sólido foi filtrado e lavado com água fria. O composto do título foi obtido como um pó amarronzado, seco sob vácuo elevado durante a noite e utilizado para a próxima reação sem purificação suplementar. (1,36 g, 35% de rendimento).

PM m/z 173,2 (PM-1), 175,2 (PM-1+2 (Cl padrão))

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,90 (s, br, 1H), 8,70 (s, 1H), 6,68 (s, 1H).

Etapa c: 4-(2-Flúor-4-iodofenilamino)-5-nitropiridin-2(1H)-ona



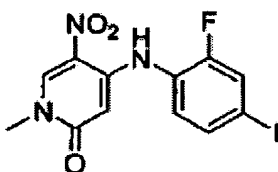
Para a mistura de 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (90,1 mg, 0,517 mmol) e 2-flúor-4-iodoanilina (137,5 mg, 0,58 mmol) dissolvido em EtOH (5 mL) foram adicionados 6 gotas de HCl (37% em peso em água). O vaso de reação foi fechado e aquecido a 90°C por 48 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, água foi adicionada, e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. O precipitado foi filtrado, lavado com água, seco sob vácuo e utilizado para a próxima reação sem purificação su-

plementar (87,3 mg, 45% de rendimento).

PM m/z 376 (PM + 1), 374 (PM - 1)

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,10 (s, br, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,9, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 1H),
5 5,05 (s, 1H).

Etapa d: 4-(2-Flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona

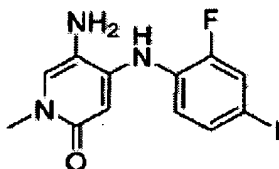


4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-5-nitropiridin-2(1H)-ona (1,28 g, 3,41 mmols) foi dissolvido em DMF seca (20 mL) e resfriado a 0°C sob um banho de gelo. À solução foi adicionado NaH (60% em óleo) (168 mg, 4,2 mmols) em forma
10 de porção. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante uma hora, seguida pela adição de iodeto de metila (260 μL , 17,4 mmols) gota a gota, através de uma seringa. A solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada por 16 horas. Água (20 mL) foi adicionada lentamente e agitação foi mantida por 30 minutos. O precipitado amarelo resultante foi filtrado, seco sob
15 vácuo a 40°C por 5 horas e utilizado para a próxima reação sem purificação suplementar (1,017 g, 77% de rendimento).

PM m/z 374,1 (PM - 1)

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,31 (s, 3H).

20 Etapa e: 5-amino-4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



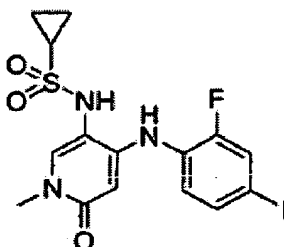
Uma mistura de 4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona (960 mg, 2,47 mmols), NH_4Cl (540 mg, 10,1 mmols) e Fe (453 mg, 8,1 mmols) em 70 mL de EtOH aquoso (70% em volume) foram aquecidos a 90°C por duas horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a
25 solução foi passada através de uma camada de celite e o filtrado foi concen-

trado sob pressão reduzida para obter o composto do título como um sólido de coloração amarronzada, que foi utilizado para a próxima reação sem purificação suplementar (732 mg, 83% de rendimento).

PM m/z : 360 (PM + 1), 358 (PM - 1)

- 5 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,70 (dd, $J_1 = 10,2$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,00 (br, s, 1H), 3,20 (s, 3H).

Etapa f. N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropanossulfonamida.

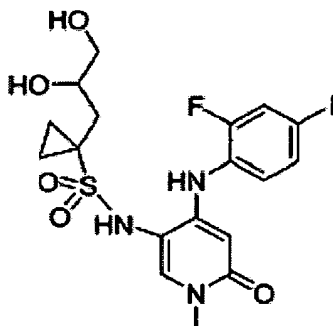


- 10 Para uma solução de 5-amino-4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (62,3 mg, 0,174 mmol) em piridina seca (3 mL) a 0°C (banho de sal-gelo), foi adicionado cloreto de ciclopropanossulfonila (29 mg, 0,206 mmol). A mistura de reação resultante foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. HCl aquoso (1N) (5 mL) foi adicionado à mistura e agitado por 15 minutos resultando na formação de um precipitado que foi isolado por filtração, seco sob vácuo, a fim de obter o composto desejado como um sólido castanho. (64 mg, 79% de rendimento).

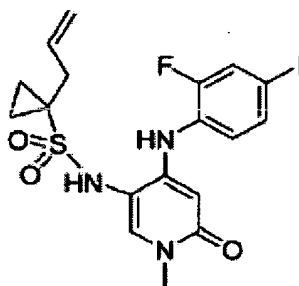
PM m/z. 463,9 (PM + 1), 462,2 (PM - 1)

- 20 ^1H RMN (DMSO- d_6). δ ppm 8,85 (s, 1H), 7,74 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 0,90 – 0,94 (m, 2H), 0,82 – 0,84 (m, 2H).

Exemplo 2: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida.



Etapa a: 1-Alil-N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida.

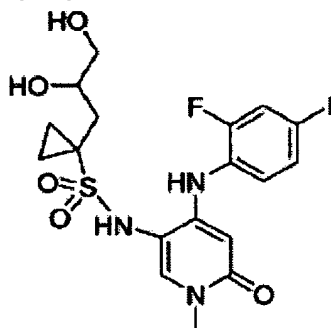


5 5-Amino-4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
(preparada conforme descrito nas etapas a-e no exemplo 1 acima) foi dissolvida em piridina seca a 0°C sob um banho de sal-gelo, e cloreto de 1-alilciclopropano-1-sulfonila foi adicionado. A mistura de reação resultante foi deixada aquecer à temperatura ambiente. Após agitação por 16 horas em
10 temperatura ambiente, HCl aquoso(1N) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 minutos. O precipitado formado foi filtrado e seco sob vácuo, e purificado por TLC preparativo (SiO₂, EtOAc-MeOH = 9:1 (v: v), R_f ~0.4).

PM m/z 503,9 (PM + 1), 526,3 (PM + Na); 502,3 (PM - 1)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 Hz) δ ppm 8,98 (s, br, 1H), 7,72(dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,64(s, 1H), 7,55(d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,17(t, J = 8,4 Hz, 1H),
15 5,69(m, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,62(d, J = 7,5 Hz, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,73(m, 2H)

Etapa b: 1-(2,3-dihidroxipropil)-N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropano-1-sulfonamida.

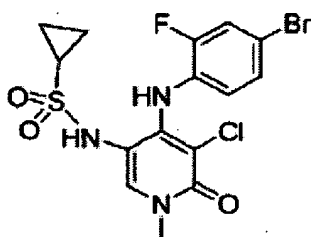


Para a solução de 1-alil-N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropano-1-sulfonamida (36 mg, 0,0715 mmol) e N-óxido de 4-metilmorfolina (8,3 mg, 0 071 mmol) dissolvido em THF seco (2 mL), foi acrescentado OsO₄ gota a gota (4% em peso em H₂O) (433 uL, 0,071 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Na₂S₂O₃ aquoso saturado (5 mL) foi adicionado à solução e a mistura foi agitada por 10 min. À temperatura ambiente. A solução foi extraída com EtOAc (2x20 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄) e concentradas a 2-3 mL, a qual foi triturada com hexano para obter um precipitado como o composto do título (5 mg, 13% de rendimento).

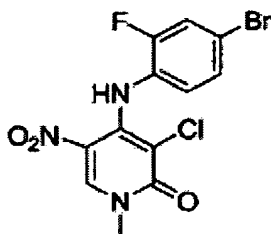
PM m/z 538,1 (PM + 1), 560,1 (PM + Na), 536,3 (PM - 1)

¹H RMN (D₂O) δ 7,68 (dd, J₁ = 9,9 Hz, J₂ = 2,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,11 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,4 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,0 (d J = 1,2 Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,03–3,09 (m, 1H), 2,80–2,92 (m, 1H).

Exemplo 3: N-(5-cloro-4-(2-flúor-4-bromofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropanossulfonamida.



Etapa a: 4-(4-Bromo-2-flúor-fenilamino)-3-cloro-1-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona

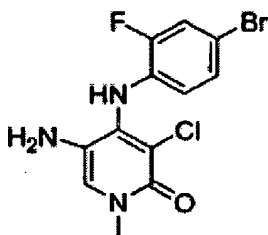


- Uma suspensão de 4-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-1-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona (451 mg, 1,323 mol), sintetizada utilizando os mesmos
- 5 procedimentos para a síntese de 4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-5-nitropiridin-2(1H)-ona, e NCS (286 mg, 2,14 mmols) em DMF seca (13 mL) foi aquecido a 50°C. A solução tornou-se clara em 5 minutos, e a solução tornou-se laranja clara. O aquecimento foi mantido durante as 48 horas. Neste tempo, LC/MS indicou que havia 77% do produto do título na mistura de reação.
- 10 A temperatura de aquecimento foi atingida a 70°C e mantida a esta temperatura por mais 4 horas. A água foi adicionada até que o precipitado amarelo formado. A agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 30 min. O precipitado foi então filtrado, lavado com água (5 mL) e seco sob vácuo elevado durante a noite. O composto do título foi utilizado para a próxima reação sem purificação suplementar. (424 mg, 85% de rendimento).

PM m/z 374,0 (PM-1), 376 (PM-1 + 2 (Br padrão))

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 Hz): δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H).

- 20 Etapa b: 5-amino-4-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-3-cloro-1-metil-1H-piridin-2-ona

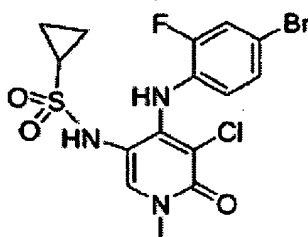


Este composto foi sintetizado usando o mesmo processo como para 5-amino-4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, e utilizado

para a próxima reação, sem purificação suplementar.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 Hz): δ ppm 7,78 (s, br, 1H), 7,45 (dd, J = 11,1, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,6, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,66 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H).

- 5 Etapa c: Ácido [4-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il] amida ciclopropanossulfônico



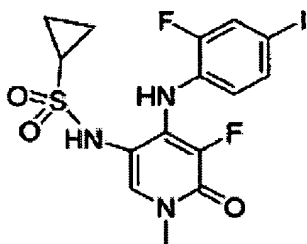
- 10 Para uma solução de 5-amino-4-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-3-cloro-1-metil-1H-piridin-2-ona (68,3 mg, 0,157 mmol) dissolvida em piridina seca (2 mL) a -20°C , foi acrescentado cloreto de ciclopropanossulfonila (22 mg, 0,156 mmol) em 1 mL de piridina. A mistura foi deixada agitar à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida, para obter ~ 1 mL de óleo de resíduos, ao qual foi adicionada água (30 mL). A solução foi extraída com EtOAc (15 mL x 2). As camadas
- 15 orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, concentradas e tituladas com hexano até o precipitado começar a aparecer. A solução foi colocada em um freezer por -20°C por 20 horas. O precipitado foi filtrado e seco sob alto vácuo e purificado por HPLC.

Pureza HPLC: 92,4%, tempo de retenção = 14,93 min.

- 20 PM m/z : 450,0 (PM + 1); 452,1 (PM + 1 + 2 (Br padrão))
448,3 (PM - 1); 450 (PM - 1 + 2 (Br padrão))

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 Hz): δ ppm 8,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,58 (quintet, 1H), 0,77 – 0,80 (m, br, 4H).

Exemplo 4: N-(5-flúor-4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropanossulfonamida, preparado de acordo com o esquema 1.

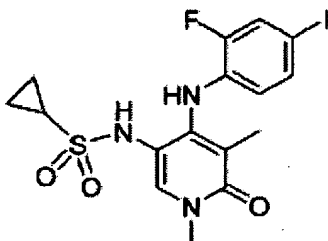


10 N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropanossulfonamida (preparada conforme descrita no exemplo 1 acima; 15 mg, 0,0324 mmol) foi dissolvida em MeCN seco (5 mL) e 4-flúor-1-aza-4-azoniabícclo octano-4-íum 1-óxido (11mg, 0,0342 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora
15 e, então, a 70°C por uma hora, seguida por 60°C por 16 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, e equivalente adicional do agente de fluoretação foi adicionado e a mistura foi aquecida a 60°C por duas horas. Água (5mL) e HCl aquoso (1N, 3 mL) foram adicionados, e a solução foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob a
20 pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC como um sólido castanho (3 mg, 19% de rendimento).

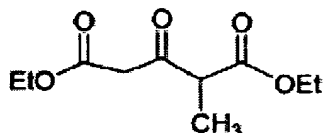
PM *m/z*: 481,8 (PM + 1); 504,0 (PM + Na); 480,1 (PM - 1)

¹H RMN (DMSO-d₆): δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (dd, J₁ = 10,5 Hz, J₂ = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41(d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (tt, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 4,5 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,61- 2.65 (m, 1H), 0,78 – 0,81 (m, 4H).
25

Exemplo 5: N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida.



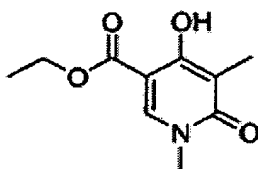
Etapa a: 2-Metil-3-oxopentanodioato de dietila



Este composto foi sintetizado de acordo com Patente US Nº 6.833.471.

- Para 20 mL de THF seco que havia sido purgado com Ar (gás) foi adicionado 3-oxopentanodioato de dietila (5 mL, 27,54 mmols) e a solução foi resfriada a -15°C antes da adição gota a gota LDA (2M) (15 mL, 30 mmols). A reação foi mantida sob Ar (gás) a -15°C, e MeI (3 mL, 48,2 mmols) foi adicionado lentamente. A reação foi deixada atingir temperatura ambiente gradualmente durante 3 horas, e a agitação foi continuada durante a noite toda. Após 18 horas, a mistura de reação foi colocada em 140 ml de uma mistura 1:1 de HCl a 0,5 N (aq) e Et₂O. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com Et₂O (15 mL x 2). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas (Mg-SO₄) e concentradas para obter um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia flash (SiO₂, Hexano: EtOAc = 8:2 (v:v)) para obter um óleo amarelado claro/incolor como o composto do título. (1,37 g, 23% de rendimento). PM *m/z*: 215,3 (PM – 1, intensidade baixa). ¹H RMN (CDCl₃, 300 Hz) δ ppm 4,20 (q, 4H), 3,68(q, 1H), 3,60 (dd, 2H), 1,37(d, 3H), 1.26(t, 6H).

- 20 Etapa b: 4-Hidróxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de etila



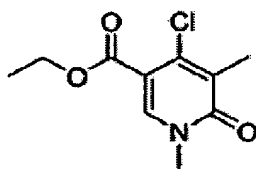
- Ortoformato de trietila (1,25 mL, 7,51 mmols) e Ac₂O (2 mL) foram adicionados a 2-metil-3-oxopentanodioato de dietila (1,37 g, 6,34 mmols) e aquecidos a 135°C. Após 1-5 hora, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi resfriado a 0°C sob banho de gelo-água e MeNH₂ (40% em

água) (3 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. HCl aquoso (1N) foi adicionado até pH ~ 7. A solução foi extraída com EtOAc (30 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄) e concentradas para obter uma base sólida, que foi purificada por cromatografia flash (SiO₂, EtOAc: DCM = 1:1 (v:v), R_f-0,4) para obter um sólido esbranquiçado como o composto do título. (314 mg, 23% de rendimento).

PM m/z: 212,2 (PM + 1), 234,2 (PM + Na); 210,2 (PM-1)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 Hz): δ ppm 10,71 (s, br, 1H), 8,46 (s, 1H), 4,32(q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,83(s, 3H), 1,30(t, J=7.2 Hz, 3H).

Etapa c: 4-Cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato

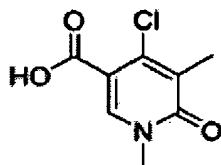


Para a mistura de 4-hidróxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de etila (310 mg, 1,47 mmol) dissolvida em tolueno seco (13 mL) foi adicionado POCl₃ (600 µL, 6,44 mmols). A mistura resultante foi aquecida a 110°C por 3 horas. Após ter resfriado à temperatura ambiente, a mistura foi vertida em NaHCO₃ aquoso saturado gelado (50 mL) para tornar-se básica. A mistura foi extraída com EtOAc (50 mL x 2). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas (MgSO₄) e concentradas para obter um sólido marrom, que foi purificado por TLC (SiO₂, EtOAc: DCM = 6,4 v:v; R_f-0,6) para obter sólido esbranquiçado como o composto do título. (178 mg, 53% de rendimento).

PM m/z: 231,3 (PM + 1); 227,8(PM - 1)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 Hz): δ ppm 8,04(s, 1H), 4,33(q, J=7,2 Hz, 2H), 3,59(s, 3H), 2,27(s, 3H), 1,37(t, J= 7,2 Hz, 3H).

Etapa d: Ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

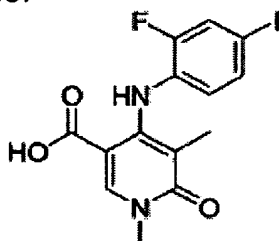


Para uma solução de 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de etila (172 mg, 0,75 mmol) dissolvida em uma
 5 mistura de 4:1 de THF:MeOH (5 mL) (v: v), foi adicionada uma solução aquosa de LiOH (1,52 mmol, 1M). Após agitação por 40 minutos, a mistura de reação foi acidificada a pH - 1 com HCl (1N, aq) e extraída com EtOAc (30 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada (30 mL), secas (MgSO₄), filtradas e concentradas sob pressão reduzida,
 10 para obter um sólido esbranquiçado como o composto do título. (163 mg, 100% de rendimento).

PM *m/z*: 202,3 (PM + 1), 204,2(PM + 1 + Cl padrão); 200,4(PM - 1), 202,4 (PM - 1 + Cl padrão).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 Hz): δ ppm 12,97 (s, 1H), 8,42(s, 1H), 3,48(s, 3H),
 15 2.10(s, 3H).

Etapa e: Ácido 4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico.



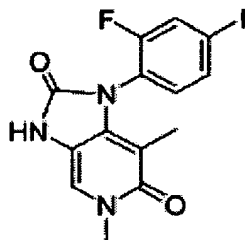
Para a solução agitada de 2-flúor-4-iodoanilina (470 mg, 1 94 mmol) em THF seco (4 mL) resfriado a -78°C, foi adicionado LDA (2M em
 20 THF) (1,35 mL, 2,70 mmols). Após agitação vigorosa durante 10 minutos a esta temperatura, uma solução de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (160 mg, 0,792 mmol) dissolvida em THF seco (8 mL) foi adicionada gota a gota através de uma seringa. O banho de gelo-seco foi retirado após uma hora, e a reação foi agitada durante 16 horas à
 25 temperatura ambiente. Neste tempo, LC/MS indicou 23% do produto do título

e 33% de cloreto não reagido na mistura de reação. A mesma mistura de reação foi continuada agitar à temperatura ambiente por mais 24 horas. A mistura foi então resfriada a -78°C em um banho gelo-seco/acetona. LDA adicional (1,35 mL, 2,70 mmols) (2M em THF) foi adicionado à mistura de reação e lentamente aquecido à temperatura ambiente em 16 horas até LC/MS mostrou o consumo do material de cloreto. A mistura foi resfriada a -5°C, e HCl aquoso (1N) (15 mL) foi adicionado. A solução foi extraída com EtOAc (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas para obter um resíduo que foi triturado com DCM para obter um sólido. O composto do título foi utilizado para a próxima reação sem purificação suplementar (165 mg, 52% de rendimento)

PM *m/z* 403,13 (PM + 1), 401,18 (PM - 1)

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 Hz) δ ppm 13,26 (s, br, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,62 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

Etapa f: 1-(2-Flúor-4-iodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazopiridina-2,6(3H,5H)-diona

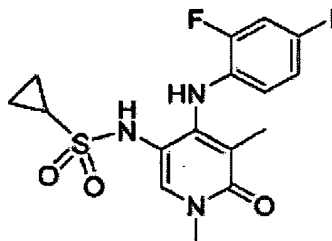


Para a suspensão de ácido 4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (148 mg, 0,368 mmol), em tolueno seco (15 mL) foi acrescentado DPPA (95 µL, 0,439 mmol) e seguido por TEA (56 µL, 0,40 mmol). A solução tornou-se um rosa claro e foi aquecida a 100°C sob Argônio por 4 horas, tempo que LC/MS indicou o desaparecimento completo do material de partida. HCl aquoso (1N) (25 mL) foi adicionado, e a solução foi extraída com EtOAc (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), e concentradas para obter um resíduo oleoso, que foi purificado por cromatografia flash (SiO₂, EtOAc/MeOH = 9/1, R_f ~ 0,25) para obter um sólido esbranquiçado como o composto do título (139 mg, 95% de rendimento)

PM m/z 400,1 (PM + 1), 398,2 (PM - 1)

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 Hz) δ ppm 10,95(s, 1H), 7,90(dd, J = 9,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36(t, J = 8,4Hz, 1H), 7,35(s, 1H), 3,40(s, 3H), 1,47(s, 3H).

- 5 Etapa g: *N*-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida



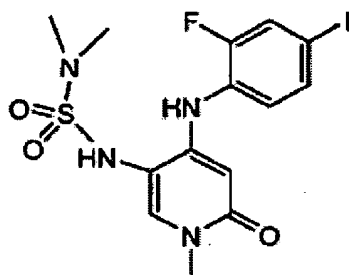
- Para a solução de 1-(2-flúor-4-iodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2,6 (3 H, 5H)-diona (23 mg, 0,0576) dissolvida em DMF seco (2 mL) resfriado abaixo de 0°C em um banho de gelo, foi adicionado NaH (60% em óleo mineral) (5,0 mg, 0,125 mmol). O banho de resfriamento foi retirado após a adição e a solução foi deixada agitar à temperatura ambiente durante uma hora. A mesma solução foi resfriada a -5°C em um banho gelo-seco/acetona, e acrescentado cloreto de ciclopropanossulfonila (28 mg, 0,20 mmol) dissolvido em THF seco (0,5 mL) lentamente. A mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente e foi agitada em 16 horas adicionais. A mistura de reação foi resfriada a 0°C, NaH adicional (60% em óleo) (5,0 mg, 0,125 mmol), seguido por cloreto de ciclopropanossulfonila (15 mg, 0,11 mmol) foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente por mais 5 horas. Para a mesma mistura de reação foi adicionado NaOH aquoso (1N) (5 mL). A mistura foi aquecida a 65°C durante 40 minutos. Após ter resfriado à temperatura ambiente, HCl aquoso (1N) (25 mL) foi adicionado para acidificar a solução, que foi extraída com EtOAc (15 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), e concentradas sob pressão reduzida, para obter um resíduo que foi purificado por HPLC. (9,6 mg, 35% de rendimento).

PM m/z 478,08 (PM + 1), 476,10 (PM - 1)

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 Hz): δ ppm 8,89 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,0(d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 8,7 Hz,

1H), 3,43(s, 3H), 2,43(m, 2H), 1,65(s, 3H), 0,69 – 0,79 (m, 4H).

Exemplo 6: N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)dimetil-1-sulfamida.



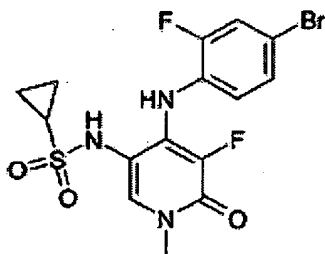
5-amino-4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

- 5 (preparada conforme descrita nas etapas a-e no exemplo 1 acima, 13 mg, 0,036 mmol) e DMAP (14,5 mg, 0,119 mmol) foram dissolvidos em THF seco (4 ml) e resfriados a -35°C em um banho gelo seco/acetona. Cloreto de dimetilsulfamoíla (4,0 uL, 0,037 mmol) foi adicionado e a mistura deixada aquecer à temperatura ambiente lentamente sob duas horas. Piridina seca
- 10 (0,1 mL, 1,23 mmol) foi adicionada e, em seguida, a mistura foi aquecida a 40°C por 4 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o composto do título foi purificado por HPLC como um óleo castanho. (3mg, 18% de rendimento).

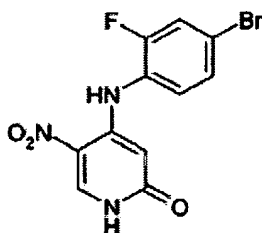
PM m/z 467,2 (PM + 1), 489,1 (PM + Na), 465,2 (PM - 1)

- 15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ ppm 7,60 – 7,97 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 6H).

Exemplo 7: [4-(4-Bromo-2-flúor-fenilamino)-5-flúor-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-amida de ácido ciclopropanossulfônico.



Etapa a: 4-(2-Flúor-4-bromofenilamino)-5-nitropiridin-2(1H)-ona

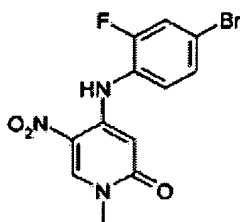


Para uma mistura de 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (preparada conforme descrita nas etapas a-b no exemplo 1 acima 1,418 g, 8,13 mmols) e 4-bromo-2-fluoranilina (1,751g, 9,21 mmols) em EtOH absoluto(60 mL) foi
 5 adicionado 1,2 mL de HCl (aq, 37% em peso em H₂O), e a mistura resultante foi refluxada por 48 horas. Precipitado foi formado, durante o curso do refluxo, a partir de uma solução marrom-escura. O refluxo foi continuado por mais 48 horas e, em seguida, a mistura foi então deixada aquecer à temperatura ambiente, e posteriormente a -10°C em um refrigerador. O sólido
 10 amarelo foi filtrado sob vácuo, lavado com EtOH (5 mL) e, em seguida, hexano (5 mL) e seco sob vácuo elevado em 40°C por 5 horas. O produto foi usado para a próxima reação sem purificação suplementar (sólido amarelo, 1,627 g, 61% de rendimento).

PM *m/z* 328,1 (PM + 1), 330,1 (PM+1+2(Br padrão)), 326,2 (PM -1), 328,1
 15 (PM - 1+2(Br padrão)).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 Hz): δ ppm 12,0 (s, 1H, amplo), 9,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 10.2, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,3, 2.1 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

Etapa b: 4-(2-Flúor-4-bromofenilamino)-1-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona



20 Para a solução amarela de 4-(4-bromo-2-fluorfenilamino)-5-nitropiridin-2(1H)-ona (1,235g, 3,78 mmols) dissolvida em DMF seca (15 mL) a -5 -> 0°C, foi adicionado NaH (182 mg, 4,55 mmols) (60% em óleo). A cor da solução tornou-se marrom escuro em 20 min a 0°C. A agitação foi conti-

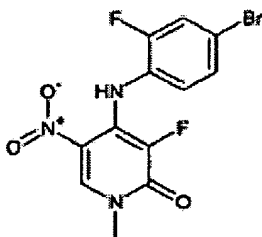
nuada à temperatura ambiente durante 40 minutos, seguida da adição de Mel(283 uL, 4,54 mmols) por meio de uma seringa, a 5°C. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 36 horas. O composto desejado começou a precipitar fora da solução após 20 min de adição de Mel. A água
 5 foi acrescentada, e o precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com água e seco a 40°C sob um vácuo elevado por 2,5 horas. O produto foi usado para a próxima reação sem purificação suplementar. (1,12 grama, 87% de rendimento).

PM *m/z*. 342,1 (PM + 1), 344,1 (PM + 1 + 2(Br padrão))

10 340,0 (PM- 1), 342,1 (PM - 1 + 2 (Br padrão))

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 Hz): δ ppm 9,21 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 9,9, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H).

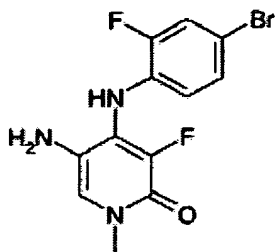
Etapa c: 4-(4-Bromo-2-flúor-fenilamino)-3-flúor-1-metil-5-nitro-1H-piridin-2-
 15 ona.



Para a solução de 4-(4-bromo-2-fluorfenilamino)-1-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona (400 mg, 17,1 mmols) dissolvida em MeCN (40 mL) foi adicionado SelectFlúor (416 mg, 17,1 mmols) meia-porção. A suspensão foi aquecida a 40°C por 10 min. até a solução tornar-se clara. A solução foi, então, agitada à temperatura ambiente durante 4 dias. Neste período, LC/MS indicou 43% do produto desejado e 32% do material de partida não reagido.
 20 A solução foi concentrada para obter um sólido amarelo. Acetona (10 mL) e água (30 mL) foram adicionadas sequencialmente e a mistura foi agitada por uma hora à temperatura ambiente. O sólido amarelo foi filtrado e seco sobre
 25 alto vácuo em 30°C por 16 horas. A mistura foi utilizada para a próxima reação sem purificação suplementar. (300 mg, 70/30 em peso, 71% de rendimento).

PM *m/z* 358,0 (PM - 1), 369,1 (PM - 1 + 2(Br padrão))

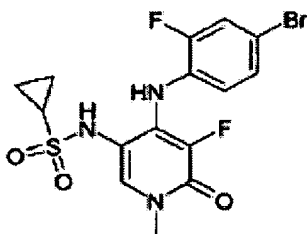
Etapa d: 5-Amino-4-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-3-flúor-1-metil-1H-piridin-2-ona



5-Amino-4-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-3-flúor-1-metil-1H-piridin-2-ona foi sintetizada de 4-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-3-flúor-1-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona de acordo com os mesmos procedimentos intermediários (e) no Exemplo 1. O produto foi usado sem purificação suplementar.

PM *m/z*: 329,8 (PM + 1), 332,1 (PM + 1 + 2 (Br padrão))
328,3 (PM - 1), 330,0 (PM - 1 + 2 (Br padrão))

Etapa e: [4-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-5-flúor-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-amida de ácido ciclopropanossulfônico

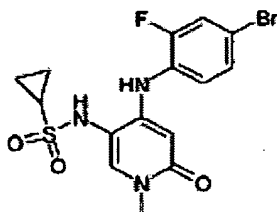


Este produto foi sintetizado usando os mesmos procedimentos como para a síntese do produto final no Exemplo 1. O produto foi um sólido castanho depois da purificação por HPLC.

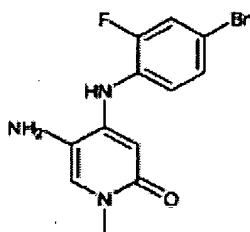
PM *m/z*: 434,01 (PM + 1), 435,99 (PM + 1 + 2 (Br padrão))
432,03 (PM - 1), 434,01 (PM - 1 + 2 (Br padrão))

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 Hz) δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (dd, J₁ = 10,5 Hz, J₂ = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (tt, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 4,5 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,63- 2,67 (m, 1H), 0,79-0,82 (m, 4H).

Exemplo 8: [4-(4-Bromo-2-flúor-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida de ácido ciclopropanossulfônico.



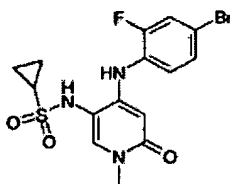
Etapa a: 4-(2-Flúor-4-bromofenilamino)-1-metil-5-aminopiridin-2(1H)-ona



5 4-(2-Flúor-4-bromofenilamino)-1-metil-5-nitropiridin-2(1H)-ona

(preparada como descrita acima, na etapa b do exemplo 7) foi convertida a 5-amino-4-(2-flúor-4-bromofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, usando os mesmos procedimentos como descritos acima, na etapa e do exemplo 1

Etapa b: [4-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-
10 amida de ácido ciclopropanossulfônico



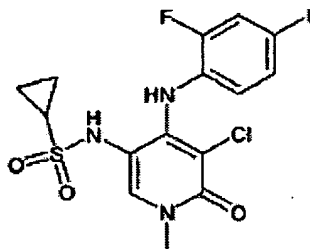
5-Amino-4-(2-flúor-4-bromofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

foi reagida com cloreto de ciclopropanossulfonila usando os mesmos procedimentos como descritos na etapa f do exemplo 1 acima, e purificado por HPLC.

15 PM m/z : 416,0 (PM + 1)

^1H RMN (CD_3OD - d_4 , 300 Hz) δ ppm 7,71 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 10,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 1,04 – 1,07 (m, 4H).

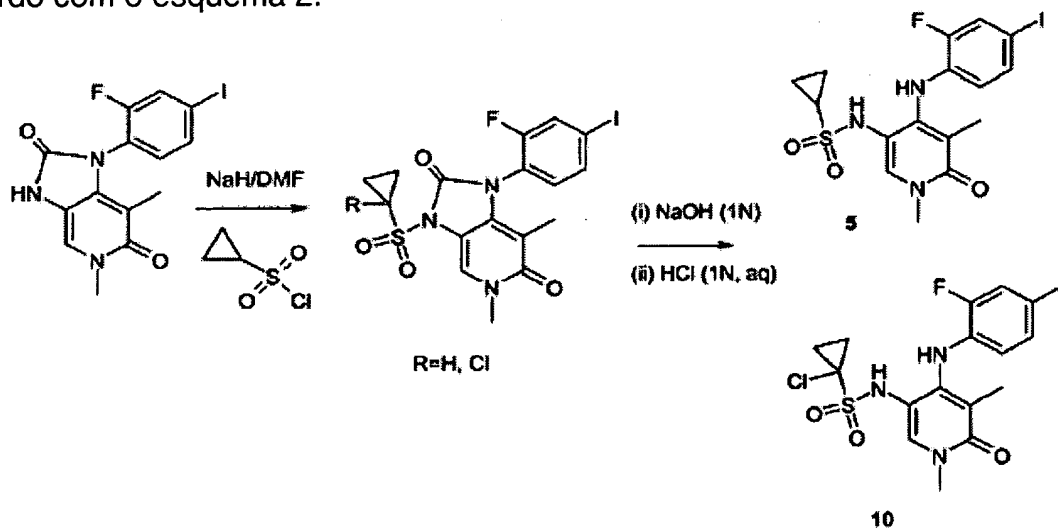
Exemplo 9: [5-cloro-4-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6- dihidro-piridin-3-il]-amida de ácido ciclopropanossulfônico.



N-clorossuccinimida (5,1 mg, 0,038 mmol) foi adicionada a uma solução de material de partida (12 mg, 0,026 mmol) em DMSO-d₆ (0,6 mL).

- 5 A reação foi rinsada com DMF (1 mL) e a mistura foi aquecida a 80°C por 20 horas. A solução foi resfriada à temperatura ambiente e purificada por HPLC. ¹H RMN (CD₃OD - d₄, 300 Hz) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 10,50, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,50 – 2,69 (m, 1H), 0,92 – 0,98 (m, 4H).

- 10 **Exemplo 10:** [4-(2-flúor-4-iodo-fenilamimo)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-cloro-ciclopropanossulfônico, preparado de acordo com o esquema 2.



Este produto do título foi um subproduto isolado por HPLC da última etapa de síntese do composto do Exemplo 5.

- 15 PM *m/z*: 512,06 (PM + 1), 514,04 (PM + 1 +2 (Cl padrão))
510,02 (PM - 1), 512,00 (PM - 1 +2 (Cl padrão))

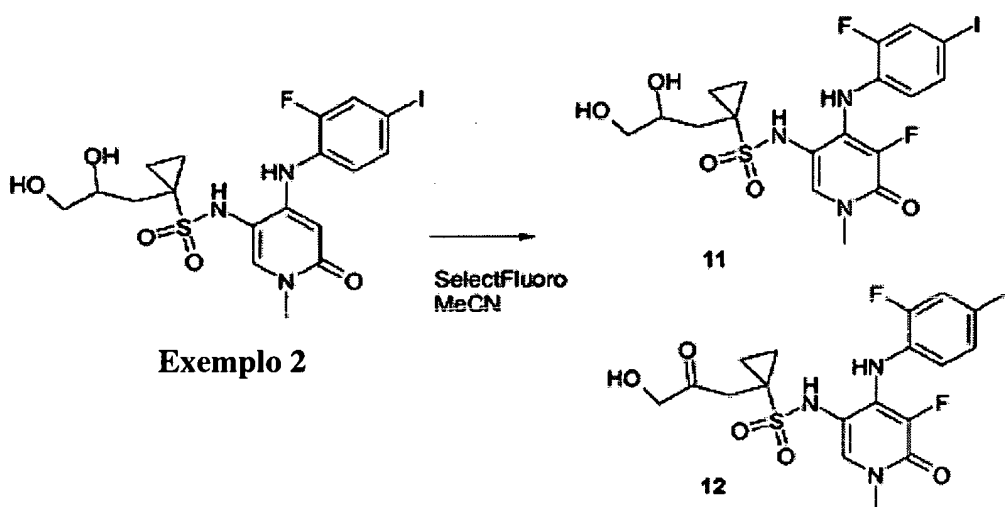
¹H RMN (DMSO-d₆, 300 Hz) δ ppm 9,60 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 11,1, 1,8 Hz, 1H), 7,41(s, 1H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 8,7 Hz,

1H), 3,43 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,21 (t, 4H).

Exemplos 11 e 12

(11): [5-Flúor-4-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(2,3-dihidróxi-propil)-ciclopropanossulfônico.

5 (12) [5-Flúor-4-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(3-hidróxi-2-oxo-propil)-ciclopropanossulfônico.



A mistura do material de partida 2 (13,8 mg, 0,026 mmol) e SelectFluor (16 mg, 0,0497 mmol) suspenso, em MeCN (2 mL) foi aquecida a 60°C por 16 horas. Voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC (**11**, 1,4 mg, 10% de rendimento; **12**, de 3,4 mg, 24% de rendimento; 2, 2,8 mg não-reagido, 20%).

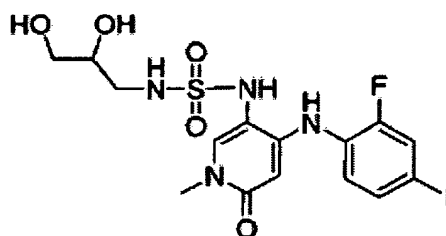
11: PM m/z. 556,07 (PM + 1), 554,09 (PM - 1)

¹H RMN (CD₃OD-d₄, 300 Hz): δ ppm 7,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J₁=10,5 Hz, J₂ = 2,1Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (tt, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 4,5 Hz, 1H), 3,80 – 3,90 (m, 1H), 3,55 (3, 3H), 3,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,31 (dd, J = 15,0, 2,1 Hz, 1H), 1,79 (dd, J = 15,3, 9,90 Hz, 1H), 0,99 – 1,30 (m,4H).

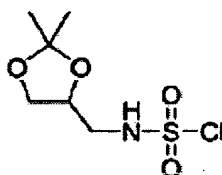
12: PM m/z- 554,03 (PM + 1), 552,12 (PM - 1)

¹H RMN (CD₃OD-d₄, 300 Hz): δ ppm 7,47 (dd, J₁ = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (tt, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,78 – 3,80 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 0,90 – 1,15 (m,4H).

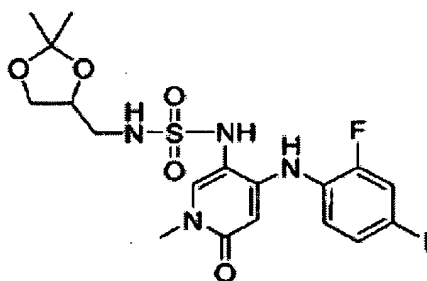
Exemplo 13: [4-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida de ácido 2,3-dihidróxi-propano-1-sulfônico.



Etapa a: cloreto (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanaminassulfamoíla.



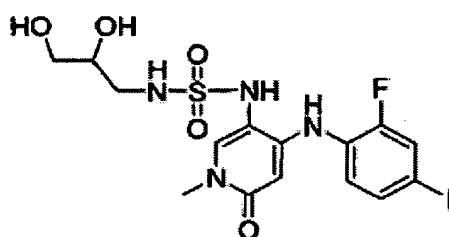
- 5 Uma solução de cloreto de sulfurila (SO_2Cl_2 ; 90 μL , 1,12 mmol) em DCM seco (5 mL) foi resfriada a -78°C em um banho de acetona /gelo sob atmosfera inerte de Ar (gás). (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (145 μL , 1,12 mmol) e DMAP (138 mg, 1,13 mmol) dissolvido em DCM (2 mL) foi adicionado gota a gota através de uma seringa à solução de SO_2Cl_2
- 10 durante 10 minutos. A mistura resultante foi agitada a -50°C durante uma hora, então o banho foi removido e a agitação continuou por mais 2 horas.
- Etapa b: N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4- il)metanamina-1-sulfonamida



- 5-Amino-4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
- 15 (preparada como nas etapas a-e do exemplo 1; 56 mg, 0,16 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP foi dissolvida em piridina seca (5 mL) e resfriada a 5°C . Para isso, 2,5 mL (do total de 7,0 mL), da solução preparada da etapa foram acrescentados gota a gota. Após 2-5 horas de agitação à tem-

peratura ambiente, água foi adicionada. A mistura foi lavada com HCl (1N, aq), extraída com acetato de etila (2x10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 , filtradas e concentradas para obter uma pasta castanha do produto bruto que foi utilizado diretamente na próxima etapa.

Etapa c: [4-(2-flúor-4-iodo-fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-amida de ácido 2,3-dihidróxi-propano-1-sulfônico

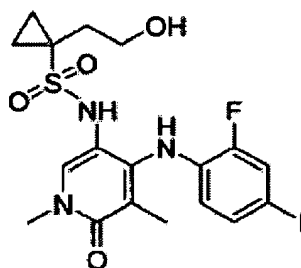


HCl em EtOH (25% em peso) foi adicionado a uma solução do produto bruto isolada na etapa b (70 mg) em acetato de etila (3 mL) e DCM (3 mL) e agitado à temperatura ambiente por 3 horas. Voláteis foram removidos e o composto do título foi purificado por HPLC (pó castanho, 23 mg, 35% de rendimento).

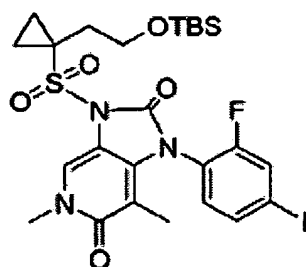
PM m/z : 513,2 (PM + 1), 511,3 (PM - 1).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 Hz): δ ppm 8,59 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 3,31$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,05 – 3,2 (m, 2H), 2,80 – 3,00 (m, 2H).

Exemplo 14: 1-(2-Hidroxietil)-*N*-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida.

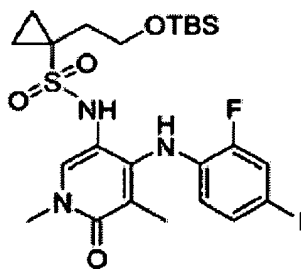


Etapa a: 1-[(2-Terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-ciclopropanossulfonamida-*N*-(4-
 (-2-flúor-4-iodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5c]piridina-2,6(3H, 5H)-diona.



NaH (60% em óleo mineral) (21,8 mg, 0,544 mmol) é adicionado
 a uma solução de 1-(2-flúor-4-iodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-
 5 2,6(3H, 5H)-diona (100 mg, 0,251 mmol) em DMF seco (5 mL) a 0°C. O ba-
 nho frio é removido e a solução agitada à temperatura ambiente por uma
 hora. A solução é resfriada a -5°C em um banho de gelo-seco/acetona, e
 cloreto de 1-[2-(terc-butildimetilsilanilóxi) etil]-ciclopropanossulfonila (300 mg,
 1 mmol) em THF seco (2 mL) é adicionado. A mistura é aquecida à tempera-
 10 tura ambiente e agitada por mais 16 horas. A mistura é concentrada para
 obter um resíduo oleoso e purificada através de cromatografia flash (SiO₂,
 EtOAc-MeOH = 9:1) para obter o composto do título.

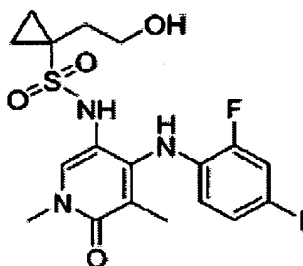
Etapa b: 1-[2-(Terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-*N*-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-
 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida



15 Trimetilsilanotato de potássio (19 2 mg, 0 15 mmol) é adicionado
 a uma solução de 1-[(2-terc-butildimetilsilanilóxi) etil]-ciclopropanossulfo-
 namida-*N*-(4-(-2-flúor-4-iodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5c]piridina-2,6
 (3H, 5H)-diona (33 2 mg, 0 05 mmol) em THF seco (5 mL) e a solução agita-
 da à temperatura ambiente por 18 horas. A reação é resfriada bruscamente
 20 com cloreto de amônio (2 mL) e extraída com acetato de etila (3x 10 mL). As

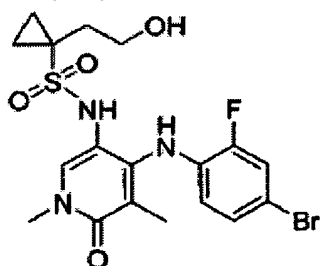
camadas orgânicas combinadas são concentradas sob pressão reduzida, para obter o composto do título bruto.

Etapa c: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida

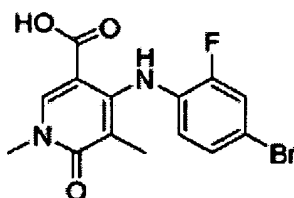


- 5 Para uma solução de 1-[2-(tert-butildimetilsilanilóxi) etil]-N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropanossulfonamida (20 mg, 0,032 mmol) em THF (2 mL) a 0°C é adicionado em 1N HCl (0,128 mL, 0,128 mmol). O banho de gelo é removido depois de 30 minutos e a solução agitada à temperatura ambiente por 45 minutos. Depois
- 10 a solução é resfriada a 0°C, solução saturada de NaHCO₃ (3 mL) é adicionada, e extraída com acetato de etila (3x 5mL). As camadas orgânicas combinadas são concentradas sob pressão reduzida, para obter o composto do título.

- Exemplo 15: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6- dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida.
- 15

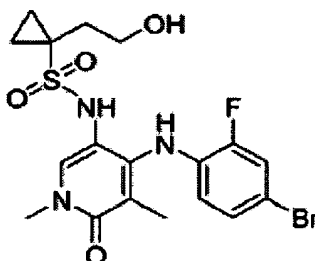


Etapa a: Ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico



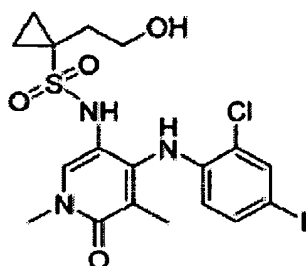
O composto do título é preparado a partir de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico pelo procedimento descrito na etapa e para o Exemplo 5, usando 4-bromo-2-fluoroanilina ao invés de 2-flúor-4-iodoanilina. O composto do título é usado para a próxima reação, sem purificação suplementar.

Etapa b: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida

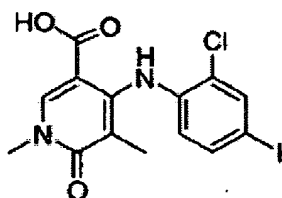


O composto do título é preparado de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico pelo procedimento descrito na etapa f do Exemplo 5 e nas etapas a, b, e c para o Exemplo 14.

Exemplo 16: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(2-cloro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida.

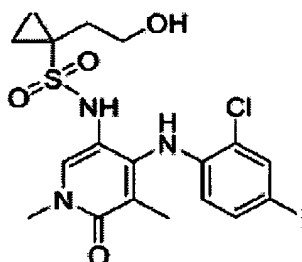


Etapa a: Ácido 4-(2-cloro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico



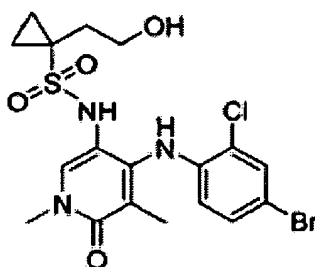
O composto do título é preparado de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, através do procedimento descrito na etapa e para o Exemplo 5, utilizando 2-cloro-4-iodoanilina ao invés de 2-flúor-4-iodoanilina. O composto do título é usado para a próxima reação, sem purificação suplementar.

Etapa b: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(2-cloro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida

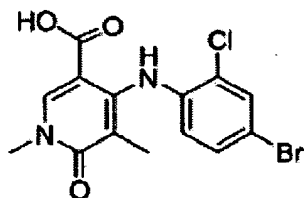


O composto do título é preparado de ácido 4-(2-cloro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico pelo procedimento descrito na etapa f do Exemplo 5 e nas etapas a, b, e c do Exemplo 14.

Exemplo 17: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(4-bromo-2-cloropfenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida.

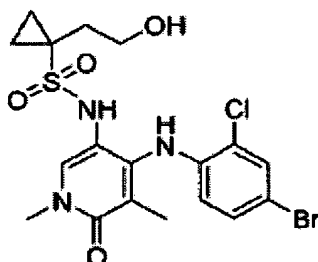


Etapa a: Ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico



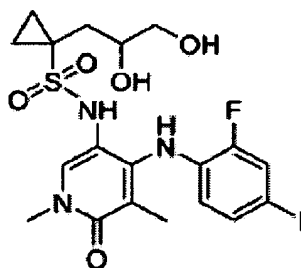
O composto do título é preparado de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico pelo procedimento descrito na etapa e do Exemplo 5, usando o 4-bromo-2-cloroanilina ao invés de 2-flúor-4-iodoanilina. O composto do título é usado para a próxima reação sem purificação suplementar.

Etapa b: 1-(2-Hidroxietil)-N-(4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida

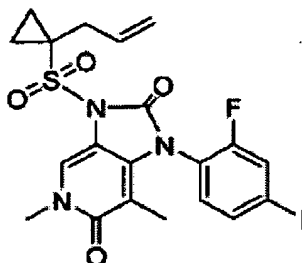


O composto do título é preparado de ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico pelo procedimento descrito na etapa f do Exemplo 5 e nas etapas a, b e c do Exemplo 14.

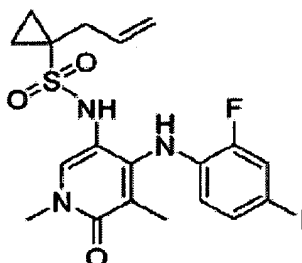
Exemplo 18: 1-(2,3-Dihidroxiopropil)-N-(4-(2-flúor-4-iodofenil-amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida.



Etapa a: 1-Alil-ciclopropanossulfonamida-*N*-(4-(2-flúor-4-iodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5c]piridina-2,6(3H,5H)-diona.

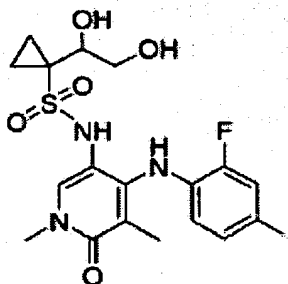


- O composto do título é preparado de 1-(2-flúor-4-iodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5c]piridina-2,6 (3H, 5H)-diona, através do procedimento descrito na etapa a para o Exemplo 14, utilizando cloreto de 1-alilciclopropano-1-sulfonila ao invés de cloreto de 1-[2-(terc-butildimetilsilanilóxi) etil]-ciclopropanossulfonila. O produto bruto é purificado por cromatografia flash (SiO₂, EtOAc: MeOH = 9:1).
- Etapa b: 1-Alil-*N*-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropanossulfonamida.



O composto do título é preparado de 1-alil-*N*-(4-(2-flúor-4-iodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5c]piridina-2,6-(3H,5H)-diona pelo procedimento descrito na etapa b para o Exemplo 14.

15

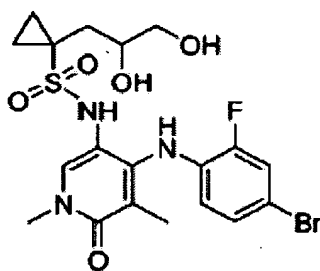


O composto do título é preparado de 1-alil-*N*-(4-(2-flúor-4-

iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-

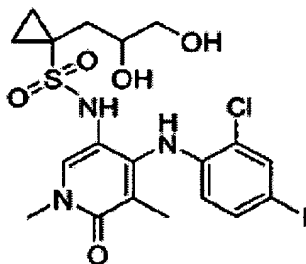
il)ciclopropanossulfonamida pelo procedimento descrito na etapa b para o Exemplo 2.

Exemplo 19: 1-(2,3-Dihidroxiopropil)-N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida.



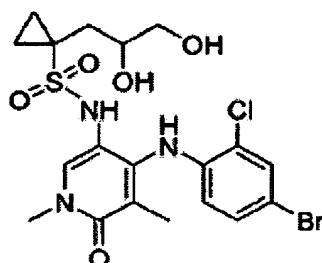
O composto do título é preparado de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5c]piridina-2,6 (3H, 5H)-diona, através do procedimento descrito nas etapas a, b e c do Exemplo 18.

Exemplo 20: 1-(2,3-Dihidroxiopropil)-N-(4-(2-cloro-4-iodofenil-amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida.



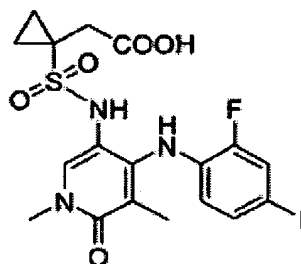
O composto do título é preparado de 1-(2-cloro-4-iodofenil)-5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5c]piridina-2,6(3H, 5H)-diona, através do procedimento descrito nas etapas a, b e c do Exemplo 18.

Exemplo 21: 1-(2,3-Dihidroxipropil)-N-(4-(2-cloro-4-bromofenil-amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)ciclopropanossulfonamida.

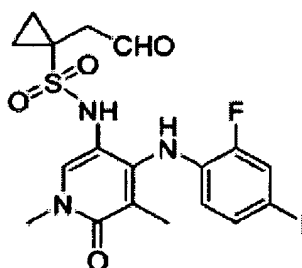


- O composto do título é preparado de 1-(2-cloro-4-bromofenil)-
5 5,7-dimetil-1H-imidazo[4,5c]piridina-2,6 (3H, 5H)-diona, através do procedi-
mento descrito nas etapas a, b e c do Exemplo 18.

Exemplo 22: Ácido 2-(1-(N-(4-(2-flúor-4-iodofenil-amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfamoil)ciclopropil) acético.



- 10 Etapa a: N-(4-(2-flúor-4-iodofenil-amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-oxoetil)ciclopropano-1-sulfonamida.

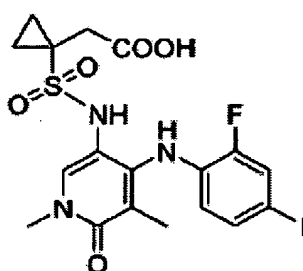


- Para uma solução de 1-alil-N-(4-(2-flúor-4-iodofenil-amino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropano-1-sulfonamida (98 mg, 0,19
15 mmol) em uma mistura de dioxano (3 mL) e H₂O (1 mL) são adicionados pe-
riodato de sódio (158 mg, 0,74 mmol), 2,6-lutidina (0,043 mL, 0,37 mmol) e
tetraóxido de ósmio (0,060 mL, 4% em H₂O, 0,0093 mmol). A mistura de re-

ação é agitada à temperatura ambiente por 4 h. A solução é diluída com CH_2Cl_2 (20 mL), lavada com HCl aquoso (20 mL, 2N), e seca sob MgSO_4 concentrado para obter N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-oxoetil) ciclopropano-1-sulfonamida, que é utilizado

5 para a próxima etapa sem qualquer purificação.

Etapa b: Ácido 2-(1-(N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfamoil)ciclopropil) acético.

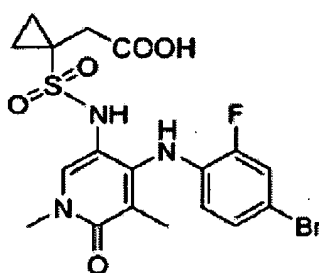


Para uma solução marron escura de N-(4-(2-flúor-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-oxoetil) ciclopropano-1-sulfonamida, fosfato de potássio monobásico (27 mg, 0,20 mmol) e 2-metil-2-buten-3-ol (0,45 mL, 0,90 mmol), em *tert*-butanol (4 mL) e H_2O (1 mL) a 0°C é adicionado cloreto de sódio (55 mg, 0,60 mmol). Após agitação em 0°C por 30 min., a reação é aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 16 h. À reação são adicionadas solução aquosa de HCl (5 mL, 1N) e solução aquosa saturada de NaS_2O_3 (5 mL). A mistura é extraída com CH_2Cl_2 (20 mL), seca sob MgSO_4 , concentrado, e pode ser purificada por cromatografia de sílica-gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 90:10$).

15

Exemplo 23: Ácido 2-(1-(N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfamoil)ciclopropil) acético.

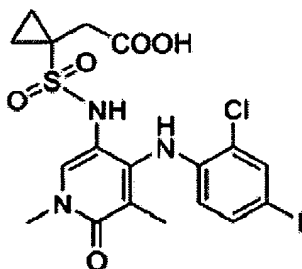
20



O composto do título é preparado de 1-alil-N-(4-(4-bromo-2-

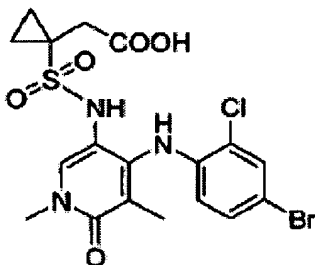
fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropano-1-sulfonamida, através do procedimento descrito nas etapas a e b para o Exemplo 22.

5 Exemplo 24: Ácido 2-(1-(N-(4-(2-cloro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfamoil)ciclopropil) acético.



O composto do título é preparado de 1-alil-N-(4-(2-cloro-4-iodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropano-1-sulfonamida pelo procedimento descrito nas etapas a e b para Exemplo 22.

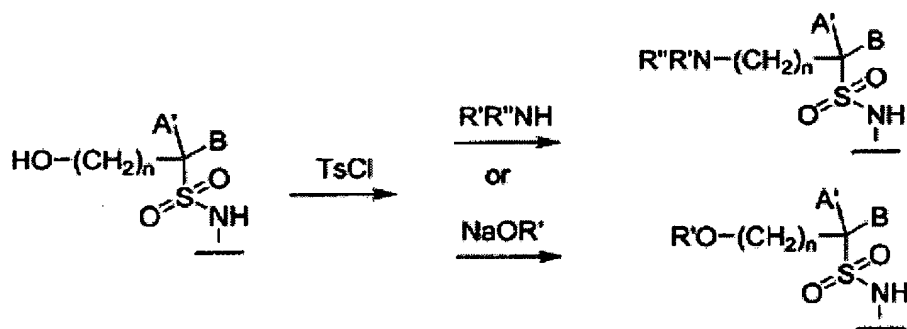
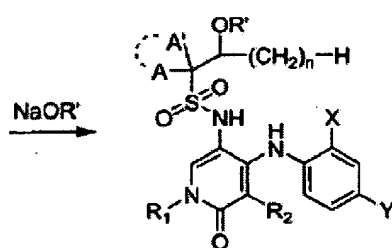
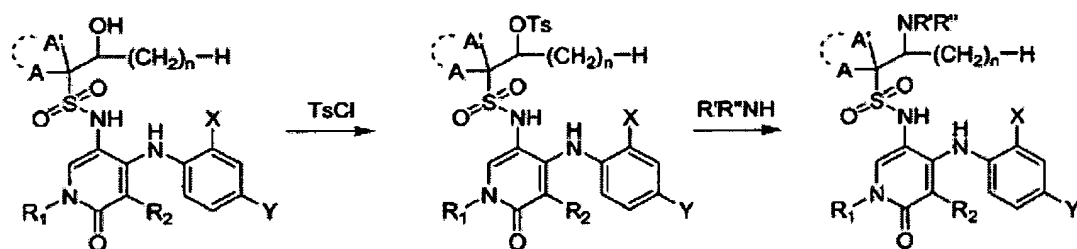
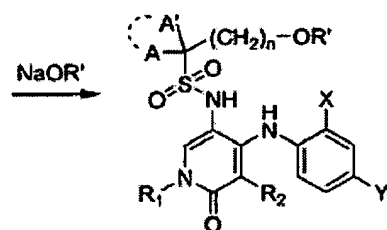
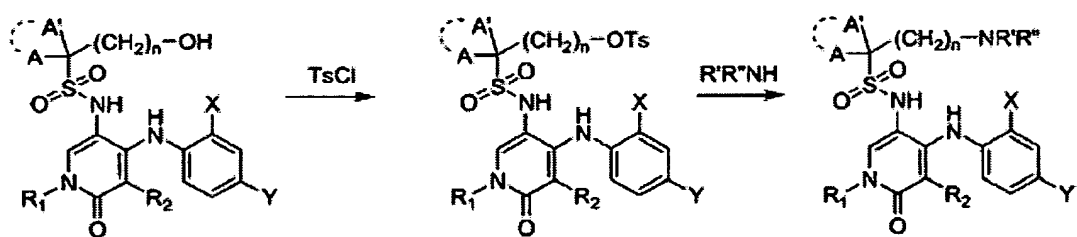
10 Exemplo 25: Ácido 2-(1-(N-(4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfamoil)ciclopropil) acético.

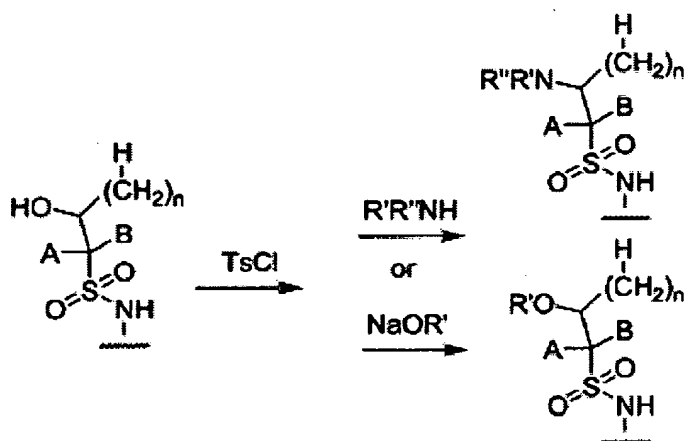


15 O composto do título é preparado de 1-alil-N-(4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) ciclopropano-1-sulfonamida pelo procedimento descrito nas etapas a e b para o Exemplo 22.

Exemplo 26

20 Compostos onde A, A'e/ou B são C₁-C₆ alquila, opcionalmente substituídos por um ou dois grupos alcóxi, amina ou amina substituída são preparados de acordo com os esquemas mostrados abaixo ou outros equivalentes àqueles versados na técnica da química sintética. Grupos de proteção podem ser empregados como requeridos.





Atividade biológica II

Exemplo 27: Geração de Dados IC₅₀

5 Materiais e preparação dos reagentes: GST-MEK1 humano e o alelo ativo constitutivamente GST-MEK1^{CA} (abrigando as mutações Ser218Asp e Ser222Asp) foram subclonados dentro da levedura do vetor de expressão pGEM4Z (Promega, Madison, WI), a partir do tipo selvagem humano MEK1 cDNA. GST-MEK1^{CA} foi expresso em *Escherichia coli* e parcialmente purificado usando resina de afinidade 4B Glutathiona Sefarose (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). O alelo ERK2 foi subclonado de

10 cDNA MAPK2/Erk2 (tipo selvagem), em pUSEamp (Upstate Biotechnology, Inc, Waltham, MA) dentro do vetor pET21a (Novagen, Madison, WI), resultando em um alelo ERK2 de rato ligado a histidina N-terminal. ERK2 foi expresso e purificado à homogeneidade [Zhang, 1993 # 33]. Proteína básica de mielina (PAM) foi adquirida da Gibco BRL (Rockville, MD). 5'-trifosfato de

15 adenosina EasyTides (ATP) ($[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$) (NEN Perkin Elmer, Wellesley, MA), foi a fonte de radiomarcagem para todas as reações quinase. Raf-1 ativado (truncado) e MAPKinase 2/ERK2 ativado foram comparados de Upstate, Inc. (Lake Placid, NY). 4-20% de géis Criterion Precast foram comprados da Bio-Rad (Hercules, CA).

20 Exemplo 28: Geração de dados IC₅₀

Determinação da atividade enzimática: Compostos foram diluídos de estoques dimetilsulfóxido (DMSO) dentro de 1xHMNDE (20 mM de HEPES pH 7,2, 1 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1,25 mM DTT, 0,2 mM de EDTA). Uma típica análise de 25 microlitros contendo 0,002 nanomol de

MEK1^{CA}, 0,02 nanomol ERK2, 0,25 nanomol MBP, 0,25 nanomol não marcados de ATP, e 0,1 µCi [$\gamma^{33}\text{P}$] ATP. O ensaio de filtração essencialmente compreendeu quatro adições. Cinco µl de compostos diluídos foram dispensados em uma placa de ensaio de 96 poços. Dez µl de coquetel de enzima 2,5 x (MEK1^{CA} e apenas ERK2), em seguida, foram adicionados a cada poço
5 seguido por uma pré-incubação durante 30 minutos à temperatura ambiente. Dez µl de substrato de coquetel de substrato 2,5 x (ATP plus PAM marcado e não marcado) foram, então, acrescentados, seguido de incubação durante 60 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, 100 µl de 10% de ácido
10 tricloroacético (TCA) foram adicionados e incubados por 30 minutos em temperatura ambiente para travar a reação e precipitar os produtos de proteína radiomarcados. Produtos de reação foram colhidos em placas de filtro de 96 poços de fibra de vidro pré-umedecidos com água e 1% de pirofosfato. A placa de filtro foi, em seguida, lavadas 5 vezes com água. A água foi des-
15 locada pelo etanol absoluto e a placa foi colocada para secar ao ar por 30 minutos em temperatura ambiente. Uma vedação inferior foi aplicada manualmente e 40 µl de coquetel de cintilação foram dispensados a cada poço. Uma vedação superior foi aplicada e a placa foi contada no TopCount por dois segundos por poço.

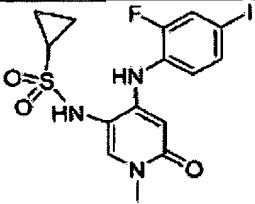
20 Exemplo 29: Ensaio de Inibição de Crescimento (GI₅₀)

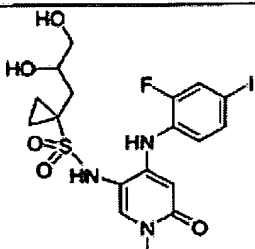
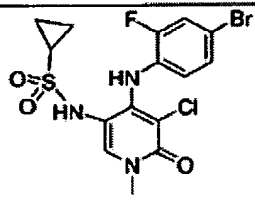
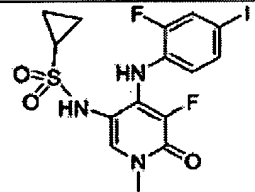
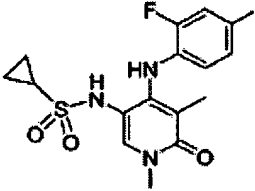
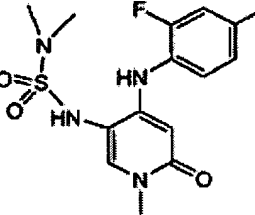
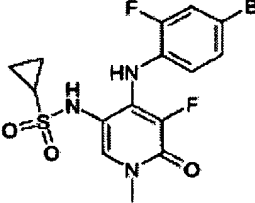
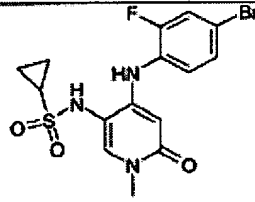
Para experimentos de inibição de crescimento, células A375 foram plaqueadas em branco em microplacas de 384 poços a 1000 células/20 ml/ poço. Após 24 horas, 5 ml de uma solução estoque de fármaco 5X foram adicionados. Todos os fármacos foram inicialmente preparados como esto-
25 que de 200X em DMSO, tal que a concentração final de DMSO foi de 0,5%. As células foram incubadas por 48 horas a 37°C e níveis de ATP foram determinados utilizando CellTiterGlo (Promega, Madison, WI). Um controle inibidor de MEK foi utilizado para determinar o nível de ATP correspondente à inibição completa do crescimento e da concentração do composto de teste,
30 que deu níveis de ATP entre inibição do crescimento total e veículos apenas de níveis de ATP foram determinados para ser o GI₅₀ usando regressão não-linear (GraphPad Prism 4).

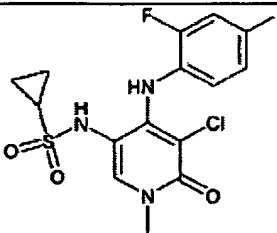
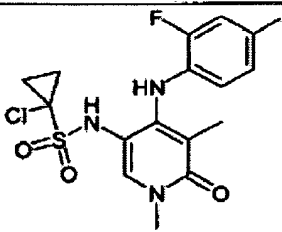
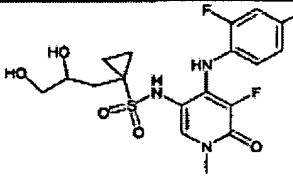
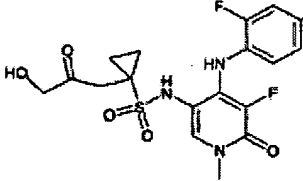
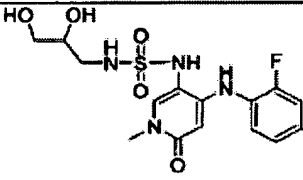
Exemplo 30: Dados Biológicos Dados para Compostos Seleccionados

Compostos seleccionados preparados como descritos acima foram analisados de acordo com os procedimentos biológicos descritos aqui. Os resultados são apresentados na tabela abaixo:

5

Ex. Nº	Estrutura	IC ₅₀	EC ₅₀	A375 GI ₅₀	THP-1 GI ₅₀
1		C	A	A	A

2		C	C	D	D
3		C	B	D	D
4		A	A	A	D
5		A	A		
6		D	C	C	B
7		C		D	D
8		D			

9		A	A	C	D
10		B	A		
11		A	B		
12		A	A		
13		D		D	D

Código: A: <100nM

B: 100-500 nM

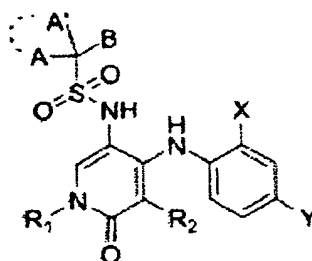
C: 500-1000 nM

D: > 1000 nM

- 5 Os exemplos e modalidades descritos aqui são apenas de caráter ilustrativo e várias modificações ou alterações sugeridas a um versado na técnica são incluídas dentro do espírito a alcance deste pedido e do escopo das reivindicações anexadas. Todas as publicações, patentes e pedidos de patentes citados aqui, são por meio deste incorporados por referência para
- 10 todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, pilomorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco do mesmo:



fórmula I

onde

- 5 B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;
em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;
A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;
- 10 em que cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída; ou
A e A' juntos com átomo de carbono ao qual eles são anexados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,
- 15 em que cada grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi e halogênio;
X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluormetila;
- 20 R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila;
em que cada grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila,
- 25 nitro, azido, trifluormetila difluormetóxi e fenila, e

um ou dois anéis de átomos carbono dos ditos grupos C₃-C₆ cicloalquila são opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S; ou

R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático contendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N, e S, no qual o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluormetila difluormetóxi e fenila, e

R₂ é H, halogênio, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila; em que cada grupo alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila ou alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluormetila e fenila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X e Y são ambos halogênio.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que X é F e Y é Br ou I.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que um ou ambos de X e Y são metila, SCH₃ ou trifluormetila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A e A', juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila, onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que R₁ é H, C₁-C₆ alquila ou C₃-C₆ cicloalquila.

7. Composto de reivindicação 6, em que R₂ é H, halogênio ou C₁-C₃ alquila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R₁ é furila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, dihidrofurila, tetrahydrofurila, pirrolila, pirrolidinila, pirrolinila, morfolila, piperidinila, piridila, ou tienila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que R_1 é furi-la, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, dihidrofurila, tetrahydrofurila, pirrolila, pirrolidinila, pirrolinila, morfolila, piperidinila, piridila, ou tienila.

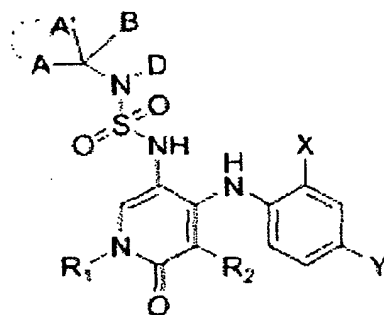
10. Composto da reivindicação 1, em que R_1 é C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_6 alquinila, opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alqui, C_1-C_4 alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila.

11. Compostos da reivindicação 5, onde R_1 é C_2-C_6 alquenila ou C_2-C_6 alquinila, opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C_1-C_4 alqui, C_1-C_4 alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que B é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituído por um ou dois grupos hidróxi.

13. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que B é C_1-C_6 alquila substituída ou não substituído por um ou dois grupos hidróxi.

14. Composto de fórmula II ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco do mesmo:



fórmula II

em que:

B é H, C_1-C_6 alquila ou C_2-C_6 alquenila;

20 em que a dita C_1-C_6 alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;

A e A' são, cada um, independentemente H, C_1-C_6 alquila ou C_2-C_6 alquenila;

25 onde cada C_1-C_6 alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos

selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída, ou

A e A' juntamente com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,

- 5 onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio;

X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluorometila;

- 10 R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila,

onde cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi,

- 15 ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila, e um ou dois anéis de átomos de carbono do dito grupo C₃-C₆ cicloalquila são opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S, ou

R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático, contendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila;

- 20 R₂ é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alqui, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila, onde cada do dito grupo alquila, cicloalquila, alquenila cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila e fenila; e

- 30 D é H ou C₁-C₄ alquila.

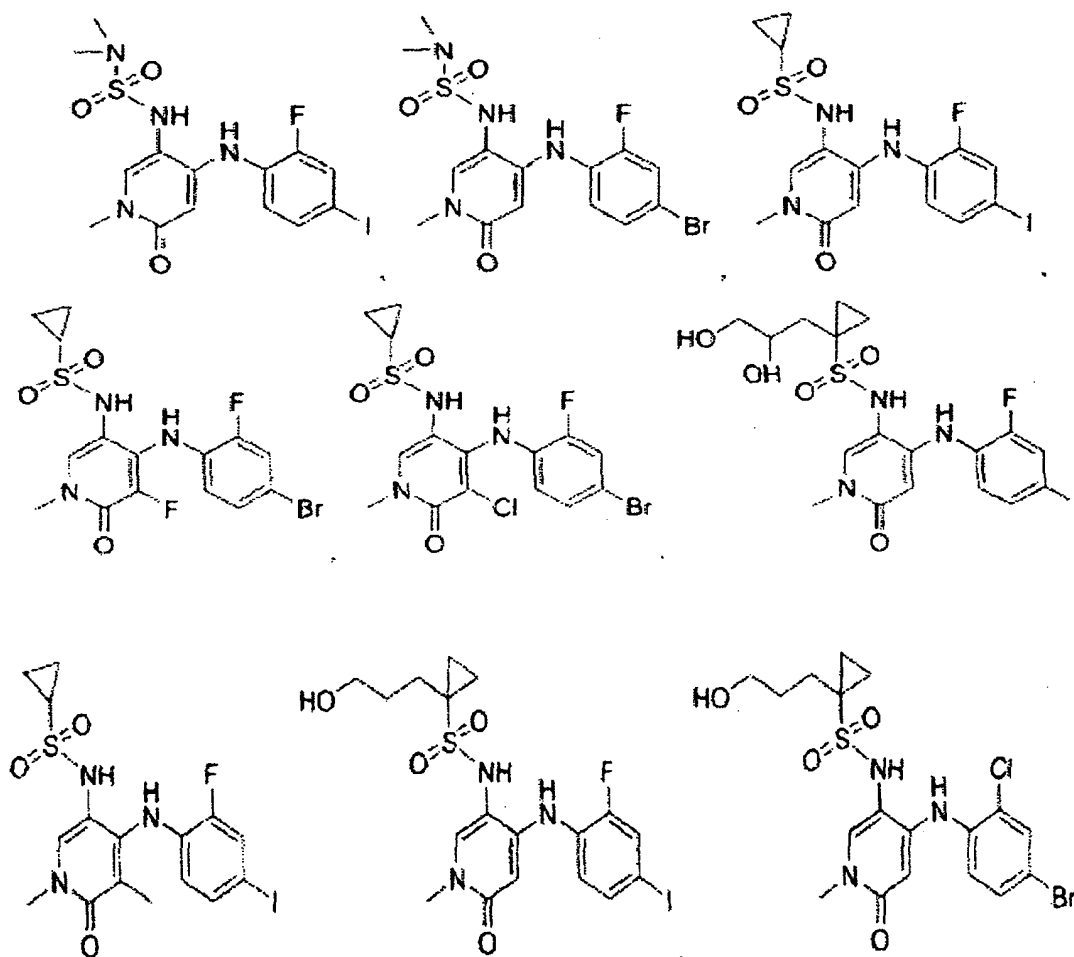
15. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que D é H ou metila.

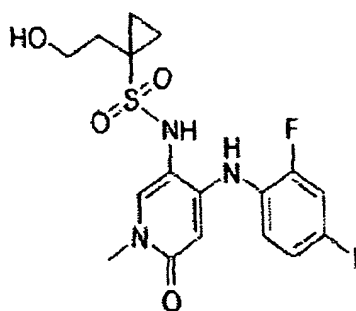
16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que D é etila, n-propila ou isopropila.

17. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que C (A) (A')B é metila ou etila e D é metila ou etila.

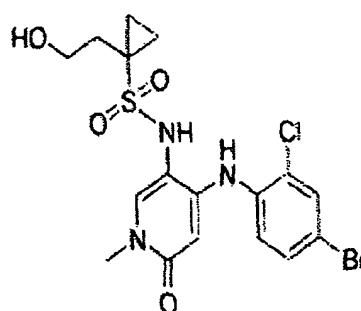
5 18. Composto de reivindicação 15, em que A e A' juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila em que cada grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio.

10 19. Composto selecionado a partir do seguinte:

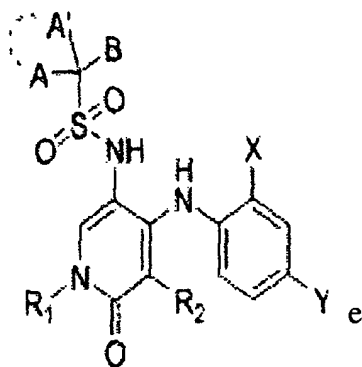




e

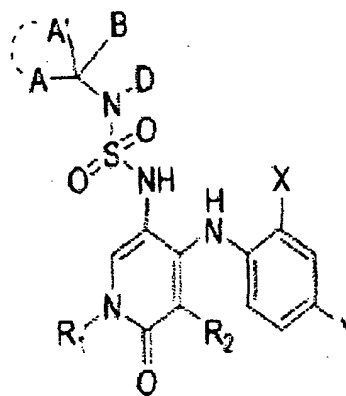


20. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco do mesmo:



fórmula I

e



fórmula II

em que

- 5 B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;

A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

10

em que cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída, ou

A e A' juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,

15

onde cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio;

X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluorometila;

R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila,

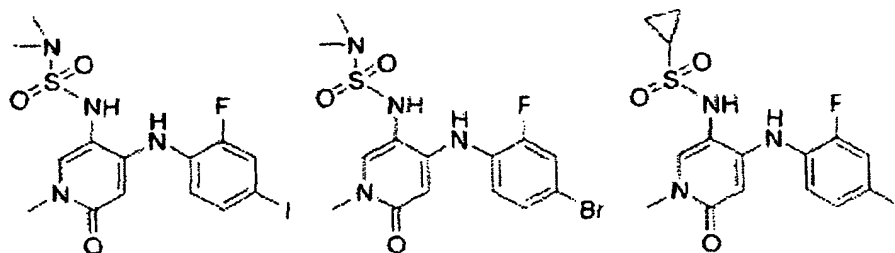
- 5 em que cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila, e um ou dois anéis de átomos de carbono do dito grupo C₃-C₆ cicloalquila são
- 10 opcionalmente substituídos, independentemente, O, N, ou S, ou

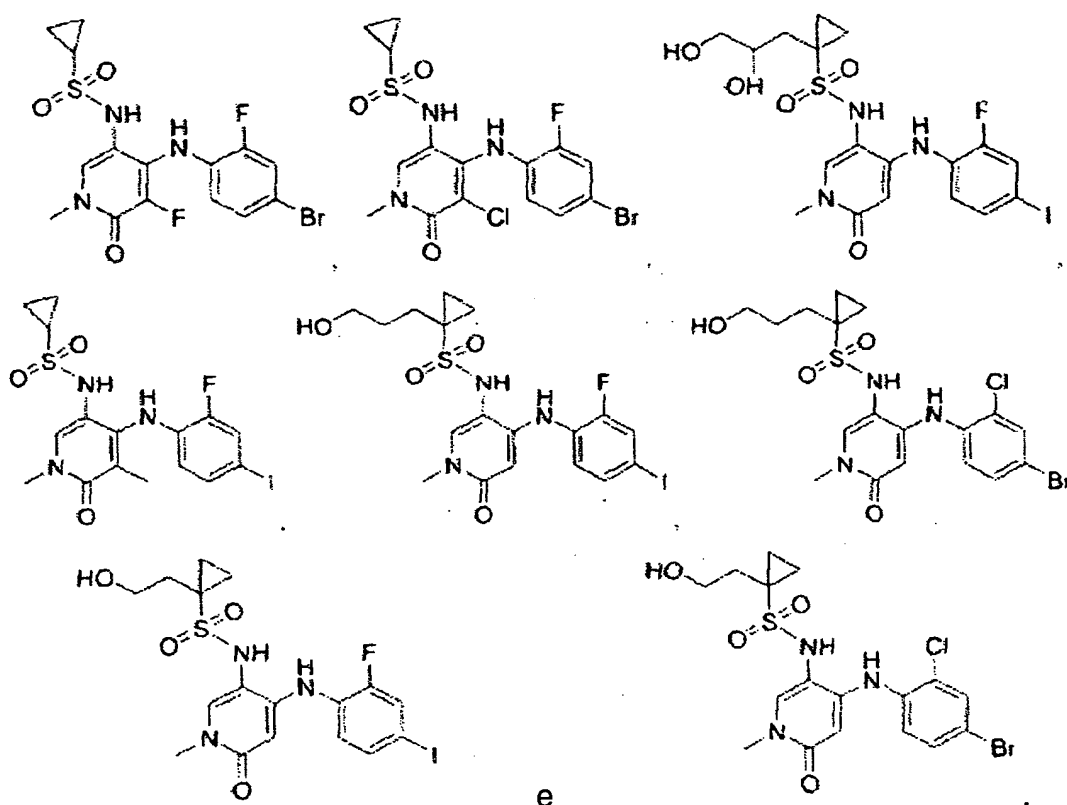
- R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático, contendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente
- 15 de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila;

- R₂ é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila, em que cada dito grupo alquila, cicloalquila, alquenila cicloalquenila e alquinila é op-
- 20 cionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila e fenila; e

D é H ou C₁-C₄ alquila.

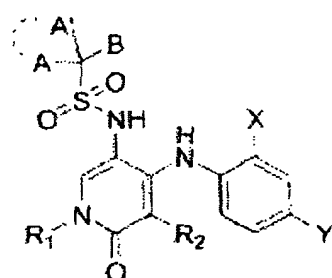
21. Composto de acordo com a reivindicação 20, em que a dita
- 25 Composto de fórmula I ou fórmula II é selecionado do seguinte:



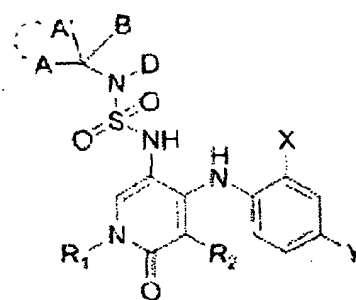


22. Composição farmacêutica da reivindicação 20, também compreendendo pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

23. Método para inibir as enzimas MEK compreendendo contactar a dita enzima MEK com uma composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou polimorfo, solvato, éster, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo, suficiente para inibir a dita enzima, em que a dita enzima é inibida;



fórmula I



fórmula II

em que

B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos seleccionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;

A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alqueni-
la;

em que cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois gru-
pos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina
5 substituída, ou

A e A' juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam
um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,

em que cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente
substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de meti-

10 la, hidróxi, e halogênio;

X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluo-
rometila;

R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila
ou C₂-C₆ alquinila,

15 em que cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, alquenila, cicloal-
quenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecio-
nados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi,
ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila, e

um ou dois anéis de átomos de carbono do dito grupo C₃-C₆ cicloalquila são
20 opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S, ou

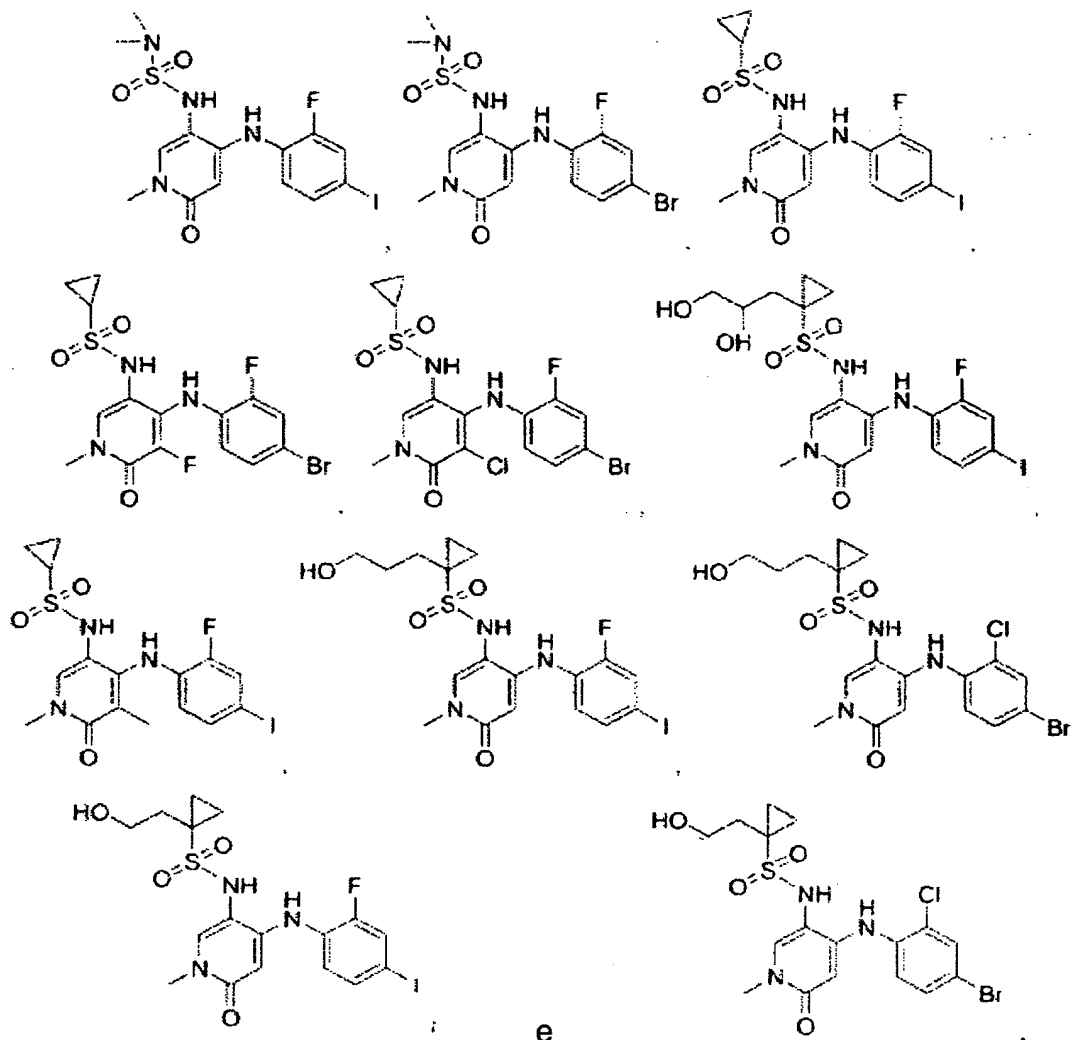
R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser sa-
turado, insaturado ou aromático, contendo de 1-5 heteroátomos seleciona-
dos independentemente de O, N e S, em que o grupo heterocíclico é opcio-
nalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente
25 de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azi-
do, trifluorometila difluorometóxi e fenila;

R₂ é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆
cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila, em que
cada dito grupo alquila, cicloalquila, alquenila cicloalquenila e alquinila é op-

30 cionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independente-
mente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido,
trifluorometila e fenila; e

D é H ou C₁-C₄ alquila.

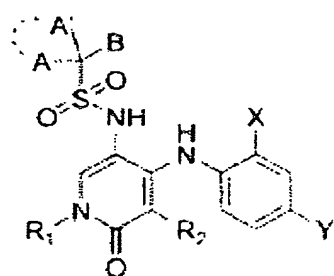
24. Método de acordo com a reivindicação 23, em que a dita Composto de fórmula I ou fórmula II é selecionado do seguinte:



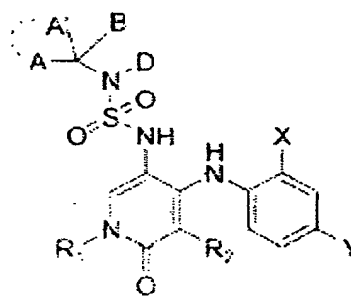
25. Método de acordo com a reivindicação 23, em que a dita enzima MEK é MEK quinase.

26. Método de acordo com a reivindicação 23, em que a dita Contato ocorre dentro de uma célula.

27. Método de tratamento de uma doença mediada MEK em um indivíduo sofrendo da dita doença, compreendendo administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou um polimorfo, solvato, éster, tautômero, sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo:



fórmula I



fórmula II

em que

B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;

5

A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída, ou

10

A e A' juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,

em que cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio;

15

X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluorometila;

R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila,

20

em que cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila, e

um ou dois anéis de átomos de carbono do dito grupo C₃-C₆ cicloalquila são opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S, ou

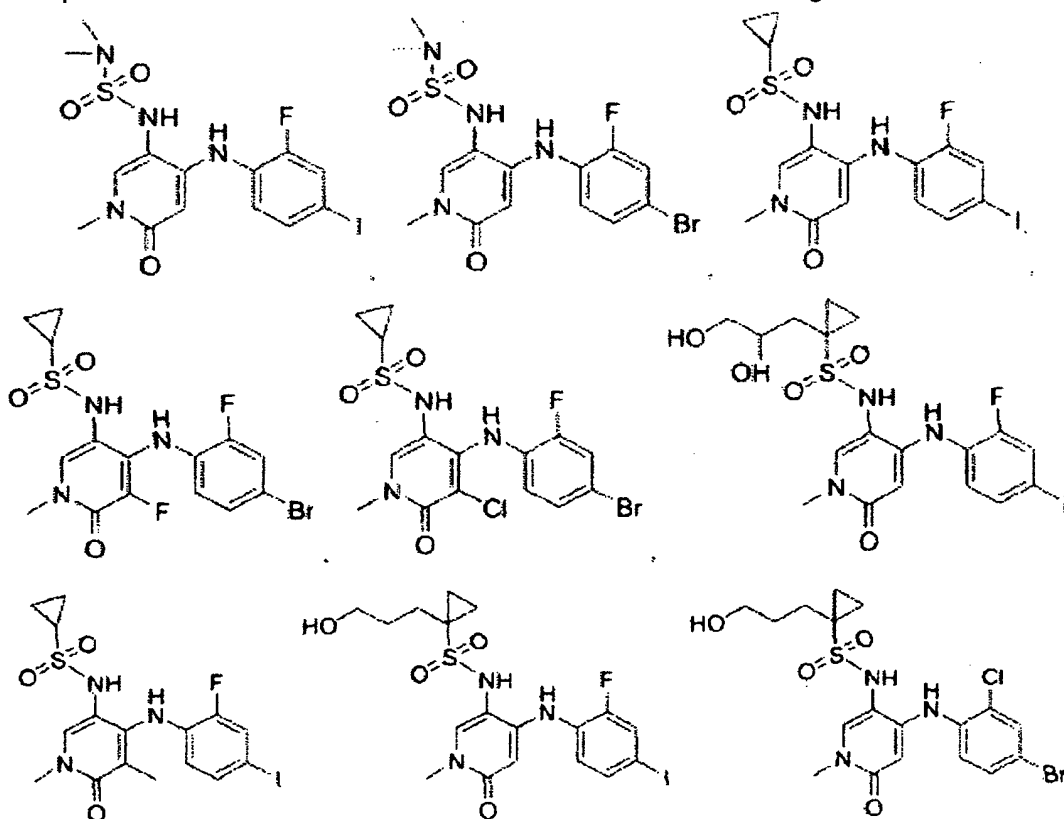
25

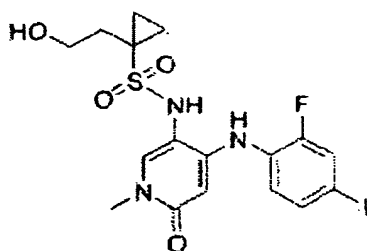
R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser sa-

turado, insaturado ou aromático, contendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila;

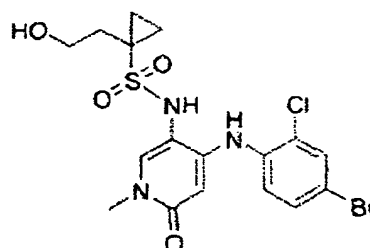
- 5 R₂ é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila, em que cada dito grupo alquila, cicloalquila, alquenila cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila e fenila; e
- 10 D é H ou C₁-C₄ alquila.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, em que a dita Composto de fórmula I ou fórmula II é selecionado do seguinte:





e



29. Método de acordo com a reivindicação 27, em combinação com uma terapia adicional

30. Método de acordo com a reivindicação 29, em que a dita terapia adicional é terapia por radiação, quimioterapia ou uma combinação de ambas.

31. Método de acordo com a reivindicação 27, também compreendendo administração de pelo menos um agente terapêutico.

32. Método de acordo com a reivindicação 27, em que o dito distúrbio mediado MEK é selecionada do grupo consistindo em doenças inflamatórias, infecções, distúrbios auto-imunes, acidentes vasculares cerebrais, isquemia, distúrbios cardíacos, distúrbios neurológicos, distúrbios fibrogenéticos, distúrbios proliferativos, distúrbios hiperproliferativos, tumores, leucemias, neoplasias, cânceres, carcinomas, doenças metabólicas e doenças malignas.

33. Método de acordo com a reivindicação 27, em que o dito distúrbio mediado MEK é uma doença hiperproliferativa.

34. Método de acordo com a reivindicação 27, em que o dito distúrbio mediado MEK é câncer, tumores, leucemias, neoplasmas, ou carcinomas.

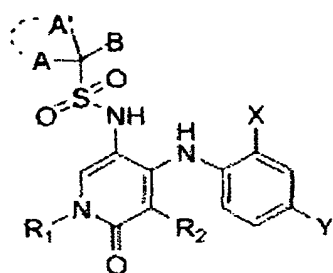
35. Método de acordo com a reivindicação 27, em que o dito distúrbio mediado MEK é uma doença inflamatória.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, em que a dita doença inflamatória é artrite reumatóide ou esclerose múltipla.

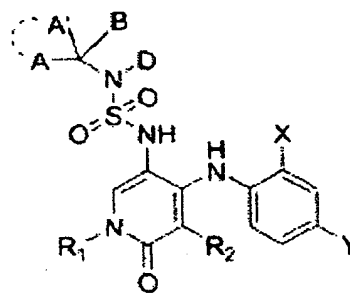
37. Método de acordo com a reivindicação 27, em que o dito indivíduo é um mamífero.

38. Método de acordo com a reivindicação 37, em que o dito mamífero é um ser humano.

39. Método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença proliferativa em um indivíduo compreendendo administrar a um dito indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto da fórmula I ou fórmula II ou um polimorfo, solvato, éster, tautômero, sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo;



fórmula I



fórmula II

em que

B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;

A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída, ou

A e A' juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,

em que cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio;

X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluorometila;

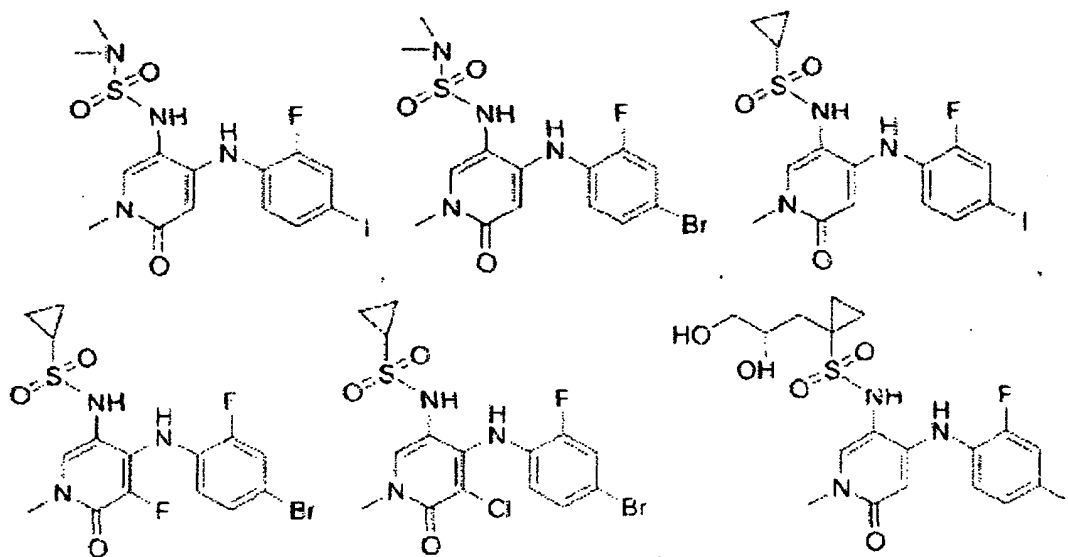
R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila,

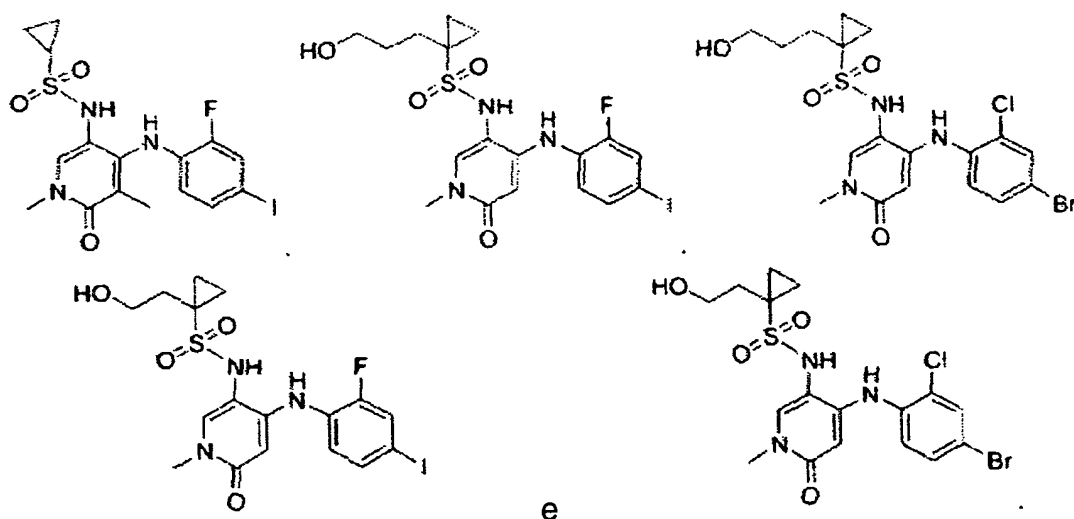
em que cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecio-

nados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila, e um ou dois anéis de átomos de carbono do dito grupo C₃-C₆ cicloalquila são opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S, ou

- 5 R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático, contendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azi-
- 10 do, trifluorometila difluorometóxi e fenila;
- R₂ é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila, em que cada dito grupo alquila, cicloalquila, alquenila cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independente-
- 15 mente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila e fenila; e
- D é H ou C₁-C₄ alquila.

40. Método de acordo com a reivindicação 39, em que a dita Composto de fórmula I ou fórmula II é selecionado do seguinte:





41. Método de acordo com a reivindicação 39, em que a dita doença proliferativa é câncer, psoríase, restenose, doença auto-imune, ou aterosclerose.

42. Método de acordo com a reivindicação 41, em que a dita doença proliferativa é câncer.

43. Método de acordo com a reivindicação 42, em que a dita Câncer é câncer cerebral, câncer de mama, câncer pulmonar, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de próstata, câncer renal, câncer colorretal, leucemia, leucemia mielóide, glioblastoma, linfoma folicular, pré-leucemia aguda B, leucemia-B linfocítica crônica, mesotelioma ou câncer linear de células pequenas.

44. Método de acordo com a reivindicação 42, em que o dito indivíduo é um mamífero.

45. Método de acordo com a reivindicação 44, em que o dito mamífero é um ser humano.

46. Método de acordo com a reivindicação 42, também compreendendo administração de pelo menos um agente terapêutico.

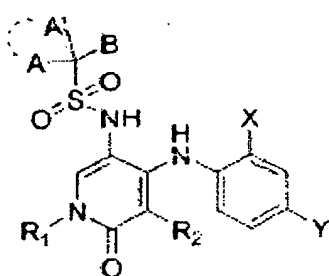
47. Método de acordo com a reivindicação 42, também compreendendo administração de pelo menos uma terapia de câncer adicional.

48. Método de acordo com a reivindicação 46, em que a dita terapia de câncer adicional é terapia por radiação, quimioterapia ou uma combinação de ambas.

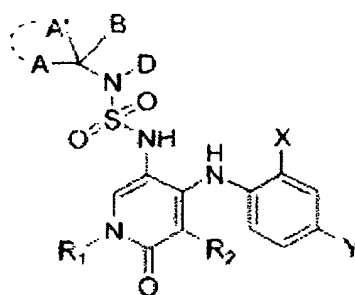
49. Método de acordo com a reivindicação 42, em que a dita

Composto de fórmula I ou fórmula II é selecionado do seguinte: etc...

50. Método para o tratamento ou a profilaxia de uma doença inflamatória em um indivíduo compreendendo administrar a um dito indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou um polimorfo, solvato, éster, tautômero, sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo;



fórmula I



fórmula II

em que

B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

- em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;

A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

- em que cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída, ou

A e A' juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão associados formam um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,

- em que cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio;

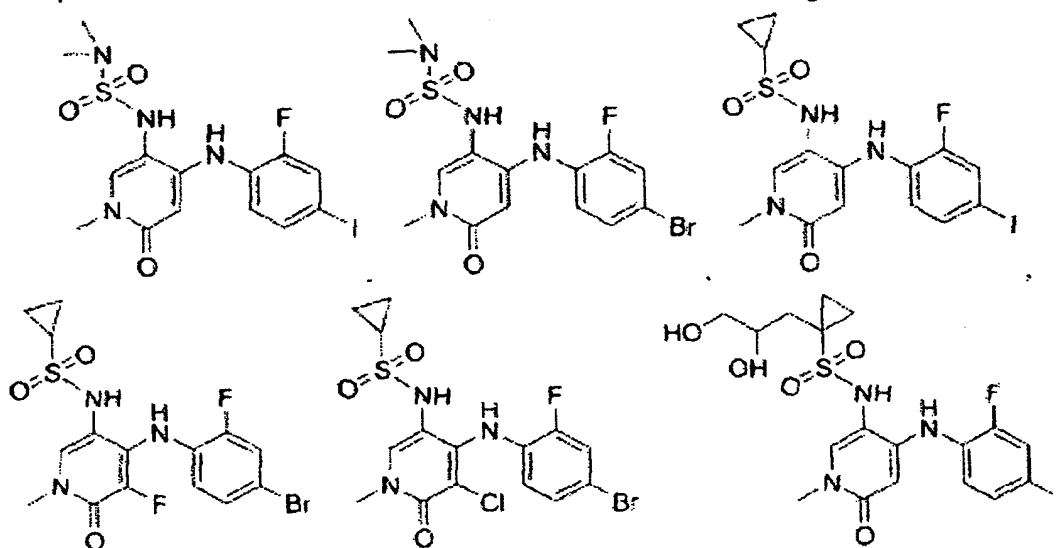
X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluorometila;

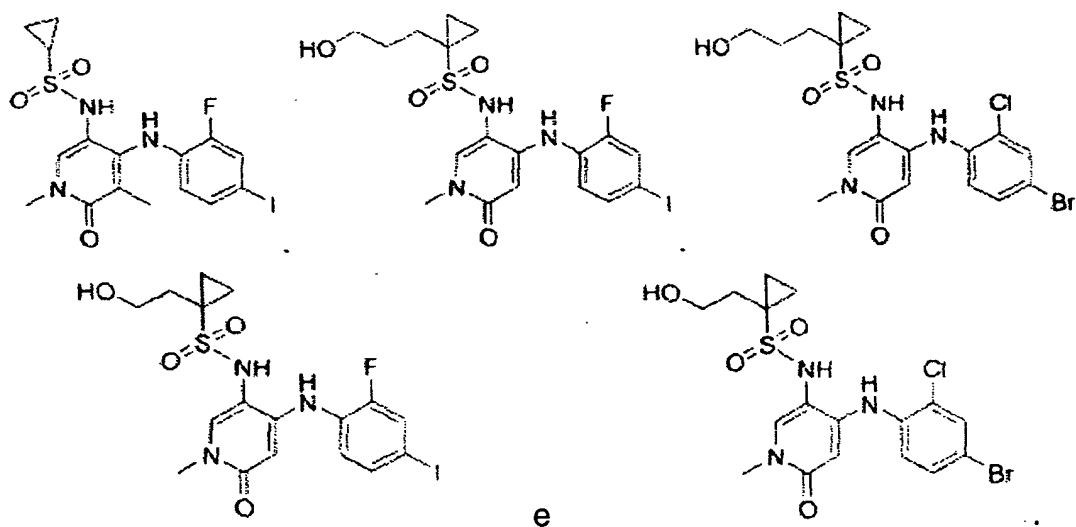
- R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila,

em que cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, alquenila, cicloal-

- quenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila, e um ou dois anéis de átomos de carbono do dito grupo C₃-C₆ cicloalquila são
- 5 opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S, ou
- R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático, contendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente
- 10 de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila;
- R₂ é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila, em que cada dito grupo alquila, cicloalquila, alquenila cicloalquenila e alquinila é op-
- 15 cionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila e fenila; e
- D é H ou C₁-C₄ alquila.

51. Método de acordo com a reivindicação 50, em que a dita
- 20 Composto de fórmula I ou fórmula II é selecionado do seguinte:



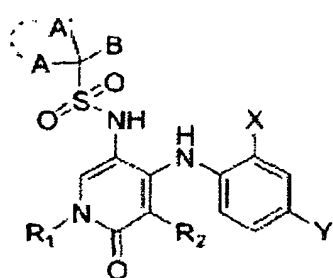


52. Método de acordo com a reivindicação 50, em que a dita doença inflamatória é artrite reumatóide ou esclerose múltipla.

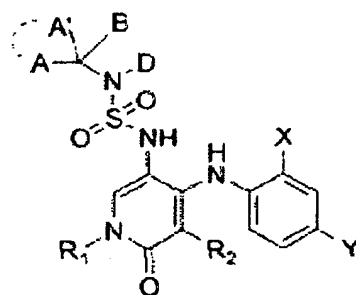
53. Método de acordo com a reivindicação 50, em que o dito indivíduo é um mamífero.

54. Método de acordo com a reivindicação 53, em que o dito mamífero é um ser humano.

55. Método para degradação, inibindo o crescimento de ou matando células cancerígenas compreendendo contactar as células com uma quantidade de uma composição eficaz para se degradar, inibir o crescimento de ou matando células cancerígenas, a composição compreendendo um composto de fórmula I ou fórmula II ou um polímero, solvato, éster, tautômero, sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo;



fórmula I



fórmula II

em que

B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina

substituída;

A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alqueni-
la;

em que cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois gru-
5 pos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina
substituída, ou

A e A' juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam
um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila,

em que cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente
10 substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de meti-
la, hidróxi, e halogênio;

X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluo-
rometila;

R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila
15 ou C₂-C₆ alquinila,

em que cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, alquenila, cicloal-
quenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecio-
nados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi,
ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila, e

20 um ou dois anéis de átomos de carbono do dito grupo C₃-C₆ cicloalquila são
opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S, ou

R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser sa-
turado, insaturado ou aromático, contendo de 1-5 heteroátomos seleciona-
dos independentemente de O, N e S, em que o grupo heterocíclico é opcio-

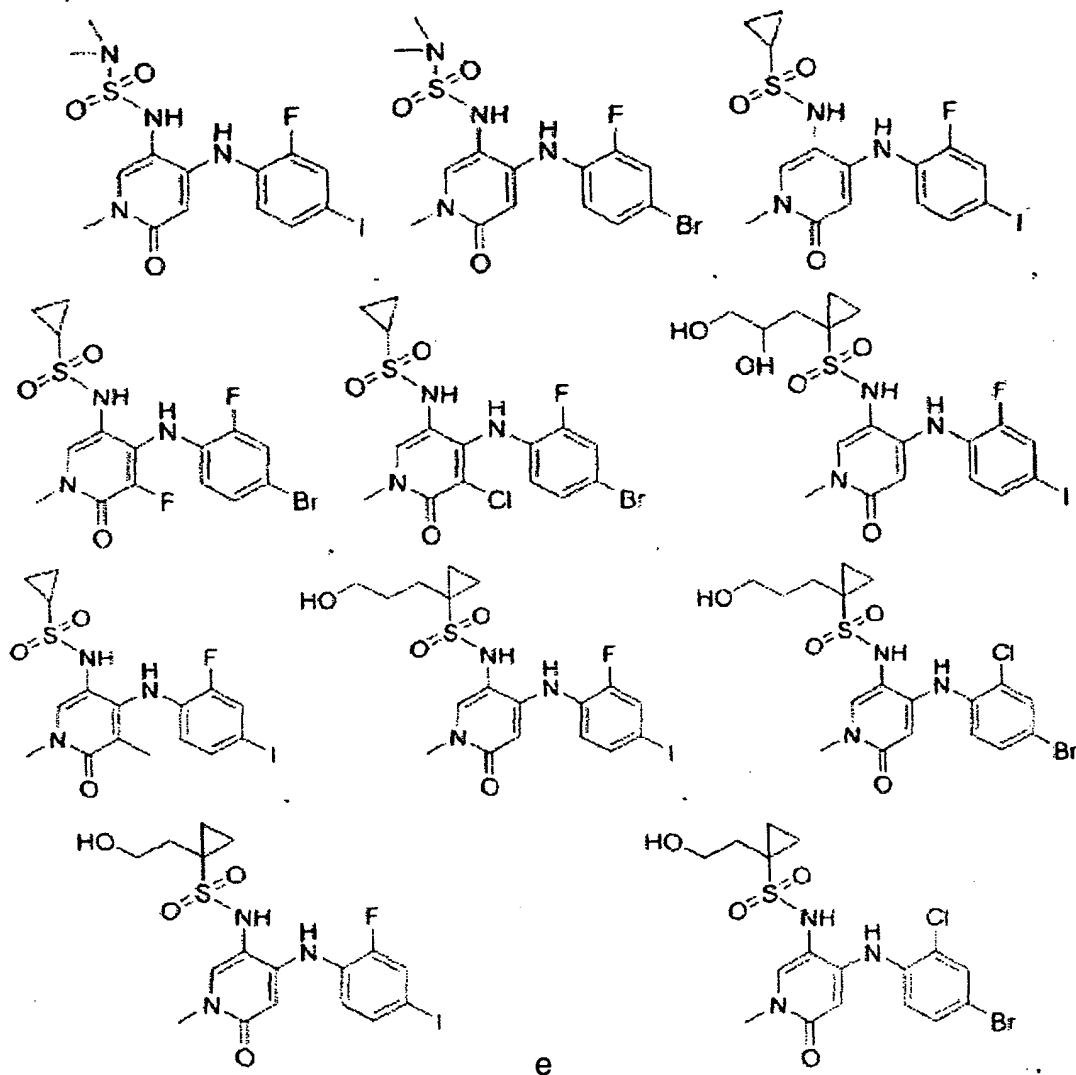
25 nalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente
de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azi-
do, trifluorometila difluorometóxi e fenila;

R₂ é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ ci-
cloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila, em que
30 cada dito grupo alquila, cicloalquila, alquenila cicloalquenila e alquinila é op-
cionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independente-
mente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido,

trifluorometila e fenila; e

D é H ou C₁-C₄ alquila.

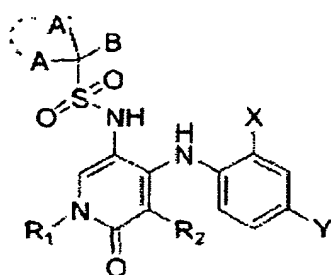
56. Método de acordo com a reivindicação 55, em que a dita Composto de fórmula I ou fórmula II é selecionado do seguinte:



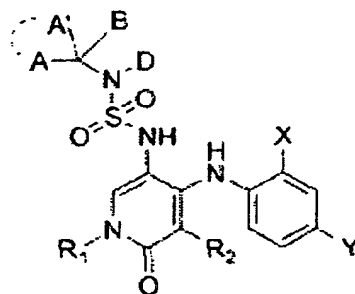
5 57. Método de acordo com a reivindicação 55, em que as ditas células cancerígenas compreendem células cancerígenas cerebrais, de mama, de pulmão, ovarianas, pancreáticas, de próstata, renais ou colorretais.

10 58. Método de inibição do aumento do tamanho do tumor, reduzindo o tamanho de um tumor, reduzindo a proliferação tumoral ou prevenindo a proliferação tumoral em um indivíduo compreendendo administrar a um dito indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição para inibir o aumento do tamanho do tumor, reduzir o tamanho de um tumor, reduzir a proli-

feração tumoral ou prevenir a proliferação tumoral, a composição compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, polimorfo, éster, tautômero ou pró-fármaco do mesmo;



fórmula I



fórmula II

em que

- 5 B é H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alquenila;

em que a dita C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída;

A e A' são, cada um, independentemente H, C₁-C₆ alquila ou C₂-C₆ alqueni-

10

la; em que cada C₁-C₆ alquila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de hidróxi, alcóxi, óxi, amina e amina substituída, ou

A e A' juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados formam

15

um grupo ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila, em que cada grupo ciclopropila, ciclobutila, ou ciclopentila é opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados independentemente de metila, hidróxi, e halogênio;

X e Y são, cada um, independentemente halogênio, metila, SCH₃ ou trifluorometila;

20

R₁ é H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila,

em que cada um dos referidos grupos alquila, cicloalquila, alquenila, cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecio-

25

nados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila, e

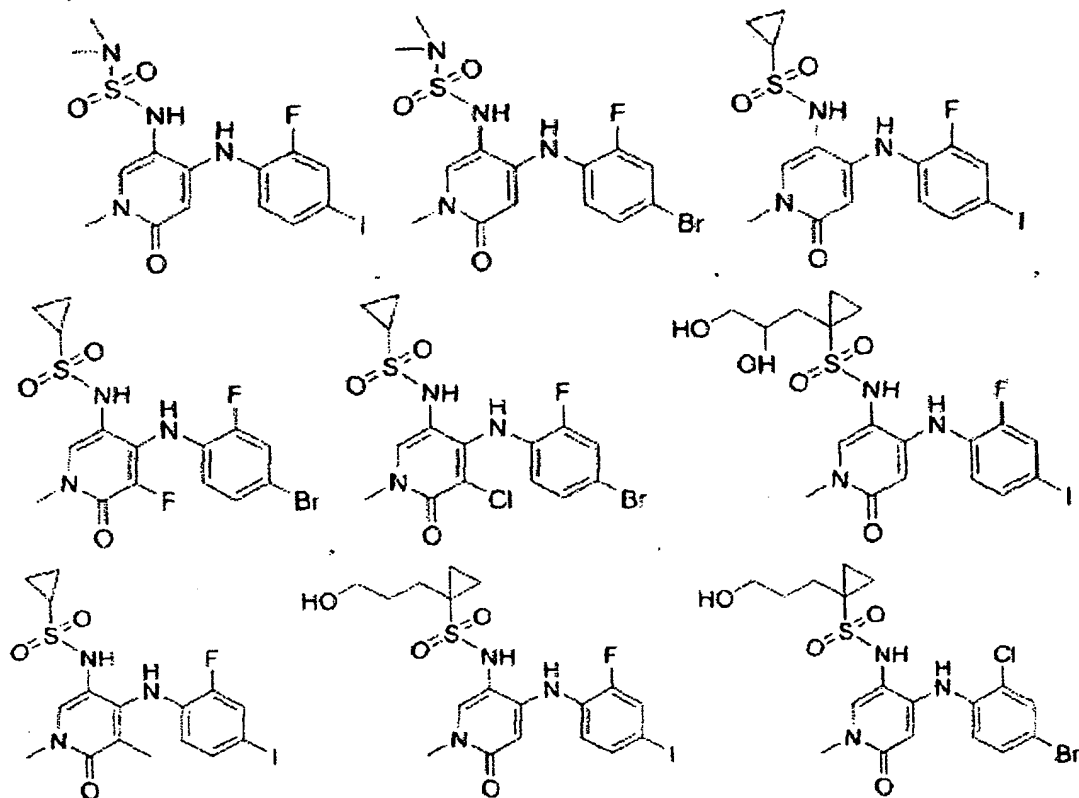
um ou dois anéis de átomos de carbono do dito grupo C₃-C₆ cicloalquila são opcionalmente substituídos por, independentemente, O, N, ou S, ou

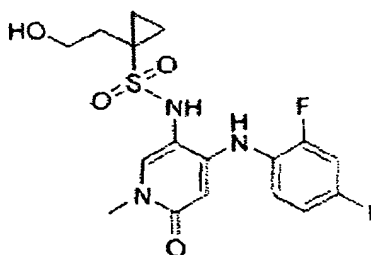
R₁ é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 átomos, em que o grupo pode ser saturado, insaturado ou aromático, contendo de 1-5 heteroátomos selecionados independentemente de O, N e S, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alqui, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila difluorometóxi e fenila;

R₂ é H, halogênio, hidróxi, azido, ciano, cianometila, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₅-C₆ cicloalquenila ou C₂-C₆ alquinila, em que cada dito grupo alquila, cicloalquila, alquenila cicloalquenila e alquinila é opcionalmente substituído por 1-3 substituintes selecionados independentemente de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alcóxi, ciano, cianometila, nitro, azido, trifluorometila e fenila; e

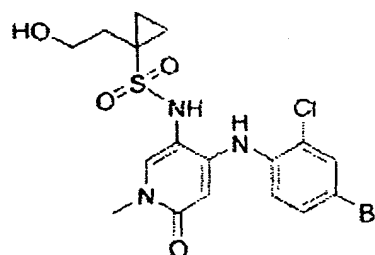
D é H ou C₁-C₄ alquila.

59. Método de acordo com a reivindicação 58, em que a dita Composto de fórmula I ou fórmula II é selecionado do seguinte:





e



60. Método de acordo com a reivindicação 58, para inibir o aumento do tamanho do tumor ou reduzir o tamanho de um tumor em que o dito tumor ocorre no cérebro, mama, pulmão, ovários, pâncreas, próstata, rim, cólon e reto.

5 61. Método de acordo com a reivindicação 58, para inibir o aumento do tamanho do tumor ou reduzir o tamanho de um tumor em que o dito indivíduo é um mamífero.

62. Método de acordo com a reivindicação 61, em que o dito mamífero é ser humano.

RESUMO

Patente de Invenção: "PIRIDONA SULFONAMIDAS E PIRIDONA SULFAMIDAS COMO INIBIDORES MEK".

5 A presente invenção refere-se a -N-(*orto* fenilamino dihidropiridil)sulfonamidas e N-(*orto* fenilamino dihidropiridil),N'-alquila sulfamidas em que são inibidores MEK e são utilizados no tratamento do câncer e outras distúrbios hiperproliferativos.