

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

(21) **PI0711741-8 A2**

(22) Data de Depósito: 25/05/2007  
(43) Data da Publicação: 06/12/2011  
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 237/14  
C07D 401/10  
C07D 401/12  
C07D 401/14  
C07D 403/10  
C07D 403/12  
C07D 403/14  
C07D 405/10  
C07D 471/04  
C07D 471/10  
C07D 487/04  
C07D 491/10

(54) **Título:** DERIVADOS DE PIRIDINONA E PIRIDAZINONA COMO INIBIDORES DE POLI (ADP-RIBOSE) POLIMERASE (PARP)

(30) **Prioridade Unionista:** 31/05/2006 GB 0610680.1

(73) **Titular(es):** Istituto Di Recherche Di Biologia Molecolare P. Angeletti APA

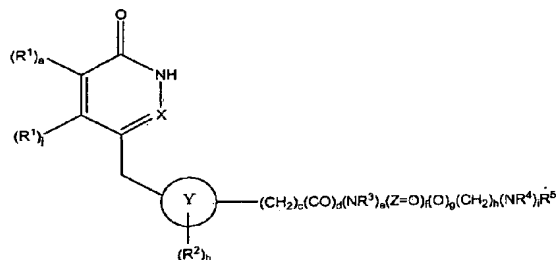
(72) **Inventor(es):** Carsten Schultz-Fademrecht, Federica Ferrigno, Giovanna Pescatore, Laura Llauger Bufi, Olaf Kinzel, Philip Jones

(74) **Procurador(es):** Bhering Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2007050295 de 25/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/138351 de 06/12/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE PIRIDINONA E PIRIDAZINONA COMO INIBIDORES DE POLI (ADP-RIBOSE) POLIMERASE (PARP). A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I); e sais farmacologicamente aceitáveis ou tautômeros do mesmo os quais são inibidores de poli(ADP-ribose)polimerase (PARP) e, portanto, úteis para o tratamento do câncer, doenças inflamatórias, ferimentos de reperfusão, condições isquêmicas, derrame, falência renal, doenças cardiovasculares, outras doenças vasculares além de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas, infecções retrovirais, dano na retina, envelhecimento da pele ou dano à pele induzido por UV, e como quimio- ou radiosensibilizadores para o tratamento do câncer.



(I)

**DERIVADOS DE PIRIDINONA E PIRIDAZINONA COMO INIBIDORES DE  
POLI(ADP-RIBOSE) POLIMERASE (PARP)**

A presente invenção se refere aos derivados de piridinona e piridazinona os quais são inibidores da enzima poli(ADP-ribose)polimerase (PARP), previamente conhecidos como poli(ADP-ribose)sintase e poli(ADP-ribosil)transferase. Os compostos da presente invenção são úteis como monoterapias em tumores com defeitos específicos em vias de reparo do DNA e como realçadores de determinados agentes prejudiciais ao DNA tais como agentes anti-câncer e radioterapia. Além disso, os compostos da presente invenção são úteis para reduzir a necrose celular (no derrame e infarto do miocárdio), infra-regulação da inflamação e de lesão tissular, tratar infecções retrovirais e proteger contra a toxicidade da quimioterapia.

A poli(ADP-ribose)polimerase (PARP) constitui uma super família de dezoito proteínas que contém domínios catalíticos de PARP (*Bioessais* (2004) **26**:1148). Estas proteínas incluem PARP-1, PARP-2, PARP-3, tanquirase-1, tanquirase-2, vaultPARP e TiPARP. PARP-1, o membro fundador, consiste em três domínios principais: um domínio amino (N)-terminal de ligação ao DNA (DBD) que contém dois dedos de zinco, o domínio de automodificação, e um domínio carboxi (C)-terminal catalítico.

PARP são enzimas nucleares e citoplasmáticas que clivam o NAD<sup>+</sup> à nicotinamida e ADP-ribose para formar polímeros longos e ramificados de ADP-ribose nas proteínas-alvo, incluindo topoisomerasas, histonas e o próprio PARP (*Biochem. Biofis. Res. Commun.* (1998) **245**:1-10).

A poli(ADP-ribosil)ação foi implicada em diversos processos biológicos, incluindo o reparo do DNA, a transcrição do gene, a progressão do ciclo celular, a morte celular, as funções da cromatina e a estabilidade genômica.

A atividade catalítica de PARP-1 e PARP-2 foi mostrada para ser prontamente estimulada por rupturas da fita do DNA (veja *Farmaceutical Research* (2005) **52**:25-33). Em resposta ao dano do DNA, PARP-1 se liga às fendas únicas e duplas do DNA.

Sob circunstâncias fisiológicas normais há uma atividade mínima de PARP, entretanto, sobre o dano do DNA ocorre uma ativação imediata da atividade de PARP de até 500 vezes. Ambos PARP-1 e PARP-2 detectam interrupções da fita do DNA, atuando como sensores da fenda, fornecendo sinais rápidos para parar a transcrição e recrutar as enzimas requeridas para o reparo do DNA no local de dano. Desde que a radioterapia e muitas abordagens quimioterapêuticas à terapia do câncer atuam induzindo dano do DNA, os inibidores de PARP são úteis como quimio- e radiosensibilizadores para o tratamento do câncer. Os inibidores de PARP foram relatados como sendo eficazes na sensibilização via rádio das células hipóxicas do tumor (US 5.032.617, US 5.215.738 e US 5.041.653).

A maioria dos efeitos biológicos de PARP relacionam-se a este processo de poli(ADP-ribosil)ação que influencia as propriedades e a função das proteínas-alvo; para os oligômeros PAR que, quando clivados a partir de proteínas poli(ADP-ribosil)adas, conferem efeitos celulares distintos; a associação física de PARP com as proteínas nucleares para formar complexos funcionais; e a redução do nível celular de seu substrato  $\text{NAD}^+$  (*Nature Review* (2005) **4**:421-440).

Além de estar envolvido no reparo do DNA, PARP pode também atuar como um mediador da morte celular. Sua ativação excessiva em condições patológicas tais como isquemia e lesão de perfusão pode resultar em uma depleção substancial do  $\text{NAD}^+$  intercellular, o que pode levar a um prejuízo de diversas vias metabólicas dependentes de  $\text{NAD}^+$  e resultar na morte celular (veja *Pharmacological Research* (2005) **52**:44-59).

Em consequência da ativação de PARP, os níveis de  $\text{NAD}^+$  declinam significativamente. A ativação extensiva de PARP conduz à depleção severa de  $\text{NAD}^+$  nas células que sofrem de dano maciço do DNA. A meia-vida curta da poli(ADP-ribose) resulta em uma taxa de retorno rápida, uma vez que poli(ADP-ribose) é formado, ele é rapidamente degradado pela poli(ADP-ribose)glicohidrolase (PARG) constitutivamente ativo. PARP e

PARP formam um ciclo que converte uma grande quantidade de NAD<sup>+</sup> em ADP-ribose, causando uma queda de NAD<sup>+</sup> e ATP para menos de 20% do nível normal. Tal cenário é especial prejudicial durante a isquemia quando a privação de oxigênio já comprometeu drasticamente a saída da energia celular. A produção subsequente de radical livre durante a reperfusão é suposta como sendo uma causa principal de dano do tecido. Parte da queda do ATP, que é típica em muitos órgãos durante isquemia e reperfusão, poderia ser ligada à depleção de NAD<sup>+</sup> devido ao retorno de poli(ADP-ribose). Portanto, da inibição de PARP é esperada a preservação do nível de energia celular potencializando dessa forma a sobrevivência de tecidos isquêmicos após o insulto. Compostos que são inibidores de PARP são conseqüentemente úteis para o tratamento de condições que resultam da morte celular mediada por PARP, incluindo condições neurológicas tais como derrame, traumatismo e doença de Parkinson.

Os inibidores de PARP têm sido demonstrados como sendo úteis para matar especificamente os tumores BRCA-1 e BRCA-2 deficientes (*Nature* (2005) **434**:913-916 e 917-921; e *Câncer Biologi & Terapi* (2005) **4**:934-936).

Os inibidores de PARP têm sido demonstrados como sendo seletivos para matar células com defeitos no ATM, no DNA\_PK ou no KU80 (*Nucleic Acid Research* (2006) **34**:1685-1691).

Os inibidores de PARP têm sido mostrados para realçar a eficácia de fármacos anticancerosas (*Farmacological Research* (2005) **52**:25-33), incluindo compostos de platina tais como cisplatina e carboplatina (*Cancer Chemoter Farmacol* (1993) **33**:157-162 e *Mol Cancer Ter* (2003) **2**:371-382). Os inibidores de PARP têm sido mostrados para aumentar a atividade antitumoral de inibidores de topoisomerase I tais como Irinotecan e Topotecan (*Mol Cancer Ter* (2003) **2**:371-382; e *Clin Cancer Res* (2000) **6**:2860-2867) e este tem sido demonstrado em modelos *in vivo* (*J Natl Cancer Inst* (2004) **96**:56-67).

Os inibidores de PARP têm sido mostrados para restaurar

a susceptibilidade aos efeitos citotóxicos e antiproliferativos do temozolomida (TMZ) (veja *Curr Med Chem* (2002) **9**:1285-1301 e *Med Chem Rev Online* (2004) **1**:144-150). Isto foi demonstrado em um número de modelos *in vitro* (*Br J Cancer* (1995) **72**:849-856; *Br J Cancer* (1996) **74**:1030-1036; *Mol Farmacol* (1997) **52**:249-258; *Leukemia* (1999) **13**:901-909; *Glia* (2002) **40**:44-54; e *Clin Cancer Res* (2000) **6**:2860-2867 e (2004) **10**:881-889) e modelos *in vivo* (*Blood* (2002) **99**:2241-2244; *Clin Cancer Res* (2003) **9**:5370-5379 e *J Natl Cancer Inst* (2004) **96**:56-67). Os inibidores de PARP também têm sido mostrados prevenir a aparência de necrose induzida por agentes de metilação N3-adenina seletivos tais como MeOSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)-lexitropsina (Me-Lex) (*Pharmacological Research* (2005) **52**:25-33).

Os inibidores de PARP têm sido mostrados para atuar como sensibilizadores de radiação. Inibidores de PARP têm sido descritos como sendo eficazes em células tumorais (hipóxicas) radiosensibilizadas e eficazes na prevenção de células tumorais de se recuperarem de danos ao DNA potencialmente letais (*Br J Cancer* (1984) **49** (Suppl. VI):34-42; e *Int. J. Radiat. Biol.* (1999) **75**:91-100) e sub-letais (*Clin. Oncol.* (2004) **16**(1):29-39) após terapia de radiação, presumivelmente por sua habilidade de prevenir a rejunção da quebra da fita do DNA e por afetar diversas vias de sinalização de dano ao DNA.

Os inibidores de PARP também têm sido mostrados como sendo úteis para o tratamento de doenças miocárdicas agudas e crônicas (veja *Pharmacological Research* (2005) **52**:34-43). Por exemplo, demonstrou-se que injeções únicas de inibidores de PARP reduziram o tamanho do infarto causado pela isquemia e pela reperfusão do coração ou do músculo esquelético nos coelhos. Nestes estudos, uma única injeção de 3-amino-benzamida (10 mg/kg), ou um minuto antes da oclusão ou um minuto antes da reperfusão, causou reduções similares no tamanho do infarto no coração (32-42%) enquanto 1,5-dihidroxiisoquinolina (1 mg/kg), um outro inibidor de PARP,

reduziu o tamanho do infarto por um grau comparável (38-48%). Estes resultados tornam razoável a suposição de que os inibidores de PARP poderiam salvar o coração previamente isquêmico ou lesão de reperfusão do tecido do músculo esquelético (*PNAS* (1997) **94**:679-683). Resultados similares também foram relatados em porcos (*Eur. J. Farmacol.* (1998) **359**:143-150 e *Ann. Torac. Surg.* (2002) **73**:575-581) e em cães (*Shock.* (2004) **21**:426-32).

Os inibidores de PARP têm sido demonstrados como sendo úteis para o tratamento de determinadas doenças vasculares, choque séptico, lesão isquêmica e neurotoxicidade (*Biochim. Biofis. Acta* (1989) **1014**:1-7; *J Clin. Invest.* (1997) **100**:723-735). Dano ao DNA por oxigênio radical que leva à quebras de fita do DNA, que são reconhecidas subsequente por PARP, é um fator de contribuição principal a tais estados de doença como mostrados pelos estudos de inibidor de PARP (*J Neurosci. Res.* (1994) **39**:38-46 e *PNAS* (1996) **93**:4688-4692). PARP também tem sido demonstrado como desempenhando um papel na patogênese do choque hemorrágico (*PNAS* (2000) **97**:10203-10208).

Os inibidores de PARP têm sido demonstrados como sendo úteis para o tratamento de doenças da inflamação (veja *Pharmacological Research* (2005) **52**:72-82 e 83-92).

Também foi demonstrado que a infecção retroviral eficiente em células mamíferas está bloqueada pela inibição da atividade de PARP. Tal inibição de infecções retrovirais de vetor recombinante tem-se mostrado ocorrer em vários tipos diferentes de célula (*J. Virologi* (1996) **70**(6): 3992-4000). Os inibidores de PARP foram então desenvolvidos para o uso em terapias anti-virais e no tratamento do câncer (WO 91/18591).

Experimentos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os inibidores de PARP podem ser usados para o tratamento ou a prevenção de doenças auto-imunes tais como diabetes Tipo I e complicações diabéticas (*Pharmacological Research* (2005) **52**:60-71).

A inibição de PARP tem sido especulada como atrasando o

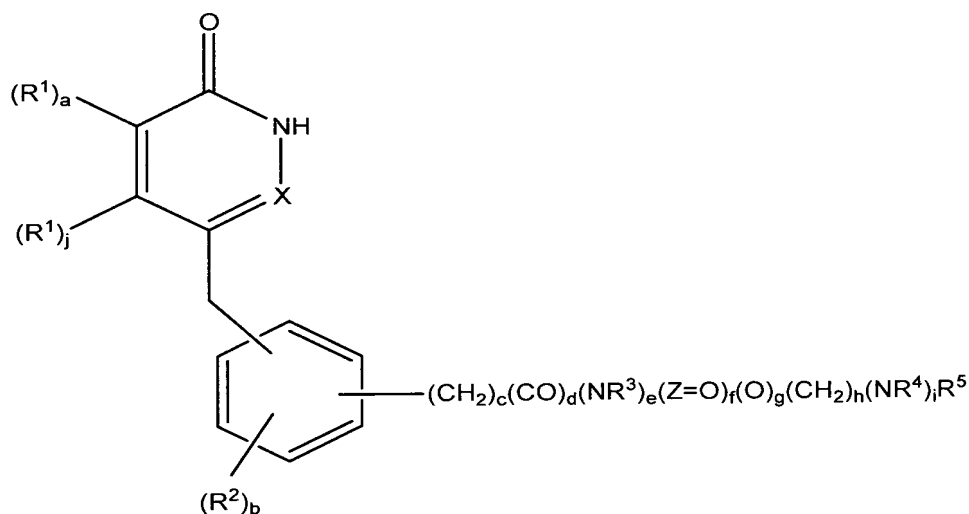
início de características do envelhecimento nos fibroblastos humanos (*Biochem. Biofis. Res. Comm.* (1994) **201(2)**: 665-672 e *Farmacological Research* (2005) **52**:93-99). Isto pode ser relacionado ao papel que PARP desempenha controlando a função do telômero (*Nature Gen.*, (1999) **23(1)**: 76-80).

A maioria vasta de inibidores de PARP até agora interage com o domínio de ligação de nicotinamida da enzima e comportam-se como inibidores competitivos no que diz respeito ao NAD<sup>+</sup> (*Expert Opin. Ter. Patents* (2004) **14**:1531-1551). Os análogos estruturais da nicotinamida, tais como benzamida e derivados estavam entre os primeiros compostos a serem investigados como inibidores de PARP. Entretanto, estas moléculas têm uma atividade inibitória fraca e possuem outros efeitos não relacionados à inibição de PARP. Assim, há uma necessidade de fornecer inibidores potentes da enzima PARP.

US 2005/0234236 descreve um processo para a síntese de piridazinonas, WO2004/085406 descreve benzil-piridazinonas como inibidores da transcriptase reversa e EP0810218 descreve benzil-piridazinonas como inibidores da COX I e COX II.

Agora se descobriu surpreendentemente que os derivados de piridinona e piridazinona da presente invenção exibem altos níveis de inibição da atividade de PARP.

Os compostos desta invenção são úteis na inibição de poli(ADP-ribose)polimerase (PARP). Eles são particularmente úteis como inibidores de PARP-1 e/ou PARP-2. A presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula I:



(I)

onde:

a é 0 ou 1;

b é 0, 1, 2 ou 3;

5 c é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

d é 0 ou 1;

e é 0 ou 1;

f é 0 ou 1;

g é 0 ou 1;

10 h é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

i é 0 ou 1;

j é 0 ou 1;

X é N ou CH;

I é  $C_{6-10}$ aril, um heterociclo insaturado de 5 membros que  
 15 contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente  
 selecionados de O, N e S, mas não mais do que um dos quais é  
 O ou S, ou um heterociclo insaturado de 6 membros que contém  
 1, 2, 3 ou 4 átomos do nitrogênio;

Z é C ou SO;

20 cada  $R^1$  é independentemente  $C_{1-6}$ alquil, halo $C_{1-6}$ alquil,  
 halogênio ou ciano;

cada  $R^2$  é independente hidroxí, halogênio, ciano, nitro,  
 $C_{1-6}$ alquil, halo $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcoxi, halo $C_{1-6}$ alcoxi ou  $NR^aR^b$ ;

$R^3$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$ alquil;

25  $R^4$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$ alquil;

$R^5$  é hidrogênio, hidroxí, ciano, oxo, halogênio,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-10}$ alquenil, halo $C_{1-6}$ alquil, hidroxí $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alquilcarbonil,  $C_{1-6}$ alcoxi, halo $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcoxycarbonil, carboxi, nitro ou um anel que seja:  $C_{1-6}$ aril;  $C_{1-6}$ arilcarbonil;   
 5  $C_{3-10}$ cicloalquil; um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N; um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou um átomo de O; um anel heteroaromático de 5 membros que contém 1, 2, 3 ou 4   
 10 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S, não mais do que um heteroátomo o qual é O ou S; um anel heteroaromático de 6 membros que contém 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio; ou um anel heterocíclico insaturado, parcialmente saturado ou saturado de 7-15 membros que contém 1, 2, 3 ou 4   
 15 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por uns ou mais grupos selecionados independentemente de A-  
 $(CR^9R^{10})_qR^6$ ;

cada A é independente uma ligação direta, O, C=O,   
 20  $(C=O)NR^7$ ,  $NR^7(C=O)$ ,  $(C=O)O$ ,  $O(C=O)$ ,  $(C=S)NR^7$ ,  $NR^7$  ou  $S(O)_r$ ;

cada q é independente 0, 1, 2, 3, ou 4;

r é 0, 1 ou 2;

cada  $R^6$  é independente hidroxí, oxo, ciano, halogênio, nitro,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-10}$ alquenil, halo $C_{1-6}$ alquil,  $NR^aR^b$  ou um   
 25 anel que seja:  $C_{3-10}$ cicloalquil;  $C_{6-10}$ aril;  $C_{6-10}$ ariloxi; um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N; um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturados de 5, 6 ou 7 membros que contém um, dois ou três átomos selecionados independentemente de N, O e S; um anel   
 30 heteroaromático de 5 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S, não mais do que um heteroátomo o qual é O ou S; um anel heteroaromático de 6 membros que contém 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio; ou um anel heterocíclico insaturado ou   
 35 parcialmente saturado de 7-10 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S;

qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por uns ou mais grupos selecionados independentemente de R<sup>8</sup>

R<sup>7</sup> é hidrogênio ou R<sup>6</sup>;

5 cada R<sup>8</sup> é independentemente hidroxí, oxo, ciano, halogênio, nitro, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-10</sub>alquêní, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, -O(C=O)C<sub>1-6</sub>alquil, -(C=O)OC<sub>1-6</sub>alquil, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> ou um anel que seja: C<sub>3-10</sub>cicloalquil, C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>6-10</sub>arilC<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>6-10</sub>arilcarbonil, C<sub>6-10</sub>ariloxicarbonil, C<sub>6-10</sub>arilC<sub>1-6</sub>alcóxicarbonil, um anel heteroaromático de 5 membros  
10 que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S, não mais do que um heteroátomo o qual é O ou S ou um anel heteroaromático de 6 membros que contém 1, 2 ou 3 átomos do nitrogênio; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupos  
15 selecionados independentemente de halogênio, C<sub>1-6</sub>alquil ou haloC<sub>1-6</sub>alquil;

cada um de R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> é independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1-6</sub>alquil ou haloC<sub>1-6</sub>alquil;

cada um de R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> é independentemente hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>3-10</sub>cicloalquil, C<sub>3-10</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>6-10</sub>aril  
20 ou C<sub>6-10</sub>arilC<sub>1-6</sub>alquil;

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou tautômero do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de condições que podem ser melhoradas pela  
25 inibição da poli(ADP-ribose)polimerase (PARP).

A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou a prevenção das condições que podem ser melhoradas pela inibição da poli(ADP-ribose)polimerase (PARP), que o método compreende a administração a um paciente  
30 em necessidade disso de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição que compreende um composto da fórmula I.

Em uma modalidade, as condições que podem ser melhoradas pela inibição da poli(ADP-ribose)polimerase (PARP) incluem  
35 doenças inflamatórias; lesões de reperfusão; condições isquêmicas; derrame; deficiência renal crônica e aguda;

doenças vasculares diferentes das doenças cardiovasculares; doenças cardiovasculares; diabetes mellitus; câncer, câncer particularmente o qual é deficiente na atividade de reparo de DNA DSB dependente de Recombinação Homóloga (RH), por exemplo, tumores deficientes de BRCA-1 ou BRCA-2; doenças neurodegenerativas; infecções retrovirais; dano à retina; envelhecimento da pele; dano da pele induzido por UV; e envelhecimento prematuro.

Em uma modalidade, as condições que podem ser melhoradas pela inibição da poli(ADP-ribose)polimerase (PARP) são selecionadas de; lesões de reperfusão; condições isquêmicas; curso; deficiência renal crônica e aguda; doenças vasculares diferentes das doenças cardiovasculares; doenças cardiovasculares; diabetes mellitus; câncer, câncer particularmente o qual é deficiente na atividade de reparo de DNA DSB dependente de Recombinação Homóloga (RH), por exemplo, tumores deficientes de BRCA-1 ou BRCA-2; doenças neurodegenerativas; infecções retrovirais; dano à retina; envelhecimento da pele; dano da pele induzido por UV; e envelhecimento prematuro.

Em uma modalidade, de cada uma das modalidades acima:

cada  $R^2$  é independentemente hidroxil, halogênio, ciano, nitro,  $C_{1-6}$ alquil, halo $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcoxi ou halo $C_{1-6}$ alcoxi;

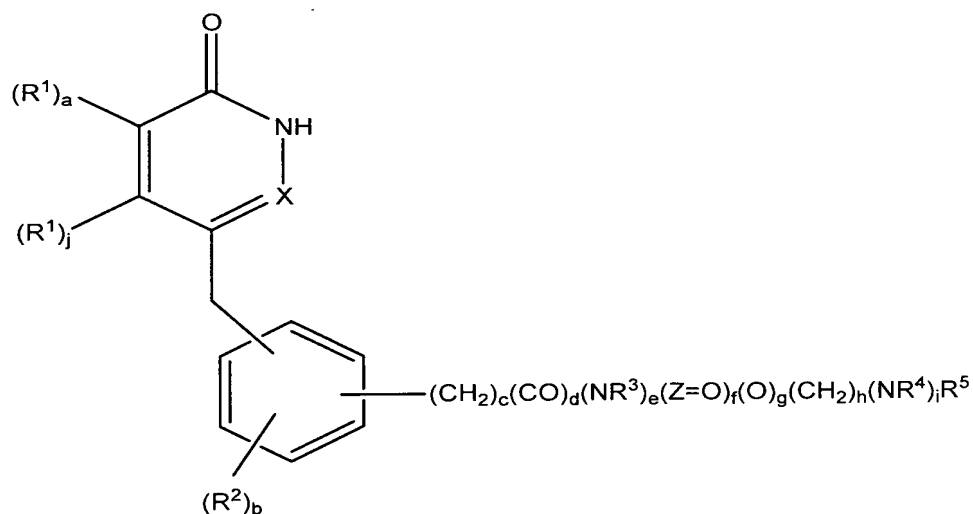
$R^5$  é hidrogênio, hidroxil, ciano, oxo, halogênio,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-10}$ alquenil, halo $C_{1-6}$ alquil, hidroxil $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alquilcarbonil,  $C_{1-6}$ alcoxi, halo $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcoxycarbonil, carboxil, nitro ou um anel que seja:  $C_{6-10}$ aril;  $C_{6-10}$ arilcarbonil;  $C_{3-10}$ cicloalquil; um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N; um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5, 6 ou 7 membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou um átomo de O; um anel heteroaromático de 5 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S, não mais do que um heteroátomo o qual é O ou S; um anel heteroaromático de 6 membros que contém 1, 2 ou 3 átomos do nitrogênio; ou um anel heterocíclico insaturado ou

parcialmente saturado de 7-10 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de A-  
 5 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sup>6</sup>;

cada R<sup>6</sup> é independentemente hidroxil, oxo, ciano, halogênio, nitro, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-10</sub>alquenil, ou um anel que seja: C<sub>6-10</sub>aril; um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N; um anel heterocíclico saturado ou  
 10 parcialmente saturado de 5, 6 ou membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou um átomo de O; um anel heteroaromático de 5 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S, não mais do que um heteroátomo o qual é O ou S; um anel  
 15 heteroaromático de 6 membros que contém 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio; ou um anel heterocíclico insaturado ou parcialmente saturado de 7-10 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por  
 20 um ou mais grupos selecionados independentemente de R<sup>8</sup>;

cada R<sup>8</sup> é independente hidroxil, oxo, ciano, halogênio, nitro, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-10</sub>alquenil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, -O(C=O)C<sub>1-6</sub>alquil, -(C=O)OC<sub>1-6</sub>alquil, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>6-10</sub>aril, um anel  
 25 heteroaromático de 5 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S, não mais do que um heteroátomo o qual é O ou S ou um anel heteroaromático de 6 membros que contém 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio.

30 A presente invenção também fornece compostos novos de fórmula I:



(I)

onde:

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, X, I, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definidos acima;

5       contanto que:

(a) quando  $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_i$  representa um ligante de O, R<sup>2</sup> é o flúor, X é N e I é o fenil então R<sup>5</sup> não é um anel opcionalmente substituído selecionado de C<sub>6-10</sub>aril, um anel heteroaromático de 5 membros, um anel heteroaromático de 6 membros ou um anel heterocíclico insaturado ou parcialmente saturado de 7-15 membros;

(b) quando X é N e I é fenil, naftil ou um anel heterocíclico insaturado ou parcialmente saturado de 9 ou 10 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, então R<sup>5</sup> não é C<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, hidroxilC<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil ou um C<sub>3-10</sub>cicloalquil, um fenil, um naftil, um piridinil, uma N-óxido piridina, um indol, um N-óxido indol, uma quinolina, uma N-óxido quinolina, um pirimidinil, um pirazinil ou um pirrolil opcionalmente substituído; e

(c) .quando  $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_i$  representa um ligante de CO, X é N e I é o fenil então R<sup>5</sup> não é um fenil, um piridinil, um tienil ou um furil opcionalmente substituído;

25       ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do

mesmo.

Em uma modalidade:

(a) quando  $(\text{CH}_2)_c(\text{CO})_d(\text{NR}^3)_e(\text{Z}=\text{O})_f(\text{O})_g(\text{CH}_2)_h(\text{NR}^4)_i$  representa um ligante de O,  $\text{R}^2$  é o flúor, X é N e I é o fenil então  $\text{R}^5$  não é um anel opcionalmente substituído selecionado de  $\text{C}_{6-10}$ aril, um anel heteroaromático de 5 membros, um anel heteroaromático de 6 membros ou um anel heterocíclico insaturado ou parcialmente saturado de 7-10 membros;

(b) quando X é N e I é fenil, naftil ou um anel heterocíclico insaturado ou parcialmente saturado de 9 ou 10 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, então  $\text{R}^5$  não é  $\text{C}_{1-6}$ alquil, halo $\text{C}_{1-6}$ alquil, hidroxio $\text{C}_{1-6}$ alquil, ou um  $\text{C}_{3-10}$ cicloalquil, um fenil, um naftil, um piridinil, uma N-óxido piridina, um indol, um N-óxido indol, uma quinolina, uma N-óxido quinolina, um pirimidinil, um pirazinil ou um pirrolil opcionalmente substituído; e

(c) quando  $(\text{CH}_2)_c(\text{CO})_d(\text{NR}^3)_e(\text{Z}=\text{O})_f(\text{O})_g(\text{CH}_2)_h(\text{NR}^4)_i$  representa um ligante do CO, X é N e I é o fenil então  $\text{R}^5$  não é um fenil, um piridinil, um tienil ou um furil opcionalmente substituído.

Em uma modalidade a soma de a e j é 1 ou 2.

Em uma modalidade b é 0 ou 1. Em uma outra modalidade b é 1.

Em uma modalidade c é 0.

Em uma modalidade d é 1.

Em uma modalidade e é 0.

Em uma modalidade f é 0

Em uma modalidade g é 0.

Em uma modalidade h é 0.

Em uma modalidade i é 0.

Em uma modalidade j é 0. Em uma outra modalidade j é 1.

Em uma modalidade X é N. Em uma outra modalidade X é CH.

Em uma modalidade I é fenil, piridinil, pirimidinil, furanil ou tienil.

Em uma outra modalidade I é  $\text{C}_{6-10}$ aril.

Um grupo particular de I é fenil.

Em uma modalidade  $R^1$  é flúor $C_{1-3}$ alquil, halogênio ou  $C_{1-6}$ alquil. Em uma outra modalidade  $R^1$  é  $C_{1-6}$ alquil.

Um grupo  $R^1$  particular é etil. Grupos  $R^1$  adicionais particulares são metil e isopropil.

5 Em uma modalidade  $R^2$  é halogênio,  $C_{1-6}$ alcoxi, amino,  $C_{1-6}$ alquilamino ou di( $C_{1-6}$ alquil)amino.

Em uma outra modalidade  $R^2$  é flúor $C_{1-3}$ alquil ou halogênio.

10 Em uma outra modalidade  $R^2$  é halogênio, por exemplo, flúor ou cloro.

Um grupo  $R^2$  particular é flúor. Grupos  $R^2$  adicionais são dimetilamino, isopropoxi e metoxi.

Em uma modalidade  $R^5$  é hidrogênio, hidroxil, ciano, halogênio,  $C_{2-10}$ alquênil,  $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcoxycarbonil, carboxil, nitro ou um anel que seja: um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N; ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5, 6 ou 7 membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou um átomo de O; qualquer um destes anéis sendo  
15  
20 opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de  $A-(CH_2)_qR^6$ .

Em uma outra modalidade  $R^5$  é um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6  
25 membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou um átomo de O ou um anel heterocíclico insaturados, parcialmente saturado ou saturado de 7-15 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por  
30 um ou mais grupos selecionados independentemente de  $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ .

Em uma outra modalidade  $R^5$  é um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6  
35 membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou um átomo de O ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente

saturado de 7-15 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de  $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ .

5        Em uma outra modalidade,  $R^5$  é um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou um átomo de O; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente  
10        substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de  $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ .

      Em uma modalidade  $R^5$  é diazepanil, piperidinil, piperazinil, pirrolidinil, spirobenzofuranpiperidinil, tetrahydroimidazopirazinil, tetrahydrotriazolopirazinil,  
15        diazaspitodecanil, tetrahidropirazolopiridinil, diazaspirononil, imidazolidinil, azetidil ou tetrahydrotriazolopiridinil; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de  $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ .

20        Em uma modalidade, quando  $R^5$  é um anel, ele é opcionalmente substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente de  $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ . Em uma modalidade, quando  $R^5$  é um anel, ele é não substituído ou monosubstituído.

25        Em uma modalidade, quando  $R^6$  é um anel, ele é opcionalmente substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente de  $R^8$ . Em uma outra modalidade, quando  $R^6$  é um anel, ele é não substituído, monosubstituído ou disubstituído.

30        Em uma modalidade, quando  $R^8$  é um anel, ele é opcionalmente substituído por um, dois ou três grupos independentemente selecionados. Em uma outra modalidade, quando  $R^8$  é um anel, ele é não substituído, monosubstituído ou disubstituído.

35        Em uma modalidade  $R^7$  é hidrogênio.

      Em uma modalidade A é uma ligação direta, O, CO ou NH.

Em uma outra modalidade A é uma ligação direta, CO ou NH. Em uma outra modalidade A é uma ligação direta ou um carbonil. Um grupo A particular é CO.

Em uma modalidade q é 0, 1 ou 2. Em uma outra modalidade q é 0.

Em uma modalidade R<sup>6</sup> é oxo, C<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, (diC<sub>1-6</sub>alquil)amino ou um anel que seja pirimidinil, piridinil, pirazolil, fenil, pirazinil, tetrahydroisoquinolinil, ciclopentil, tetrahydrofuranil, pirrolidinil, piperidinil, quinazolinil, fenoxi, furil, benzodioxolil, tienil, ciclopropil ou azetidil; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de R<sup>8</sup>.

Em uma outra modalidade R<sup>6</sup> é C<sub>1-6</sub>alquil.

Em uma modalidade R<sup>8</sup> é ciano, halogênio, C<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, C<sub>1-6</sub>alquilamino, di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, (C<sub>3-10</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquil)amino, C<sub>6-10</sub>arilamino, (C<sub>6-10</sub>arilC<sub>1-6</sub>alquil)amino ou um anel que seja C<sub>6-10</sub>aril, C<sub>6-10</sub>arilC<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>6-10</sub>arilcarbonil, C<sub>6-10</sub>ariloxycarbonil ou C<sub>6-10</sub>arilC<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por um ou vários grupos selecionados independentemente de halogênio e C<sub>1-6</sub>alquil.

Grupos R<sup>8</sup> particulares incluem metoxi, cloro, metil, trifluormetil, flúor, ciano, metilamino, propil, dimetilamino, benzil, benzoxycarbonil, fenilamino, amino, benzilamino, (ciclopropilmetil)amino, isobutilamino, fluorbenzil, metilbenzil, naftilmetil e etil.

Em uma modalidade cada um de R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> é independentemente hidrogênio, metil, flúor ou trifluormetil.

Em uma outra modalidade cada um de R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> é hidrogênio.

Um grupo R<sup>6</sup> particular é metil. Grupos R<sup>6</sup> adicionais incluem o pirimidinil, o piridinil, o metoxipiridinil, o dimetilamino, pirazolil, cloropiridinil, fenil, dimetilpirazinil, metoxifenil, tetrahydroisoquinolinil, ciclopentil, trifluormetil, metilamino, difluormetil, isopropil, tetrahydrofuranil, pirrolidinil, piperidinil,

quinazolinil, metilfenil, (trifluormetil)fenil, fluorfenoxi,  
 cianopiridinil, difluorfenil, furil, metilpirrolidinil,  
 benzodioxolil, tienil, ciclopropil, oxo, difluorazetidil,  
 (metilamino)ciclopentil, propilpirrolidinil,  
 5 metilpiperidinil, (dimetilamino)ciclopropil,  
 benzilpirrolidinil, (metilamino)ciclopropil, metilazetidil,  
 (benzoxicarbonil)metilpiperidinil, (fenilamino)ciclopentil,  
 aminociclopentil, (benzilamino)ciclopentil,  
 [(ciclopropilmetil)amino]ciclopentil,  
 10 (isobutilamino)ciclopentil, (fluorbenzil)pirrolidinil,  
 (metilbenzil)pirrolidinil, (naftilmetil)pirrolidinil e  
 etilpirrolidinil.

Assim, os grupos  $R^5$  particulares são diazepanil e  
 acetildiazepanil. Grupos  $R^5$  adicionais são  
 15 pirimidinildiazepanil, piridinipiperidinil,  
 [(piridinilmetil)oxi]piperidinil,  
 (metoxipiridinil)piperazinil, piridinilpirrolidinil,  
 [(dimetilamino)metil]piperidinil, spirobenzofuranpiperidinil,  
 (pirazoliletil)piperidinil, (cloropiridinil)piperazinil,  
 20 benziltetrahidroimidazopirazinil,  
 (dimetilpirazinil)piperazinil,  
 feniltetrahidroimidazopirazinil, (metoxibenzil)piperazinil,  
 tetrahidroisoquinolinilpiperidinil, piperazinil,  
 fenilpiperazinil, benzilpiperazinil,  
 25 (piridinilmetil)piperazinil, (ciclopentilcarbonil)diazepanil,  
 (trifluormetil)tetrahidrotriazolopirazinil,  
 propionilpiperazinil,  
 [(metil) (metilamino)propanoil]piperazinil,  
 (difluoracetil)piperazinil, (trifluorpropanoil)piperazinil,  
 30 isobutirilpiperazinil, (piridinilcarbonil)piperazinil,  
 (tetrahidrofuranilcarbonil)piperazinil,  
 [(metil) (dimetilamino)propanoil]piperazinil,  
 (pentafluorpropanoil)piperazinil,  
 (pirrolidinilcarbonil)piperazinil,  
 35 (trifluoracetil)piperazinil, piperidinilpiperidinil,  
 pirrolidinilpiperidinil, quinazolinilpiperazinil,

pirimidinilpiperazinil, diazaspirodecanil,  
 (metilfenil)tetrahidrotriazolopirazinil,  
 [(trifluormetil)fenil]tetrahidrotriazolopirazinil,  
 [(fluorfenoksi)metil]tetrahidrotriazolopirazinil,  
 5 (cianopiridinil)piperazinil, (metil)diazaspirodecanil,  
 (difluorfenil)tetrahidrotriazolopirazinil,  
 [(dimetilamino)metil]tetrahidrotriazolopirazinil,  
 furiltetrahidrotriazolopirazinil,  
 (pentafluoretil)tetrahidrotriazolopirazinil,  
 10 {[(trifluormetil)fenil]amino}tetrahidrotriazolopirazinil,  
 (metilprolil)piperazinil, feniltetrahidrotriazolopirazinil,  
 benzodioxoliltetrahidrotriazolopirazinil,  
 tieniltetrahidrotriazolopirazinil,  
 clopropiltetrahidropirazolopiridinil,  
 15 (trifluormetil)tetrahidropirazolopiridinil,  
 piridiniltetrahidrotriazolopirazinil, diazaspirodecanil,  
 metildioximidazolidinil, (pirrolidinilmetil)azetidil,  
 (difluorazetidil)piperidinil,  
 (trifluoretil)tetrahidrotriazolopiridinil,  
 20 {[(metilamino)ciclopentil]carbonil}piperazinil,  
 metildiazaspirodecanil,  
 [(propilpirrolidinil)carbonil]piperazinil,  
 (piperidinilcarbonil)piperazinil,  
 [(metilpiperidinil)carbonil]piperazinil,  
 25 {[(dimetilamino)ciclopropil]carbonil}piperidinil,  
 [(dimetilamino)propanoil]piperidinil,  
 [(benzilpirrolidinil)carbonil]piperazinil,  
 (pirrolidinilcarbonil)piperazinil,  
 {[(metilamino)ciclopropil]carbonil}piperazinil,  
 30 [(metilazetidil)carbonil]piperazinil,  
 [(metilpirrolidinil)carbonil]piperidinil,  
 [(dimetilamino)trifluorpropanonil]piperazinil,  
 [(metilpiperidinil)carbonil]piperidinil,  
 {[(benzoxicarbonil)metilpiperidinil]carbonil}piperidinil,  
 35 [(dimetilamino)metiletil]tetrahidrotriazolopirazinil,  
 (trifluoretil)tetrahidrotriazolopiridinil,

[(pirrolidinil)acetil]piperidinil, etildiazaspirodecanil,  
 (ciclopropilmetil)diazaspirodecanil,  
 [(anilinciclopentil)carbonil]piperazinil,  
 [(aminociclopentil)carbonil]piperazinil,  
 5 {[(benzilamino)ciclopentil]carbonil}piperazinil,  
 {[[(ciclopropilmetil)amino]ciclopentil}carbonil}piperazinil,  
 {[[(isobutilamino)ciclopentil]carbonil}piperazinil,  
 [(fluorbenzil)prolil]piperazinil,  
 [(metilbenzil)prolil]piperazinil,  
 10 [(naftilmetil)prolil]piperazinil e (etilprolil)piperazinil.

Grupos R<sup>5</sup> específicos são 1,4-diazepan-1-il e 4-acetil-  
 1,4-diazepan-1-il. Grupos R<sup>5</sup> adicionais específicos são 4-  
 (pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il, 4-(piridin-4-  
 il)piperidin-1-il, 4-[(piridin-2-ilmetil)oxil]piperidin-1-il,  
 15 3-[(piridin-2-ilmetil)oxil]piperidin-1-il, 4-(5-metoxipiridin-  
 2-il)piperazin-1-il, 4-(4-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il,  
 3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il, 3-  
 [(dimetilamino)metil]piperidin-1-il, 1'H-spiro[1-benzofuran-  
 3,4'-piperidin]-1'-il, 4-(1H-pirazol-1-iletal) piperidin-1-il,  
 20 4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il, 4-(6-metoxipiridin-2-  
 il)piperazin-1-il, 3-benzil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-  
 a]pirazin-7-il, 4-(3,6-dimetilpirazin-2-il)piperazin-1-il, 3-  
 fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-7-il, 4-(3-  
 metoxibenzil)piperazin-1-il, 4-(1,2,3,4-  
 25 tetrahidroisoquinolin-2-il)piperidin-1-il, piperazin-1-il, 2-  
 fenilpiperazin-1-il, 2-benzilpiperazin-1-il, 3-(piridin-3-  
 ilmetil)piperazin-1-il, 4-(ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-  
 1-il, 3-(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-  
 a]pirazin-7(8H)-il, 4-propionilpiperazin-1-il, 4[2-metil-2-  
 30 (metilamino)propanoil]piperazin-1-il, 4-  
 (difluoracetil)piperazin-1-il, 4-(3,3,3-  
 trifluorpropanoil)piperazin-1-il, 4-isobutirilpiperazin-1-il,  
 4-(piridin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il, 4-(tetrahidrofuran-2-  
 ilcarbonil)piperazin-1-il, 4-[2-metil-2-  
 35 (dimetilamino)propanoil]piperazin-1-il, 4-(2,2,3,3,3-  
 pentafluorpropanoil)piperazin-1-il, 4-(pirrolidin-1-

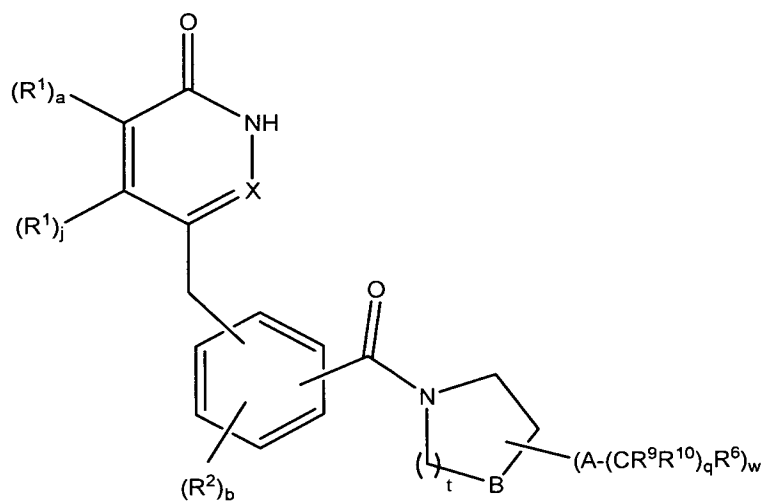
ilcarbonil)piperazin-1-il, 4-(trifluoracetil)piperazin-1-il,  
 4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il, 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il,  
 4-(quinazolin-4-il)piperazin-1-il, 4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il, 8-aza-1-  
 5 azoniaspiro[4.5]decan-8-il, 3(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il, 3-[(4-fluorfenoxi)metil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il,  
 4-(3-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il, 1-metil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decan-8-il, 3-(3,5-difluorfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pirazin-7-il,  
 3-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il, 3-(2-furil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il, 3-(pentafluoretil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il,  
 3-{[4-(trifluormetil)fenil]amino}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il, 4-(2-metilprolil)piperazin-1-il, 3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il, 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il,  
 3-(2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-7-il, 3-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il, 3-(trifluormetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il, 3-(trifluormetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il,  
 3-piridin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il, 7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonan-7-il, 4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il, 3-(pirrolidin-1-ilmetil)azetidil-1-il, 4-(3,3-difluorazetidil-1-il)piperidin-1-il, 1-(2,2,2-trifluoretil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-il, 4-{[1-(metilamino)ciclopentil]carbonil}piperazin-1-il, 1-metil-7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonan-7-il, 8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decan-8-il, 4-[(2-propilpirrolidin-2-il)carbonil]piperazin-1-il, 2-metil-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decan-8-il, 4-(piperidin-3-ilcarbonil)piperazin-1-il, 4-[(1-metipiperidin-3-

il) carbonil]piperazin-1-il, 4-([1-  
 (dimetilamino)ciclopropil]carbonil)piperidin-1-il, 4-[3-  
 (dimetilamino)propanoil]piperidin-1-il, 4-([2-  
 benzilpirrolidin-2-il)carbonil]piperazin-1-il, 4-(pirrolidin-  
 5 3-ilcarbonil)piperazin-1-il, 4-([1-  
 (metilamino)ciclopropil]carbonil)piperazin-1-il, 4-[2-  
 (metilazetidín-2-il)carbonil]piperazin-1-il, 4-([1-  
 metilpirrolidin-3-il)carbonil]piperidin-1-il, 4-[2-  
 (dimetilamino)-3,3,3-trifluorpropanoil]piperazin-1-il, 4-([2-  
 10 metilpiperidin-2-il)carbonil]piperidin-1-il, 4-([1-  
 (benzoxicarbonil)-2-metilpiperidin-2-il]carbonil)piperidin-1-  
 il, 3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro[1,2,4]  
 triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il, 1-(2,2,2-trifluoretil)-  
 1,4,6,7-tetrahidro-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-il, 4-  
 15 [(2S)-pirrolidin-2-ilacetil]piperidin-1-il, 1-etil-8-aza-1-  
 azoniaspiro[4.5]decan-8-il, 1-(ciclopropilmetil)-8-aza-1-  
 azoniaspiro[4.5]decan-8-il, 4-([1-  
 anilino]clopentil)carbonil]piperazin-1-il, 4-([1-  
 aminociclopentil)carbonil]piperazin-1-il, 4-([1-  
 20 (benzilamino)ciclopentil]carbonil)piperazin-1-il, 4-([1-  
 [(ciclopropilmetil)amino]ciclopentil]carbonil)piperazin-1-il,  
 4-([1-(isobutilamino)ciclopentil]carbonil)piperazin-1-il, 4-  
 [2-(4-fluorbenzil)prolil]piperazin-1-il, 4-[2(4-  
 metilbenzil)prolil]piperazin-1-il, 4-[2-  
 25 (naftilmetil)prolil]piperazin-1-il e 4-(2-  
 etilprolil)piperazin-1-il.

Em uma modalidade cada um de R<sup>a</sup> e de R<sup>b</sup> é independentemente hidrogênio, metil, fenil, benzil ou ciclopropilmetil.

30 Em uma outra modalidade cada um de R<sup>a</sup> e de R<sup>b</sup> é independente hidrogênio ou C<sub>1-6</sub>alquil, por exemplo, metil.

A presente invenção também fornece compostos de fórmula II:



(II)

onde:

a, b, j, q, A, X, I,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  e  $R^{10}$  são conforme definidos acima;

5 t é 0, 1, 2 ou 3;

quando t é 0 então B é  $CH_2$ ;

quando t é 1, 2 ou 3 então B é  $CH_2$ , NH ou O;

w é 0, 1, 2 ou 3;

10 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

Para evitar dúvidas,  $A-(CR^9R^{10})_eR^6$  pode ser ligado ao anel contendo B em qualquer posição substituível.

15 As identidades preferidas com referência à fórmula II são conforme definidas previamente para a fórmula I *mutatis mutandis*.

Em uma modalidade cada um de  $R^9$  e de  $R^{10}$  é hidrogênio.

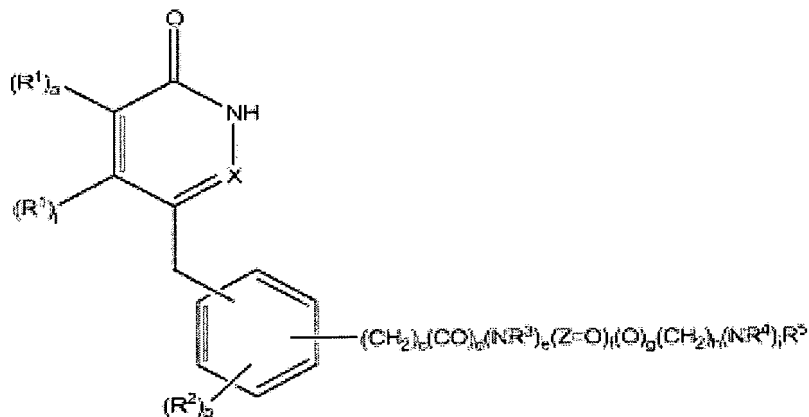
Em uma modalidade t é 3.

Em uma modalidade B é NH.

Em uma modalidade w é 0.

20 A presente invenção também fornece compostos de fórmula

III



(III)

onde:

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, X, I, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são como definidos acima;

5       contanto que:

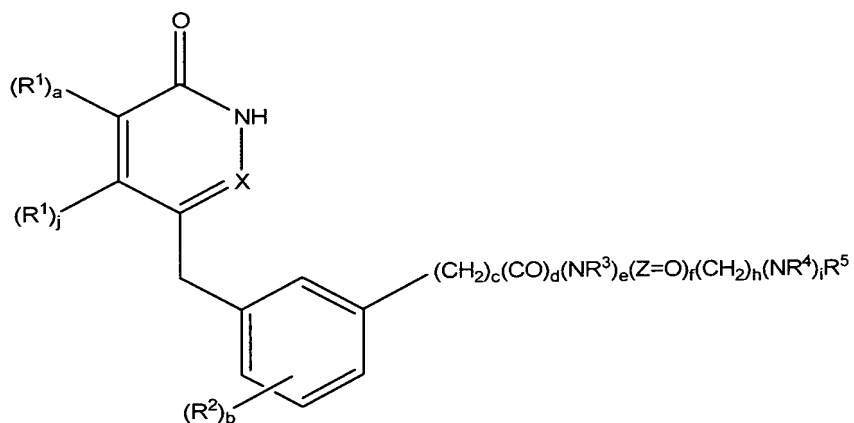
quando  $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_i$  representa um ligante de O, R<sup>2</sup> é flúor e X é N então R<sup>5</sup> não é um anel opcionalmente substituído selecionado de C<sub>6-10</sub>aril, um anel heteroaromático de 5 membros, um anel heteroaromático de 6  
10 membros ou um anel heterocíclico insaturado ou parcialmente saturado de 7-15 membros;

(b) quando X é N então R<sup>5</sup> não é C<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, hidroxilC<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil ou um C<sub>3-10</sub>cicloalquil, um fenil, um naftil,  
15 um piridinil, uma N-óxido piridina, um indol, um N-óxido indol, uma quinolina, uma N-óxido quinolina, um pirimidinil, um pirazinil ou um pirrolil opcionalmente substituído; e

(c) quando  $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_i$  representa um ligante de CO e um X é N então R<sup>5</sup> não é um  
20 fenil, um piridinil, um tienil ou um furil opcionalmente substituído;

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

A presente invenção também fornece composto de fórmula  
25 IV:



(IV)

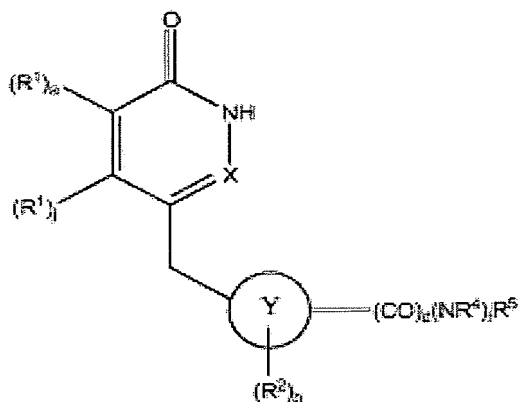
onde:

$a, b, c, d, e, f, h, i, j, X, I, Z, R^1, R^2, R^3$  e  $R^4$  são como definidos acima;

5  $R^5$  é um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou um átomo de O ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 7-15  
10 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de  $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ ;

15 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

A presente invenção também fornece compostos de fórmula V:



(V)

onde:

a, b, d, i, j, X, I, R¹, R², R⁴ e R⁵ são como definidos acima;

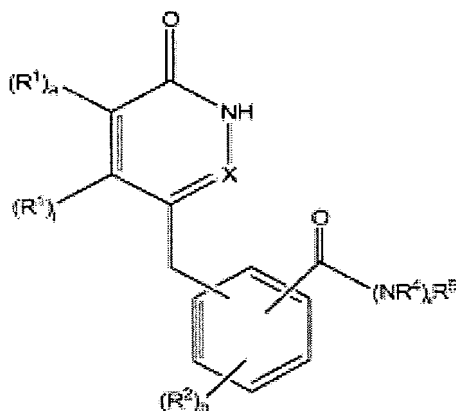
5       contanto que:

(a) quando X é N então R⁵ não é C₁-₆alquil, haloC₁-₆alquil, hidroxyc₁-₆alquil, C₁-₆alcoxi, haloC₁-₆alcoxi, C₁-₆alquilcarbonil ou um C₃-₁₀cicloalquil, um fenil, um naftil, um piridinil, uma N-óxido piridina, um indol, um N-óxido  
10 indol, uma quinolina, uma N-óxido quinolina, um pirimidinil, um pirazinil ou um pirrolil opcionalmente substituído; e

(b) quando d é 1, i é 0 e X é N então R⁵ não é um fenil, um piridinil, um tienil ou um furil opcionalmente substituído;

15       ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

A presente invenção também fornece compostos novos de fórmula VI:



(VI)

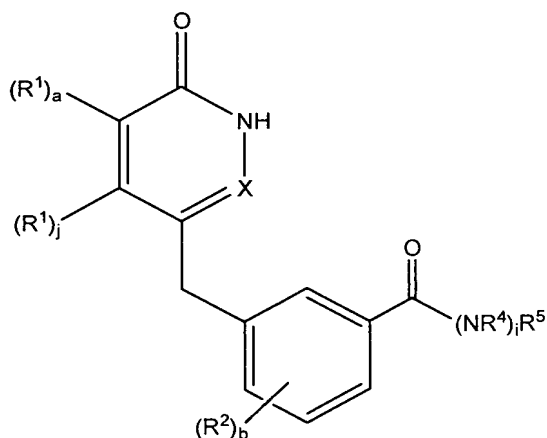
onde:

a, b, c, d, e, f, h, i, j, X, I, Z, R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos acima;

5 R⁵ é um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou um átomos de O ou uma anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado com 7-15  
10 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independente de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados independentemente de A-(CR⁹R¹⁰)qR⁶;

15 ou um sal farmacêuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

A presente invenção também fornece compostos de fórmula VII:



(VII)

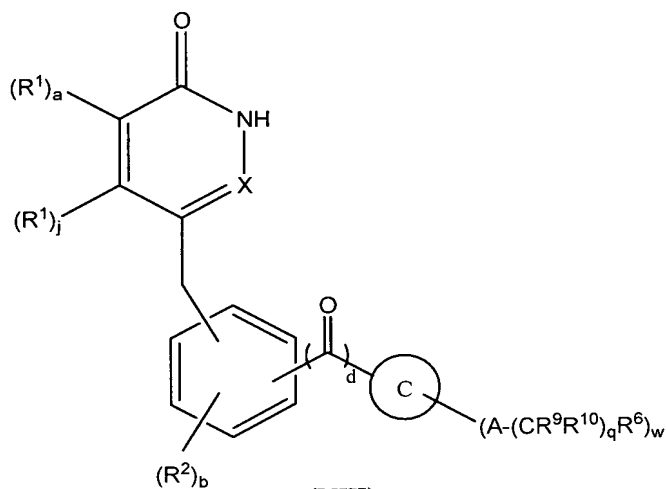
onde:

a, b, j, i, X, R¹, R², e R⁴ são como definidos acima;

R⁵ é um anel heterocíclico saturado de 4 membros que  
 5 contém um átomo de N, um anel heterocíclico saturado ou  
 parcialmente saturado de 5 ou 6 membros que contém um, dois  
 ou três átomos de N e zero ou um átomos de O ou um anel  
 heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 7-15  
 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados  
 10 independente de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo  
 substituídos opcionalmente por um ou mais grupos selecionados  
 independentemente de A-(CR⁹R¹⁰)qR⁶;

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou tautômero do  
 mesmo.

15 A presente invenção também fornece compostos de fórmula  
 VIII:



(VIII)

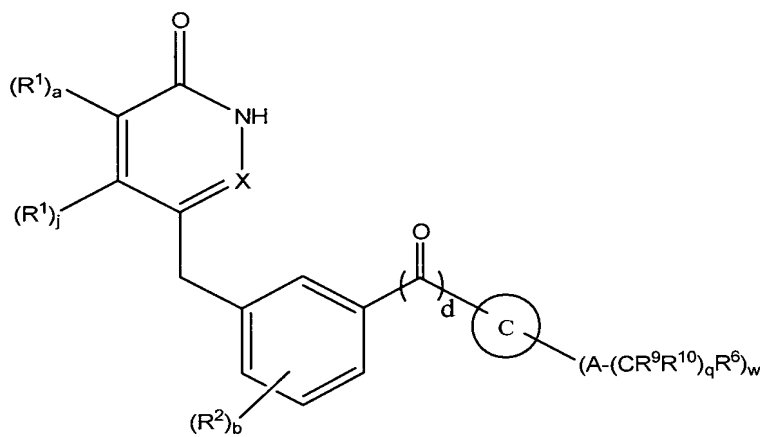
onde:

a, b, d, I,  $R^1$  e  $R^2$  são como definidos acima;

C é um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou uns átomos de O ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 7-15 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente de N, O e S;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

A presente invenção também fornece compostos de fórmula IX:



(IX)

onde:

a, b, d, q, j, A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  são como definidos acima;

C é um anel heterocíclico saturado de 4 membros que contém um átomo de N, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros que contém um, dois ou três átomos de N e zero ou um átomo de O ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado com 7-15 membros que contém 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independente de N, O e S;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

Grupos C particulares são diazepanil, piperidinil, piperazinil, pirrolidinil, spirobenzofuranpiperidinil, tetrahidroimidazopirazinil, tetrahidrotriazolopirazinil, diazaspirodecanil, tetrahidropirazolopiridinil, 5 diazaspirononanil, imidazolidinil, azetidinil ou tetrahidrotriazolopiridinil.

Em uma modalidade dos compostos de qualquer uma das fórmulas de II a XI, X é N.

Em uma modalidade dos compostos de qualquer uma das 10 fórmulas de II a XI, b é 0 ou 1 e R<sup>2</sup> é flúor.

Em uma modalidade dos compostos das fórmulas II, X e XI, w é 0 ou 1.

As identidades preferidas em referência às fórmulas III, IV, V, VI, VII e VIII são como definidas previamente para a 15 fórmula I e II *mutatis mutandis*.

A presente invenção também inclui dentro de seu escopo N-óxidos dos compostos da fórmula I acima. Geralmente, tais N-óxidos podem ser formados em qualquer átomo de nitrogênio disponível. Os N-óxidos podem ser formados por meios 20 convencionais, tais como reagindo o composto da fórmula I com oxona na presença de alumina molhada.

A presente invenção inclui dentro de seu escopo pró-fármacos dos compostos da fórmula I acima. Geralmente, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos da 25 fórmula I os quais são prontamente convertíveis *in vivo* no composto requerido de fórmula I. Procedimentos convencionais para a seleção e a preparação de derivados apropriados do pró-fármaco são descritos, por exemplo, em "Design of Pró-fármacos", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

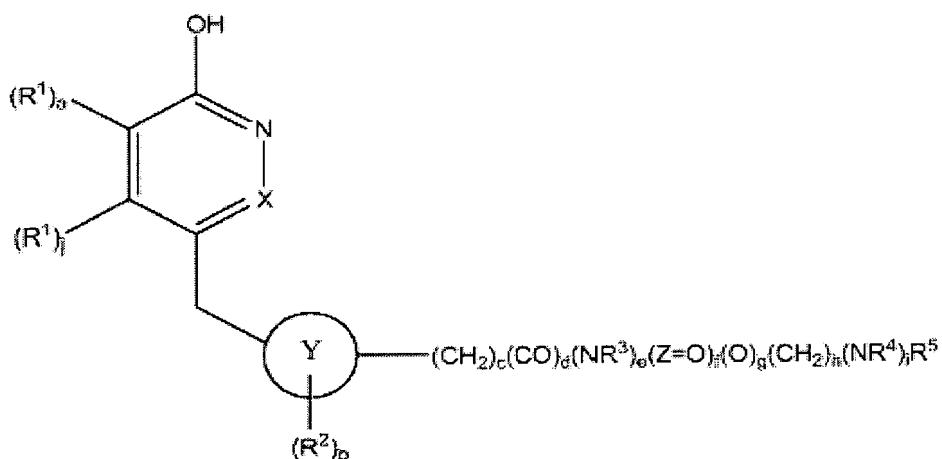
30 Um pró-fármaco pode ser um derivado farmacologicamente inativo de uma substância biologicamente ativa (o "fármaco parente"; ou "molécula parente") que requer a transformação dentro do corpo a fim de liberar o fármaco ativo, e que tenha melhorado propriedades de liberação em relação à molécula 35 parente do fármaco. A transformação *in vivo* pode ser, por exemplo, como o resultado de algum processo metabólico, tal

como a hidrólise química ou enzimática de um éster carboxílico, fosfórico ou sulfato, ou a redução ou a oxidação de uma funcionalidade suscetível.

A presente invenção inclui dentro de seu escopo solvatos dos compostos da fórmula I e sais dos mesmos, por exemplo, hidratos.

Os compostos da presente invenção podem ter centros assimétricos, eixos quirais, e planos quirais (como descrito em: E.L. Eliel e S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, páginas 1119-1190), e ocorrem como racematos, misturas racêmicas, e como diastereoisômeros individuais, com todos os isômeros e misturas possíveis dos mesmos, incluindo isômeros óticos, todos tais estereoisômeros sendo incluídos na presente invenção.

Os compostos divulgados aqui podem existir como tautômeros e ambas as formas tautoméricas são pretendidas de serem abrangidas pelo escopo da invenção, mesmo que somente uma estrutura tautomérica possa ser descrita. Por exemplo, compostos da fórmula I podem tautômeroisar em compostos da seguinte estrutura:



Os compostos podem existir em diferentes formas isoméricas, todas as quais são abrangidas pela presente invenção.

Os compostos podem existir em um número de diferentes

formas polimórficas.

Quando qualquer variável (por exemplo,  $R^1$  e  $R^2$ , etc.) ocorre mais de uma vez em qualquer componente, sua definição em cada ocorrência é independente em cada outra ocorrência.

5 Também, as combinações de substituintes e de variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultem em compostos estáveis. As linhas desenhadas dentro dos sistemas de anel dos substituintes representam que a ligação indicada pode ser unida a qualquer um dos átomos substituíveis do  
10 anel.

Entende-se que os substituintes e os padrões de substituição nos compostos da instantânea invenção podem ser selecionados por uma pessoa ordinariamente habilitada na arte para fornecer compostos que são quimicamente estáveis e que  
15 podem prontamente ser sintetizados pelas técnicas conhecidas na arte, assim como aqueles métodos determinados abaixo, a partir de materiais de partida prontamente disponíveis. Se um substituinte é ele mesmo substituído com mais de um grupo, entende-se que estes grupos múltiplos podem estar no mesmo  
20 carbono ou em carbonos diferentes, contanto que resulte uma estrutura estável. A frase "opcionalmente substituído" deve ser tomada para ser equivalente à frase "não substituído ou substituído com um ou mais substituintes" e, nesses casos, a modalidade preferida terá de zero a três substituintes. Mais  
25 particularmente, existem de zero a dois substituintes. Um substituinte em um heterociclo saturado, parcialmente saturado ou insaturado pode ser ligado em qualquer posição substituível.

Conforme usado aqui, "alquil" pretende incluir ambos os  
30 grupos hidrocarbonetos alifáticos saturados ramificados, lineares e cíclicos contendo o número específico de átomos de carbono. Por exemplo, " $C_{1-6}$ alquil" é definido para incluir grupos contendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 carbonos em um arranjo linear, ramificado ou cíclico. Por exemplo, " $C_{1-6}$ alquil"  
35 inclui especificamente metil, etilo, n-propil, i-propil, n-butil, t-butil, i-butil, pentil, hexil, ciclopropil,

ciclobutil, ciclopentil e ciclohexil e assim por diante. Os grupos alquil preferidos são metil e etil. O termo "cicloalquil" significa um grupo hidrocarboneto alifático saturado monocíclico, bicíclico ou policíclico que possui o número específico de átomos de carbono. Por exemplo, "C<sub>3</sub>-cicloalquil" inclui o ciclopropil, metil-ciclopropil, 2,2-dimetil-ciclobutil, 2-etil-ciclopentil, ciclohexil, e assim por diante. Em uma modalidade da invenção o termo "cicloalquil" inclui os grupos descritos imediatamente acima e ainda inclui grupos hidrocarboneto alifático insaturados monocíclicos. Por exemplo, "cicloalquil" como definido nesta modalidade inclui o ciclopropil, metil-ciclopropil, 2,2-dimetil-ciclobutil, 2-etil-ciclopentil, ciclohexil, ciclopentenil, ciclobutenil, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptil e assim por diante. Os grupos cicloalquil preferidos são ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e ciclohexil.

Conforme usado aqui, o termo "C<sub>2-6</sub>alquenil" se refere a um radical hidrocarboneto não-aromático, linear ou ramificado, contendo de 2 a 6 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono - carbono. Preferivelmente uma ligação dupla carbono - carbono está presente, e até quatro ligações duplas carbono-carbono não-aromáticas podem estar presentes. Grupos alquenil incluem etenil, propenil, butenil e 2-metilbutenil. Grupos alquenil preferidos incluem etenil e propenil.

Conforme usado aqui, o termo "C<sub>2-6</sub>alquinil" se refere a um radical hidrocarboneto linear ou ramificado, contendo de 2 a 6 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono - carbono. Até três ligações triplas carbono-carbono podem estar presentes. Grupos alquinil incluem etinil, propinil, butinil, 3-metilbutinil e assim por diante. Grupos alquinil preferidos incluem etinil e propinil.

"Alcoxi" representa um grupo alquil de número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de oxigênio. "Alcoxi" abrange, portanto, as definições de alquil acima. Exemplos de grupos alcoxi apropriados incluem metoxi,

etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi e ciclopentiloxi. Os grupos alcoxi preferidos são metoxi e etoxi. O termo 'C<sub>6-10</sub>ariloxi' pode ser interpretado de uma maneira análoga. Tal grupo  
5 preferido é fenoxi.

Os termos "haloC<sub>1-6</sub>alquil" e "haloC<sub>1-6</sub>alcoxi" significam um grupo C<sub>1-6</sub>alquil ou C<sub>1-6</sub>alcoxi nos quais um ou mais (em particular, 1 a 3) átomos de hidrogênio foram substituídos por átomos de halogênio, especialmente átomos de flúor ou  
10 cloro. São preferidos os grupos flúorC<sub>1-6</sub>alquil e flúorC<sub>1-6</sub>alcoxi, em particular os grupos flúorC<sub>1-3</sub>alquil e flúorC<sub>1-3</sub>alcoxi, por exemplo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> ou OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, e mais especialmente CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> e OCHF<sub>2</sub>.

Conforme usado aqui, o termo "hidroxiC<sub>1-6</sub>alquil" significa um grupo C<sub>1-6</sub>alquil no qual um ou mais (em particular, 1 a 3) átomos de hidrogênio foram substituídos por grupos hidroxil. São preferidos CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CHOH e CHOHCH<sub>3</sub>.  
15

Conforme usado aqui, o termo "C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil" ou "C<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil" denota um radical C<sub>1-6</sub>alquil ou C<sub>1-6</sub>alcoxi, respectivamente, ligado através de um radical carbonil (C=O). Exemplos apropriados de grupos C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil incluem metilcarbonil, etilcarbonil, propilcarbonil, isopropilcarbonil e *tert*-butilcarbonil. Exemplos de C<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil incluem metoxycarbonil, etoxycarbonil, propoxycarbonil, isopropoxycarbonil e o *tert*-butoxycarbonil.  
20 25 O termo "C<sub>6-10</sub>arilcarbonil" pode ser interpretado de uma maneira análoga.

Os anéis presentes nos compostos desta invenção podem ser monocíclicos ou multicíclicos, particularmente  
30 bicíclicos. Os anéis multicíclicos podem ser fundidos, ligados por ponte ou spiro.

Conforme usado aqui, "C<sub>6-10</sub>aril" pretende significar um anel de carbono monocíclico ou bicíclico estável de 6 a 10  
35 átomos, em que pelo menos um anel é aromático. Exemplos de tais elementos arílicos incluem fenil, naftil,

tetrahidronaftil, indanil e tetrahidrobenzo[7]anuleno. O grupo aril preferido é fenil ou naftil, especialmente fenil.

Heterociclos de 7-15 membros incluem heterociclos de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15 membros.

5 Exemplos de heterociclos particulares desta invenção são benzimidazolil, benzofurandionil, benzofuranil, benzofurazanil, benzopirazolil, benzotriazolil, benzotienil, benzoxazolil, benzoxazonil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzodioxolil, benzoxadiazolil, 10 benzoisoxazolil, benzoisotiazolil, cromenil, cromanil, isocromanil, carbazolil, carbolinil, cinnolinil, epoxidil, furil, furazanil, imidazolil, indolinil, indolil, indolizininil, indolinil, isoindolinil, indazolil, isobenzofuranil, isoindolil, isoquinolil, isotiazolil, 15 isoxazolil, naftpiridinil, oxadiazolil, oxazolil, oxazolinil, isoxazolinil, oxetanil, purinil, piranil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridopiridinil, piridazinil, piridinil, pirimidinil, triazinil, tetrazinil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil, quinoxalinil, quinolizininil, 20 tetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil, tetrahidroisoquinolinil, tetrazolil, tetrazolopiridil, tiadiazolil, tiazolil, tienil, triazolil, azetidil, 1,4-dioxanil, hexahidroazepinil, piperazinil, piperidil, piridin-2-onil, pirrolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, 25 pirazolinil, pirrolinil, morfolinil, tiomorfolinil, dihidrobenzoimidazolil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotiofenil, dihidrobenzoxazolil, dihidrofuranil, dihidroimidazolil, dihidroindolil, dihidroisooxazolil, dihidroisotiazolil, dihidrooxadiazolil, dihidrooxazolil, 30 dihidropirazinil, dihidropirazolil, dihidropiridinil, dihidropirimidinil, dihidropirrolil, dihidroquinolinil, dihidroisoquinolinil, dihidrotetrazolil, dihidrotiadiazolil, dihidrotiazolil, dihidrotienil, dihidrotriazolil, dihidroazetidil, dihidroisocromenil, dihidrocromenil, 35 dihidroimidazonil, dihidrotriazolonil, dihidrobenzodioxinil, dihidrotiazolopirimidinil,

dihidroimidazopirazinil, metilenedioxibenzoil,  
 tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, tetrahidroquinolinil,  
 tiazolidinonil, imidazolonil, isoindolinonil,  
 octahidroquinolizininil, octahidroisoindolil, imidazopiridinil,  
 5 azabiccicloheptanil, cromenonil, triazolopirimidinil,  
 dihidrobenzoxazinil, tiazolotriazolil, azoniabiccicloheptanil,  
 azoniabicciclooctanil, ftalazinil, naftiridinil, quinazolinil,  
 pteridinil, dihidroquinazolinil, dihidroftalazinil,  
 benzisoxazolil, tetrahidronaftiridinil, dibenzo[*b,d*]furanil,  
 10 dihidrobenzotiazolil, imidazotiazolil, tetrahidroindazolil,  
 tetrahidrobenzotienil, hexahidronaftiridinil,  
 tetrahidroimidazopiridinil, tetrahidroimidazopirazinil,  
 pirrolopiridinil, diazepanil e N-óxidos dos mesmos. Exemplos  
 adicionais incluem spirobenzofuranpiperidinil,  
 15 tetrahidrotriazolopirazinil, diazaspirodecanil,  
 tetrahidropirazolopiridinil, diazaspirononanil, e  
 tetrahidrotriazolopiridinil.

Um heterociclo saturado de 4 membros preferido é  
 azetidininil. A ligação de um substituinte de heterociclinil pode  
 20 ocorrer através de um átomo de carbono ou através de um  
 heteroátomo.

Heterociclos saturados ou parcialmente saturados de 5,  
 6 ou 7 membros preferidos são pirrolidinil, piperidinil,  
 piperazinil, morfolinil, tetrahidrofurano, tiomorfolinil e  
 25 diazepanil. Um anel preferido adicional é imidazolidininil.

Anéis heteroaromáticos preferidos de 5 membros são  
 tienil, tiazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil,  
 imidazolil, tiadiazolil, oxazolil, oxadiazolil, triazolil,  
 tetrazolil, furil e pirrolil.

30 Anéis heteroaromáticos preferidos de 6 membros são  
 piridinil, pirimidinil, piridazinil e pirazinil.

Anéis heterocíclicos parcialmente saturados ou  
 insaturados de 7-10 membros preferidos são  
 tetrahidroquinolinil, quinolinil, indolil, imidazopiridinil,  
 35 benzotiazolil, quinoxalinil, benzotiadiazolil, benzoxazolil,  
 dihidrobenzodioxinil, benzotriazolil, benzodioxolil,

dihidroisoindolil, dihidroindolil, tetrahydroisoquinolinil, isoquinolinil, benzoisotiazolil, dihidroimidazopirazinil, benzotienil, benzoxadiazolil, tiazolotriazolil, dihidrotriazolopirimidinil, dihidrobenzoxazinil, 5 dihidrobenzofuranil, benzimidazolil, benzofuranil, dihidrobenzoxazolil, dihidroquinazolinil, dihidroftalazinil, indazolil, benzisoxazolil, tetrahidronaftiridinil, triazolopirimidinil, dibenzo[b,d]furanil, naftiridinil, dihidroquinolinil, dihidroisocromenil, dihidrocromenil, 10 dihidrobenzotiazolil, imidazotiazolil, tetrahydroindazolil, tetrahydrobenzotienil, hexahidronaftiridinil, tetrahydroimidazopiridinil, tetrahydroimidazopirazinil, pirrolopiridinil, quinazolinil e indolizininil. Anéis heterocíclicos adicionais insaturados, parcialmente saturados 15 ou saturados de 7-15 membros incluem spirobenzofuranpiperidinil, tetrahidrotriazolopirazinil, diazaspirodecanil, tetrahidropirazolopiridinil, diazaspirononanil, e tetrahidrotriazolopiridinil.

Conforme usado aqui, o termo "halogênio" se refere ao 20 flúor, cloro, bromo e iodo, dos quais flúor e cloro são preferidos.

Compostos particulares dentro do escopo da presente invenção são:

4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2- 25 fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato;

4-{5-[(4-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2- fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato;

6-{3[(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-4- fluorbenzil}-4-etilpiridazin-3(2H)-ona;

30 1-Acetil-4-{5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)metil]-2- fluorbenzoil}-1,4-diazepano;

e sais farmaceuticamente aceitáveis, bases livres e tautômeros dos mesmos.

Compostos particulares adicionais dentro do escopo da 35 presente invenção são:

4-Etil-6-(4-flúor-3-{[3(trifluormetil)-5,6-

dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]carbonil}  
benzil)piridazin-3(2H)-ona;

4-{5-[(5-Etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato;

5 4-{5-[(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato;

4-{2-Flúor-5-[(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-  
il)metil]benzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato;

10 4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato;

1-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil})piperazin-1-il)-N,2-dimetil-1-  
oxopropan-2-aminium trifluoracetato;

15 8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano  
trifluoracetato;

8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-2-ium-3-  
il)metil]-2-fluorbenzoil}-1-metil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]  
decano bis(trifluoracetato);

20 4[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-  
N,N-dimetil-2-{[3-(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo  
[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzenaminium  
trifluoracetato;

25 6-(4-Isopropoxi-3-{[3(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]  
triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzil)-4,5-dimetil-  
3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato;

6-(4-Flúor-3-{[3(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]  
triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzil)-4,5-  
dimetilpiridazin-3(2H)-ona;

30 6-(4-Flúor-3-{[4-(2-metilproil)piperazin-1-il]carbonil}  
benzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona;

6-[4-Flúor-3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)benzil]  
-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium  
trifluoracetato;

35 6-(3{[3-[1-(Dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro  
[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]carbonil}-4-

fluorbenzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium  
trifluoracetato;

(2R)-2[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-  
il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-

5 metilazetidinium trifluoracetato;

6-{4-flúor-3-[(4-{[1-(isobutilamino)ciclopentil]  
carbonil}piperazin-1-il)carbonil]benzil)-4,5-dimetilpiridazin  
-3(2H)-ona trifluoracetato;

2-(4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]  
10 -2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-il)-pirimidin-1-ium  
trifluoracetato;

4-(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]  
-2-fluorbenzoil}piperidin-4-il)piridinium trifluoracetato;

2-[(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
15 metil]-2-fluorbenzoil}piperidin-4-il)oxi]metil}piridinium  
trifluoracetato;

2-[(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}piperidin-3-il)oxi]metil}piridinium  
trifluoracetato;

2-(4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]  
20 -2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)-5-metoxipiridinium  
trifluoracetato;

2-(4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]  
-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)-4-metoxipiridinium  
25 trifluoracetato;

4-(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-  
2-fluorbenzoil}pirrolidin-3-il)piridinium trifluoracetato;

1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-  
fluorbenzoil}piperidin-3-il)-N,N-dimetilmetanaminium  
30 trifluoracetato;

4-Etil-6-[4-flúor-3-(1'H-spiro[1-benzofuran-3,4'-  
piperidin]-1'-ilcarbonil)benzil]piridazin-3(2H)-ona; 1-[2-(1-  
{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-  
fluorbenzoil}piperidin-4-il)etil]-1H-pirazol-2-ium  
35 trifluoracetato;

5-Cloro-2-(4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-

il)metil]-2-fluorbenzoil)piperazin-1-il)piridinium  
trifluoracetato;

2-(4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-  
-2-fluorbenzoil)piperazin-1-il)-6-metoxipiridinium

5 trifluoracetato;

3-Benzil-7-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]  
pirazin-1-ium trifluoracetato;

10 2-(4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-  
-2-fluorbenzoil)piperazin-1-il)-3,6-dimetilpirazin-1-ium  
trifluoracetato;

4-Etil-6-{4-flúor-3-[(3-fenil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]  
pirazin-7(8H)-il)carbonil]benzil}-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-  
1-ium trifluoracetato;

15 4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-  
fluorbenzoil}-1-(3-metoxibenzil)piperazin-1-ium  
trifluoracetato;

20 2-(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-  
2-fluorbenzoil)piperidin-4-il)-1,2,3,4-  
tetrahidroisoquinolinium trifluoracetato;

4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-  
fluorbenzoil)piperazin-1-ium trifluoracetato;

4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-  
fluorbenzoil}-3-fenilpiperazin-1-ium trifluoracetato;

25 3-Benzil-4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil)piperazin-1-ium trifluoracetato;

4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-  
fluorbenzoil}-2-(piridinium-3-ilmetil)piperazin-1-ium  
bis(trifluoracetato);

30 6-(3-{[4-(Ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]  
carbonil}-4-fluorbenzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona;

6-(3-{[4-(Ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-  
il]carbonil}-4-fluorbenzil)-4-etilpiridazin-3(2H)-ona;

35 4-{5-[(4,5-Dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-  
-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato;

4-{2-Flúor-5-[(5-isopropil-4-metil-6-oxo-1,6-

dihidropiridazin-3-il)metil]benzoil}-1,4-diazepan-1-ium  
trifluoracetato;

4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-ium trifluoracetato;

5 6-{4-Flúor-3-[(4-propionilpiperazin-1-il)carbonil]  
benzil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona;

6-(3-{[4-(Difluoracetil)piperazin-1-il]carbonil}-4-  
fluorbenzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona;

10 6-(4-Flúor-3-{[4-(3,3,3-trifluorpropanoil)piperazin-1-  
il]carbonil}benzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona;

6-{4-Flúor-3-[(4-isobutirilpiperazin-1-il)carbonil]  
benzil}-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium  
trifluoracetato;

15 2-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]piridinium  
trifluoracetato;

6-(4-Flúor-3-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)  
piperazin-1-il]carbonil}benzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-  
ona;

20 1-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)-N,N,2-trimetil-1-  
oxopropan-2-aminium trifluoracetato;

25 6-(4-Flúor-3-{[4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropanoil)  
piperazin-1-il]carbonil}benzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-  
dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato;

6-(4-Flúor-3-{[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperazin-1-  
il]carbonil}benzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-  
ium trifluoracetato;

30 6-(4-Flúor-3-{[4-(trifluoracetil)piperazin-1-il]  
carbonil}benzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium  
trifluoracetato;

1-(1-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}piperidin-4-il)piperidinium  
trifluoracetato;

35 1-(1-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}piperidin-4-il)pirrolidinium

trifluoracetato;

4-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)quinazolin-1-ium  
trifluoracetato;

5 2-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il) pirimidin-1-ium  
trifluoracetato;

7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro  
10 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-1,4-diium bis  
(trifluoracetato);

7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-[4-(trifluormetil)fenil]-5,6,7,8-  
tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato;

15 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-[(4-fluorfenoksi)metil]-5,6,7,8-  
tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-ium  
trifluoracetato;

3-Ciano-2-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)piridinium  
20 trifluoracetato;

3-(3,5-Difluorfenil)-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-5,6,7,8-  
tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato;

25 3-[(Dimetilamonio)metil]-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-5,6,7,8-  
tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-ium bis  
(trifluoracetato);

(7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo  
30 [4,3-a]pirazin-3-il)-N,N-dimetilmetanaminium trifluoracetato;

7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-(2-furil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]  
triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato;

35 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-(pentafluoretil)-5,6,7,8-

tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato;  
 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
 metil]-2-fluorbenzoil}-3-{[4-(trifluormetil)fenil]amino}-  
 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium  
 5 trifluoracetato;

Cloreto de 2-[(4-{2-Fluoro-5-[(6-hidroxi-4,5-  
 dimetilpiridazin-3-il)metil]benzoil}piperazin-1-il)carbonil]-  
 2-metilpirrolidinium;

7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
 10 metil]-2-fluorbenzoil}-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]  
 triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato;

3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-  
 dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-5,6,7,8-  
 tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium

15 trifluoracetato;

7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
 metil]-2-fluorbenzoil}-3-(2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]  
 triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato;

3-Ciclopropil-6-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-  
 20 dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-4,5,6,7-  
 tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-ium trifluoracetato;

6-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
 metil]-2-fluorbenzoil}-3-(trifluormetil)-4,5,6,7-tetrahidro-  
 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-ium trifluoracetato;

5-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
 25 metil]-2-fluorbenzoil}-3-(trifluormetil)-4,5,6,7-tetrahidro-  
 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-ium trifluoracetato;

7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
 metil]-2-fluorbenzoil}-3-piridinium-3-il-5,6,7,8-tetrahidro  
 30 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-ium bis(trifluoracetato);

7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
 metil]-2-fluorbenzoil}-7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonano  
 trifluoracetato;

1-[(1-{3-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-  
 35 il)metil]-2-fluorbenzoil}azetidin-3-il)metil]pirrolidinium  
 trifluoracetato;

1-(1-{3-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperidin-4-il)-3,3-difluorazetidinium trifluoracetato;

5 5-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1-(2,2,2-trifluoretil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-3-ium trifluoracetato;

10 1-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-n-metilciclopentanaminium trifluoracetato;

7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1-metil-7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonano trifluoracetato;

15 6-(4-Metoxi-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato;

8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decano trifluoracetato;

20 2-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-propilpirrolidinium trifluoracetato;

25 8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-2-metil-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decano trifluoracetato;

3-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]piperidinium trifluoracetato;

30 3-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-1-metilpiperidinium trifluoracetato;

1-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-N,N-dimetilciclopropanaminium trifluoracetato;

35 3-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)-N,N-dimetil-3-oxopropan

-1-aminium trifluoracetato;

2-Benzil-2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]pirrolidinium trifluoracetato;

5 4,5-Dimetil-6-(3-{[3-(trifiuorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzil)piridazin-3(2H)-ona trifluoracetato;

6-[3-(1,8-Diazaspiro[4.5]dec-8-ilcarbonil)-4-fluorbenzil]-4-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium  
10 trifluoracetato;

3-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]pirrolidinium trifluoracetato;

1-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-N-metilciclopropanaminium trifluoracetato;

3-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-1-metilpirrolidinium trifluoracetato;

20 3-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)-1,1,1-trifluor-N,N-dimetil-3-oxopropan-2-aminium trifluoracetato;

2-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilpiperidinium trifluoracetato;

Benzil 2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilpiperidine-1-carboxilato;

4-Etil-6-(4-flúor-3-{[1-(2,2,2-trifluoretíl)-1,4,6,7-tetrahidro-5h-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-il]carbonil}benzil)piridazin-3(2H)-ona;

4-Etil-6-{4-flúor-3-[(1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-il)carbonil]benzil}-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato;

35 (2S)-2-[2-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)-2-oxoetil]

pirrolidinium trifluoracetato;

8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1-etil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano trifluoracetato;

5 1-(Ciclopropilmetil)-8-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano trifluoracetato;

6-[3-({4-[(1-Anilinociclopentil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)-4-fluorbenzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona;

10 6-[3-({4-[(1-Aminociclopentil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)-4-fluorbenzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona;

6-{3-[(4-{[1-(Benzilamino)ciclopentil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorbenzil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato;

15 6-(3-{[4-({1-[(Ciclopropilmetil)amino]ciclopentil}carbonil)piperazin-1-il]carbonil}-4-fluorbenzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato;

6-[4-Flúor-3-({4-[2-(4-fluorbenzil)proilil]piperazin-1-il}carbonil)benzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato;

20 6-[4-Flúor-3-({4-[2-(4-metilbenzil)proilil]piperazin-1-il}carbonil)benzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato;

6-[4-Flúor-3-({4-[2-(1-naftilmetil)proilil]piperazin-1-il}carbonil)benzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-one trifluoracetato;

6-(3-{[4-(2-Etilproilil)piperazin-1-il]carbonil}-4-fluorbenzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato;

30 E sais farmaceuticamente aceitáveis, bases livres e tautômeros dos mesmos.

Incluídas na presente invenção estão as bases livres dos compostos de Fórmula I, assim como os sais farmaceuticamente aceitáveis e estereoisômeros dos mesmos. Os compostos da presente invenção podem ser protonados nos átomos N de uma amina e/ou porção heterociclo contendo N para formar um sal.

35 O termo "base livre" se refere aos compostos amina na forma

não-sal. Os sais farmaceuticamente aceitáveis abrangidos não só incluem os sais exemplificados para os compostos específicos descritos aqui, mas também todos os sais típicos farmaceuticamente aceitáveis da forma livre dos compostos de  
5 Fórmula I. A forma livre dos compostos de sal específicos descritos pode ser isolada usando técnicas conhecidas na arte. Por exemplo, a forma livre pode ser regenerada pelo tratamento do sal com uma solução aquosa base diluída adequada tal como NaOH aquoso, carbonato de potássio, amônia e  
10 bicarbonato de sódio diluído. As formas livres podem diferir de suas respectivas formas de sal de alguma forma em certas propriedades físicas, tal como a solubilidade em solventes polares, mas os sais ácidos e básicos são de outra forma farmaceuticamente equivalentes às suas respectivas formas  
15 livres para os propósitos da invenção.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos presentes compostos podem ser sintetizados a partir dos compostos desta invenção os quais contêm uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, os sais dos  
20 compostos básicos são preparados ou por cromatografia de troca iônica ou pela reação da base livre com quantidades estequiométricas ou com um excesso do ácido inorgânico ou orgânico formador de sal desejado em um solvente adequado ou várias combinações de solventes. Similarmente, os sais dos  
25 compostos ácidos são formados por reações com a base inorgânica ou orgânica apropriada.

Assim, sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos desta invenção incluem os sais não-tóxicos convencionais dos compostos desta invenção formados através da reação de um  
30 instante composto com um ácido inorgânico, orgânico ou um ácido polimérico. Por exemplo, sais não-tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como hidrocloreídrico, hidrobromídrico, hidroiódico, sulfúrico, sulfuroso, sulfâmico, fosfórico, fosforoso, nítrico e  
35 semelhantes, assim como sais preparados a partir de ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico,

glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzóico, fumárico, toluenosulfônico, metanosulfônico, etanodisulfônico, oxálico, isetiônico, palmítico, glucônico, ascórbico, fenilacético, aspártico, cinâmico, pirúvico, etanosulfônico, etano, disulfônico, valérico, trifluoracético e semelhantes. Exemplos de sais poliméricos adequados incluem aqueles derivados de ácidos poliméricos tais como ácido tânico, carboximetil celulose. Preferencialmente, um sal farmacêuticamente aceitável desta invenção contém 1 equivalente de um composto de fórmula (I) e 1, 2 ou 3 equivalentes de um ácido inorgânico ou orgânico. Mais particularmente, sais farmacêuticamente aceitáveis desta invenção são os sais trifluoracetato ou cloreto, especialmente os sais trifluoracetato.

Quando o composto da presente invenção é ácido, "sais farmacêuticamente aceitáveis" adequados se referem aos sais preparados através de bases não-tóxicas farmacêuticamente aceitáveis incluindo bases inorgânicas e bases orgânicas. Sais derivados de bases inorgânicas incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, sais mangânicos, manganês, potássio, sódio, zinco e semelhantes. Particularmente preferidos são os sais de amônio, cálcio, magnésio, potássio e sódio. Sais derivados de bases não-tóxicas orgânicas farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que ocorrem naturalmente, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, tais como arginina, lisina, betaína cafeína, colina, N,N<sup>1</sup>-dibenziletilenodiamina, etilamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, dietanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliaminas,

procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, diciclohexilamina, butilamina, benzilamina, fenilbenzilamina, trometamina e semelhantes.

5 A preparação dos sais farmaceuticamente aceitáveis descritos acima e outros sais típicos farmaceuticamente aceitáveis está mais completamente descrita por Berg et al (1977) *J. Farm. Sci.*, 'Farmaceutical Salts', **66**:1-19.

10 Também será notado que os compostos da presente invenção são potencialmente sais internos ou anfóteros, desde que sob condições fisiológicas normais uma porção ácida desprotonada no composto, tal como um grupo carboxil, possa ser aniônico, e essa carga eletrônica deverá ser então balanceada internamente contra a carga catiônica de uma porção básica protonada ou alquilada, tal como um átomo de nitrogênio  
15 quaternário.

Os compostos da invenção podem ser usados em um método de tratamento do corpo humano ou animal através de terapia.

20 A invenção fornece compostos para uso no tratamento ou prevenção de condições as quais podem ser melhoradas pela inibição de poli(ADP-ribose)polimerase (PARP) (ver, por exemplo, *Nature Review Drug Discoveri* (2005) **4**:421-440).

Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de condições que podem ser  
25 melhoradas pela inibição da poli(ADP-ribose)polimerase (PARP).

A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou a prevenção de condições que podem ser melhoradas pela inibição da poli(ADP-ribose)polimerase  
30 (PARP), em que o método compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição que compreende um composto da fórmula I.

Os inibidores de PARP da presente invenção são úteis  
35 para o tratamento das doenças especificadas em WO 2005/082368.

Os compostos da invenção são úteis para o tratamento de doenças inflamatórias, incluindo condições resultantes da rejeição de transplante de órgão, tais como; doenças inflamatórias crônicas das junções, incluindo artrite, 5 doenças da artrite reumatóide, osteoartrite e doenças do osso associadas com a reabsorção aumentada do osso; doenças inflamatórias do intestino, tais como, ileites, colite ulcerosa, síndrome de Barrett e doença de Crohn'; doenças inflamatórias pulmonares, tais como, asma, a síndrome de 10 aflição respiratória adulta e a doença obstrutiva crônica da via aérea; doenças inflamatórias oculares que incluem a distrofia, tracoma, oncocerciasas, uveites, simpateticoftalmite e o endofitalmite córneo; doenças inflamatórias crônicas da gengiva, incluindo gengivite e a 15 periodontites; tuberculose; lepra; doenças inflamatórias do rim que inclui complicações urêmicas, glomerulonefrite e nefrose; doenças inflamatórias da pele que inclui a esclerodermatites, psoríase e o eczema; doenças inflamatórias do sistema nervoso central, incluindo doenças de mielinização 20 crônica do sistema nervoso, esclerose múltipla, neurodegeneração relacionada-AIDS e doença de Alzheimer, meningite infecciosa, encefalomielite, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e encefalite viral ou auto-imune; complicações da diabete, 25 incluindo, mas não limitado a, vasculite do complexo imune, lúpus eritematoso sistêmico (SLE); doenças inflamatórias do coração, tais como, cardiomiopatia, doença cardíaca isquêmica, hipercolesterolemia e aterosclerose; assim como várias outras doenças que podem ter componentes inflamatórios 30 significativos, incluindo pré-eclampsia, deficiência crônica de fígado, traumatismo cerebral e da medula espinal e a síndrome da deficiência orgânica múltipla (MODS) (deficiência orgânica múltipla (MOF)). A doença inflamatória pode também ser uma inflamação sistemática do corpo, exemplificada por 35 choque gram-positivo ou gram-negativo, choque hemorrágico ou anafilático ou choque induzido pela quimioterapia do câncer

em resposta as citosinas pró-inflamatórias, por exemplo, choque associado com citosinas pró-inflamatórias. Tal choque pode ser induzido, por exemplo, por um agente quimioterapêutico que é administrado como um tratamento para  
5 o câncer.

Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para tratar ou impedir doenças inflamatórias.

A presente invenção também fornece um método para o  
10 tratamento ou a prevenção das doenças inflamatórias, em que o método compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou uma composição que compreende um composto de fórmula I.

15 Os compostos da presente invenção podem também ser úteis no tratamento ou na prevenção de ferimentos de reperfusão, resultantes de episódios de ocorrência naturais e durante um procedimento cirúrgico, tal como, ferimento de reperfusão intestinal; ferimento de reperfusão miocárdial; ferimento de  
20 reperfusão resultante de cirurgia de sub-passagem cardiopulmonar, cirurgia do reparo de aneurisma aórtico, cirurgia endarterectomia carotídea ou choque hemorrágico; e ferimento de re-oxigenação resultante de transplante de órgãos, tais como, coração, pulmão, fígado, rim, pâncreas,  
25 intestino e córnea.

Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção dos ferimentos de reperfusão.

A presente invenção também fornece um método para o  
30 tratamento ou a prevenção dos ferimentos de reperfusão, em que o método compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição que compreende um composto de fórmula I.

35 Os compostos da presente invenção podem também ser úteis no tratamento ou na prevenção de condições isquêmicas,

incluindo aquelas que resultam de transplante de órgão, tal como, angina estável, angina instável, isquemia miocárdica, isquemia hepática, isquemia da artéria mesentérica, isquemia intestinal, isquemia crítica do membro, isquemia crítica crônica do membro, isquemia cerebral, isquemia cardíaca aguda, isquemia do rim, infecção hepática isquêmica, desordem retinal isquêmica, choque séptico e uma doença isquêmica do sistema nervoso central, tal como, derrame cerebral ou isquemia cerebral.

10 Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de condições isquêmicas.

A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou a prevenção de condições isquêmicas, em que o  
15 método compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição que compreende um composto da fórmula I.

A presente invenção fornece um composto de fórmula I  
20 para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção do derrame cerebral.

A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou a prevenção do derrame cerebral, em que o método compreende a administração a um paciente em  
25 necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição que compreende um composto de fórmula I.

Os compostos da presente invenção podem também ser úteis para o tratamento ou a prevenção de deficiência renal crônica ou aguda.  
30

Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de deficiência renal.

A presente invenção também fornece um método para o  
35 tratamento ou a prevenção de deficiência renal, em que o método compreende a administração a um paciente em

necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição que compreende um composto da fórmula I.

Os compostos da presente invenção podem também ser úteis para o tratamento ou a prevenção de doenças vasculares diferentes das doenças cardiovasculares, tais como, a oclusão arterial periférica, tromboangiite obliterante, fenômeno e doença de Renaud, acrocianoses, eritromelalgia, trombose venosa, veias varicosas, fístula arteriovenosa, linfedema e lipedema.

Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de doenças vasculares diferentes das doenças cardiovasculares.

A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou a prevenção de doenças vasculares diferentes das doenças cardiovasculares, em que o método compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou uma composição que compreende um composto da fórmula I.

Os compostos da presente invenção podem também ser úteis para o tratamento ou a prevenção de doenças cardiovasculares, tais como, parada cardíaca crônica, aterosclerose, parada cardíaca congestiva, choque circulatório, cardiomiopatia, transplante cardíaco, infarto do miocárdio e uma arritmia cardíaca, tal como fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, vibração atrial e taquicardia atrial paroxística.

Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de doenças cardiovasculares.

A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou a prevenção das doenças cardiovasculares, em que o método compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou uma composição que compreende um composto de

fórmula I.

Os compostos desta invenção podem também ser úteis para o tratamento e a prevenção de diabetes mellitus, incluindo diabetes do tipo I (diabete Mellitus dependente de insulina),  
5 diabetes do tipo II (diabete Mellitus não dependente de insulina), diabetes gestacional, diabetes auto-imune, insulinoopatias, diabetes devido à doença pancreática, diabetes associado com outras doenças da glândula endócrina (tais como, síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma,  
10 glucagonoma, aldosteronismo preliminar ou somatostatina), síndrome da resistência de insulina do tipo A, síndrome da resistência de insulina do tipo B, diabetes lipopatrótica e diabetes induzido por toxinas de 3-células. Os compostos desta invenção podem também ser úteis para o tratamento ou a  
15 prevenção de complicações diabéticas, tais como, catarata diabética, glaucoma, retinopatia, nefropatia, (tais como, asmicroalbuminúria e nefropatia progressiva diabética), polineuropatia, gangrena dos pés, doença arterial coronária aterosclerótica, doença arterial periférica, coma  
20 hiperosmolar-hiperglicêmico não cetótico, mononeuropatias, neuropatia autonômica, úlceras do pé, problemas nas juntas e complicação da pele ou mucosa da membrana (tal como, infecção, manchas na mão, infecção por *Candida* ou necrobioses lipoidica diabetica e obesidade), hiperlipidemia,  
25 hipertensão, síndrome da resistência de insulina, doença de artéria coronária, retinopatia, neuropatia diabética, polineuropatia, mononeuropatias, neuropatia autonômica, úlcera do pé, problema de juntas, infecção fúngica, infecção bacteriana e cardiomiopatia.

30 Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção da diabetes.

A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou a prevenção da diabetes, em que o método  
35 compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou

uma composição que compreende um composto de fórmula I.

Os compostos desta invenção podem também ser úteis para o tratamento ou a prevenção do câncer que incluem tumores sólidos, tais como, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, 5 condrosarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma do endotélio, linfangiosarcoma, sarcoma do linfangioendotélio, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiossarcoma, câncer do cólon, câncer coloretal, câncer do rim, câncer pancreático, câncer de osso, 10 câncer da mama, câncer ovariano, câncer de próstata, câncer esofágico, câncer de estômago, câncer oral, câncer nasal, câncer de garganta, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula básica, adenocarcinoma, carcinoma da glândula sudorípara, carcinoma da glândula sebácea, carcinoma papilar, 15 adenocarcinomas papilários, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogênico, carcinoma da célula renal, hepatoma, carcinoma colagoga, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, câncer cervical, câncer uterino, câncer testicular, carcinoma celular do pequeno 20 pulmão, carcinoma da bexiga, câncer pulmonar, carcinoma epitelial, câncer de pele, melanoma, neuroblastoma e retinoblastoma; cânceres de origem sangüínea, tais como, leucemia linfoblástica aguda ("ALL"), leucemia linfoblástica aguda de célula-B, leucemia linfoblástica aguda de célula T, 25 leucemia aguda dos mieloblastos ("AML"), leucemia promielocítica aguda ("APL"), leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucêmica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia não- linfocítica aguda, leucemia não diferenciada aguda, leucemia 30 mielocítica crônica ("CML"), leucemia linfocítica crônica ("CLL"), leucemia da célula capilar e mieloma múltiplo; leucemia aguda e crônica, tais como, leucemia linfoblástica, mielogenose linfocítica, mielocítica; linfomas, tais como, doença de Hodgkin, linfoma não de Hodgkin; mieloma múltiplo, 35 macroglobulinemia de Waldenstrom, doença da cadeia pesada e Policitemia vera; Cânceres do CNS e do cérebro, tais como,

glioma, astrocitoma pilocítico, astrocitoma, astrocitoma anaplástico, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, schwanoma vestibular, adenoma, tumor cerebral metastático, meningioma, tumor espinal e meduloblastoma.

Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção do câncer.

A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou a prevenção do câncer, em que o método compreende a administração a um paciente na necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou uma composição que compreende um composto de fórmula I.

Os compostos da presente invenção podem também ser usados para o tratamento do câncer que é deficiente na recombinação homóloga (HR) dependente da atividade reparadora de DNA DSB (ver WO 2006/021801).

A rota de reparo de DNA DSB dependente de HR repara as rupturas da fita dupla (DSBs) no DNA através de mecanismos homólogos para reformar uma hélice contínua de DNA (Nat. Genet. (2001) **27**(3):247-254). Os componentes da rota de reparo do DNA DSB dependente de HR incluem, mas não estão limitados a, ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMC1 (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879), RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-I (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBS1 (NM-002485), ADPRT (PARP-I), ADPRTL2 (PARP- 2), CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51p, RAD51D, DMC1, XRCCR, RAD50, MREI 1, NBS1, WRN, BLMKU70, RU80, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 e RAD9. Outras proteínas envolvidas na rota de reparo do DNA DSB dependente de HR incluem fatores regulatórios tais como, EMSI (Cell (2003) **115**:523-535).

Um câncer que seja deficiente no reparo de DNA DSB

dependente de HR pode compreender ou consistir em uma ou mais células cancerosas que têm uma habilidade reduzida ou revogada de reparar DNA DSBs por esse caminho em relação às células normais, isto é, que a atividade da rota de reparo de DNA DSB dependente de HR pode ser reduzida ou abolida em uma ou mais células cancerosas.

A atividade de um ou mais componentes da rota de reparo de DNA DSB dependente de HR pode ser abolida em uma ou mais células cancerosas de um indivíduo que está com um câncer que seja deficiente no reparo de DNA DSB dependente de HR. Os componentes da rota de reparo do DNA DSB dependente de HR são bem caracterizados na arte (ver, por exemplo, *Science* (2001) **291**:1284-1289) e incluem os componentes listados acima.

A presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de um câncer que seja deficiente na atividade de reparo de DNA DSB dependente de HR.

A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou a prevenção de um câncer que seja deficiente na atividade de reparo de DNA DSB dependente de HR, em que o método compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou uma composição que compreende um composto da fórmula I.

Em uma modalidade as células cancerosas são deficientes na atividade de reparo de DNA DSB dependente de HR de um ou mais fenótipos selecionados de ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMCL (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879), RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBS1 (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2 (PARP-2), CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51p, RAD51D, DMCL, XRCCR, RAD50, MREI 1, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 e RAD9.

Em outra modalidade, as células cancerosas têm um fenótipo deficiente BRCA1 e/ou BRCA2. As células cancerosas com este fenótipo podem ser deficientes em BRCA1 e/ou em BRCA2, isto é, a expressão e/ou a atividade de BRCA1 e/ou de  
 5 BRCA2 pode ser reduzida ou abolida nas células cancerosas, por exemplo, por meio de mutação ou de polimorfismo na codificação do ácido nucléico, ou por meio de amplificação, mutação ou de polimorfismo em um gene que codifica um fator regulador, por exemplo, o gene EMSI em que codifica um fator  
 10 regulador BRCA2 (*Cell* (2003) **115**:523-535).

BRCA-1 e BRCA-2 são supressores de tumor conhecidos cujos alelos do tipo selvagem são freqüentemente perdidos nos tumores de portadores heterozigóticos (*Oncogene*, (2002) **21(58)**:8981-93; *Trends Mol Med.*, (2002) **8(12)**:571-6). A  
 15 associação das mutações BRCA-1 e/ou BRCA-2 com câncer de mama foi bem caracterizada (*Exp Clin. Câncer Res*, (2002) **21(3 Suppl)**: 9-12). A amplificação do gene de EMSI, em que codifica um fator de ligação BRCA-2, é também conhecida para ser associada com o câncer de mama e de ovário. Portadores de  
 20 mutações em BRCA-1 e/ou em BRCA-2 estão também em elevado risco de câncer do ovário, próstata e pâncreas. A detecção da variação em BRCA-1 e em BRCA-2 é conhecida na arte e é descrita, por exemplo, na EP 699 754, EP 705 903, *Genet. Test* (1992) **1**:75-83; *Cancer Treat Res* (2002) **107**:29-59; *Neoplasms* (2003) **50(4)**:246-50; *Ceska Ginekol* (2003) **68(1)**:11-16). A  
 25 determinação da amplificação do fator de ligação EMSI de BRCA- 2 é descrita em *Cell* **115**:523-535. Inibidores de PARP foram demonstrados como sendo úteis para o extermínio específico dos tumores deficientes de BRCA-1 e BRCA-2 (*Nature*  
 30 (2005) **434**:913-916 e 917-920).

Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção dos tumores deficientes de BRCA-1 ou BRCA-2.

35 A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou a prevenção dos tumores deficientes BRCA-1 ou

BRCA-2, em que o método compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição que compreende um composto da fórmula I.

5 Em uma modalidade, os inibidores de PARP do presente podem ser usados na terapia profilática para a eliminação de células deficientes de BRCA2 (ver, *Cancer Res.* (2005) **65**:10145).

10 Os compostos desta invenção podem ser úteis para o tratamento ou a prevenção de doenças neurodegenerativas, incluindo, neurodegeneração relacionada à expansão poliglutamina, doença de Huntington, doença de Kennedi, ataxia espinocerebelar, atrofia dentatorubral-palidoluisiana (DRPLA), neurodegeneração relacionada à agregação de  
15 proteína, doença de Machado-Josef, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, encefalopatia espongiforme, doença relacionada à priona e esclerose múltipla (MS).

20 Assim, a presente invenção fornece um composto de fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para tratar ou impedir doenças neurodegenerativas.

A presente invenção também fornece um método para tratar ou impedir as doenças neurodegenerativas, em que o método compreende a administração a um paciente em necessidade do  
25 mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou uma composição que compreende um composto da fórmula I.

Os compostos da presente invenção podem também ser úteis para o tratamento ou a prevenção de infecção retroviral (US 5.652.260), danos da retina (*Curr. Eie Res.* (2004) **29**:403),  
30 envelhecimento da pele e dano à pele induzido por UV (US 5.589.483 e *Biochem. Farmacol* (2002) **63**:921).

Os compostos da invenção são úteis para o tratamento ou a prevenção do envelhecimento prematuro e para retardar o início de deficiência orgânica celular relativa à idade  
35 (*Pharmacological Research* (2005) **52**:93-99).

Os compostos desta invenção podem ser administrados aos

mamíferos, preferivelmente seres humanos, sozinho ou em combinação com veículos, excipientes, diluentes, adjuvantes, enchimentos, tampões, estabilizadores, conservantes, lubrificantes farmacêuticamente aceitáveis em uma composição farmacêutica, de acordo com a prática farmacêutica padrão.

Os compostos desta invenção podem ser administrados a um indivíduo por qualquer rota de administração conveniente, seja sistematicamente/periféricamente ou no local da ação desejada, incluindo, mas não sendo limitados a oral (por exemplo, pela ingestão); tópico (por exemplo, incluindo transdérmica, intranasal, ocular, oral e sublingual); pulmonar (por exemplo, pela inalação ou pela terapia de insuflação usando, por exemplo, um aerossol, por exemplo, através da boca ou do nariz); retal; vaginal; parenteral, (por exemplo, incluindo por injeção, subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinhal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaraquinóide, e intraesternal); e pelo implante de uma formulação de longa duração (por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente).

O indivíduo pode ser um eucarioto, um animal, um animal vertebrado, um mamífero, um roedor (por exemplo, uma cobaia, um hamster, um rato, um camundongo), rato (por exemplo, um camundongo), canino (por exemplo, um cão), felino (por exemplo, um gato), equino (por exemplo, um cavalo), um primata, simiano (por exemplo, um macaco ou um babuíno), um macaco (por exemplo, marmoset, babuíno), um macaco (por exemplo, gorila, chimpanzé, orangutango, gibbon) ou um ser humano.

A invenção também fornece composições farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos desta invenção e de um veículo farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas que contêm o ingrediente ativo podem estar em uma forma apropriada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, pastilhas, pílulas, suspensões aquosas ou

oleosas, pós ou grânulo dispersos, emulsões, cápsulas dura ou macias ou xaropes ou elixires. As composições pretendidas para o uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido à arte para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de coloração e agentes conservantes a fim de fornecer preparações elegantes e saborosas farmaceuticamente. Os comprimidos contêm o ingrediente ativo na mistura com os excipientes não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis que são apropriados para a fabricação dos comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de desintegração e granulação, por exemplo, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, amido de milho ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo, amido, gelatina, polivinil-pirrolidona ou acácia e agentes de lubrificação, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser sem revestimento ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para mascarar o sabor desagradável do fármaco ou para atrasar a desintegração e a absorção no aparelho gastrointestinal e para fornecer, desse modo, uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material que mascara o sabor solúvel em água, tal como, o hidroxipropilmetilcelulose ou o hidroxipropilcelulose, ou um material para retardar de tempo, tal como, etil celulose, acetato butirato de celulose podem ser empregados.

As formulações para o uso oral podem também ser apresentadas como cápsulas duras de gelatina onde o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas macias de gelatina, onde 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.

As suspensões aquosas contêm o material ativo em misturas com os excipientes apropriados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de  
5 suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetil-celulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia; os agentes da dispersão ou umidificantes podem ser um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou  
10 produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno ou produtos de condensação do óxido de etileno com alcoóis alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetileneoxietanol ou produtos de condensação do óxido de etileno com os ésteres  
15 parciais derivados dos ácidos graxos e de um hexitol, tal como, o monooleato de sorbitol polioxietileno ou produtos de condensação do óxido de etileno com os ésteres parciais derivados dos ácidos graxos e dos anidridos do hexitol, por exemplo, monooleato do sorbitano polietileno. As suspensões  
20 aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por exemplo, etil, ou n-propil p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes de coloração, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes adoçantes, tais como, sucrose, sacarina ou aspartame.

25 As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo o ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou em óleo mineral, tal como, parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente de engrossamento, por exemplo,  
30 cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Os agentes adoçantes, tais como, aqueles determinados acima, e os agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral saborosa. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante, tal como,  
35 hidroxianisol ou alfa-tocoferol butilado.

Os grânulos dispersantes apropriados para a preparação

de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo na mistura com um agente de dispersão ou umidificante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes de dispersão ou umidificantes apropriados e  
5 agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Os excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, aromatizantes e de coloração, podem também estar presente. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

10 As composições farmacêuticas da invenção podem também estar sob a forma de emulsões de água em óleo. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim ou um óleo mineral, por exemplo, parafina ou misturas líquidas destes. Os agentes de emulsão apropriados  
15 podem ser fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, lecitina de soja, e ésteres ou os ésteres parciais derivados dos ácidos graxos e dos anidridos do hexitol, por exemplo, monooleato do sorbitano e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo,  
20 monooleato de sorbitano de polioxietileno. As emulsões podem também conter agentes adoçantes, aromatizantes, conservantes e antioxidantes.

Os xaropes e os elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propileno glicol,  
25 sorbitol ou sacarina. Tais formulações podem também conter um demulcente, um conservante, agentes aromatizantes e de coloração e antioxidante.

As composições farmacêuticas podem estar sob a forma de soluções aquosas injetáveis estéreis. Entre os veículos e os  
30 solventes aceitáveis que podem ser empregados esta água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio.

A preparação injetável estéril pode também ser uma microemulsão de óleo em água injetável estéril onde o ingrediente ativo esta dissolvido na fase oleosa. Por  
35 exemplo, o ingrediente ativo pode primeiramente ser dissolvido em uma mistura do óleo de soja e de lecitina. A

solução do óleo então é introduzida em uma mistura de água e de glicerol e processada para formar uma microemulsão.

As soluções ou as microemulsão injetáveis podem ser introduzidas em na corrente sangüínea de um paciente por  
5 injeção de bolus local. Alternativamente, pode ser vantajoso administrar a solução ou a microemulsão de modo para manter uma concentração de circulação constante do presente composto. A fim de manter uma concentração tão constante, um dispositivo intravenoso contínuo de distribuição pode ser  
10 utilizado. Um exemplo de tal dispositivo é a bomba intravenosa do modelo Deltec 5400 CADD-PLUS™.

As composições farmacêuticas podem estar sob a forma de uma suspensão aquosa ou oleoginosa injetável estéril para a administração intramuscular e subcutânea. Esta suspensão pode  
15 ser formulada de acordo com usos conhecidos da arte daqueles agentes de dispersão ou umidificantes e agentes de suspensão apropriados que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou uma suspensão injetável estéril em um diluente ou um solvente  
20 não-tóxico aceitável parenteralmente, por exemplo, como uma solução 1,3-butanodiol. Além disso, os óleos estéreis, de fixação são empregados convencionalmente como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito algum óleo de fixação agradável pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos  
25 sintéticos. Além disso, ácidos graxos, tais como, o uso do ácido oléico encontrado na preparação dos injetáveis.

Compostos de fórmula I também podem ser administrados sob a forma de supositórios para a administração retal da fármaco. Estas composições podem ser preparadas misturando a  
30 fármaco com um excipiente não-irritante apropriado que seja sólido em temperaturas ordinárias, mas líquido na temperatura retal e irá derreter conseqüentemente no reto para liberar a fármaco. Tais materiais incluem a manteiga de cacau, gelatina glicerínada, óleos vegetais hidrogenados, misturas de  
35 polietileno glicóis de vários pesos moleculares e ésteres do ácido graxo de polietileno glicol.

Para o uso tópico, cremes, pomadas, géis, soluções ou suspensões, etc., contendo o composto da fórmula I são empregados. (Para finalidades desta aplicação, o tratamento tópico incluirá gargarejo e limpeza da boca).

5 Os compostos para a presente invenção podem ser administrados no formato intranasal através do uso tópico de veículos e de dispositivo intranasal de distribuição apropriado ou através de rotas transdérmicas, usando aquelas formas de emplastos transdérmicos de pele conhecido por  
10 aqueles ordinariamente habilitados na arte. Para ser administrado sob a forma de um sistema de distribuição transdérmico, a administração da dosagem, naturalmente, será contínua preferencialmente do que intermitente durante todo o regime de dosagem. Os compostos da presente invenção podem  
15 também ser distribuídos como um supositório em que emprega bases, tais como, a manteiga de cacau, a gelatina glicerinada, óleos vegetais hidrogenados, misturas de polietileno glicóis de vários pesos moleculares e ésteres de ácido graxo de polietileno glicol.

20 Quando um composto de acordo com esta invenção é administrado em um indivíduo, o nível de dosagem selecionada irá depender de uma variedade de fatores que incluem, mas não estão limitado a atividade do composto particular, severidade dos sintomas dos indivíduos, rota da administração, tempo da  
25 administração, taxa de excreção do composto, duração do tratamento, materiais usados em combinação e/ou compostos, outras fármacos e idade, sexo, peso, condição, saúde geral e história médica prévia do paciente. A quantidade de composto e a rota da administração estarão finalmente na prescrição do  
30 médico, embora geralmente as dosagens sejam alcançadas em concentrações locais no sítio de ação no qual alcance o efeito desejado sem causar efeitos colaterais prejudiciais ou deletérios substanciais.

A administração *in vivo* pode ser efetuada em uma dose,  
35 continuamente ou intermitentemente (por exemplo, em doses divididas em intervalos apropriados) durante todo o curso de

tratamento. Os métodos para determinar os meios e a dosagem mais eficazes de administração são conhecidos por aqueles habilitados na arte e irão variar com a formulação usada para a terapia, finalidade da terapia, célula alvo que está sendo  
5 tratada e indivíduo que está sendo tratado. Administrações únicas ou múltiplas podem ser realizadas com o nível e o teste padrão de dose que estão sendo selecionados pelo médico do tratamento.

10 Geralmente, uma dose apropriada do composto ativo é cerca de 100µg a aproximadamente 250mg por quilograma de peso corporal do indivíduo por o dia. Onde o composto ativo é um sal, um éster, pró-fármaco ou similar, a quantidade administrada é calculada com base no composto ativo e assim que o peso real a ser usado é aumentado proporcionalmente.

15 Os compostos instantâneos são também úteis em combinação com agentes anti-cânceres ou agentes quimioterapêuticos.

Os compostos desta invenção podem ser úteis como o quimio- e radiosensibilizadores para o tratamento contra o câncer. São úteis para o tratamento dos mamíferos que têm  
20 submetido previamente ou se estão submetendo presentemente ao tratamento para o câncer. Tais tratamentos precedentes incluem a quimioterapia, terapia de radiação, a cirurgia ou a imunoterapia prévia, tal como, vacinas de câncer.

Assim, a presente invenção fornece uma combinação de um  
25 composto da fórmula I e um agente anti-câncer para a administração simultânea, separada ou sequencial.

A presente invenção também fornece um composto da fórmula I para o uso na fabricação de um medicamento para o uso como um adjuvante na terapia do câncer ou para  
30 potencialização de células tumorais para o tratamento pela radiação ionizante ou agentes quimioterapêuticos.

A presente invenção também fornece um método de quimioterapia ou de radioterapia, em que o método compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma  
35 quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou de uma composição que compreende um composto da fórmula I em

combinação com a radiação ionizante ou agentes quimioterapêuticos.

Na terapia da combinação, os compostos desta invenção podem ser administrados antes de (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, ou 12 semanas antes), simultaneamente com, ou subsequente a (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, ou 12 semanas depois) a administração do outro agente anti-câncer a um indivíduo em necessidade do mesmo. Em várias modalidades os presentes compostos e outros agentes anti-câncer são administrados com 1 minuto de distância, 10 minutos de distância, 30 minutos de distância, menos do que 1 hora de distância, 1 a 2 horas de distância, 2 a 3 horas de distância, de 3 a 4 horas de distância, de 4 a 5 horas de distância, de 5 a 6 horas de distância, de 6 a 7 horas de de distância, 6 a 7 horas de distância, 6 a 7 horas de distância, 7 a 8 horas de distância, 8 a 9 horas de distância, 9 a 10 horas de distância, 10 a 11 horas de distância, 11 a 12 horas de distância não mais do que 24 horas de distância, ou não mais do que 48 horas de distância.

Os compostos desta invenção e outro agente anti-câncer podem atuar aditivamente ou sinergisticamente. Uma combinação sinérgica dos presentes compostos e um outro agente anti-câncer pode permitir o uso de dosagens mais baixas de um ou ambos desses agentes e/ou dosagens menos freqüentes de um ou ambos os compostos e outros agentes anti-cânceres e/ou para administrar os agentes menos freqüentemente podem reduzir toda a toxicidade associada com a administração dos agentes a um indivíduo sem reduzir a eficácia dos agentes no tratamento do câncer. Além disso, um efeito sinérgico pode conduzir à eficácia melhorada destes agentes no tratamento do câncer

e/ou na redução de todos os efeitos secundários adversos ou não desejados associados com o uso de um ou outro agente sozinho.

Exemplos de agentes de câncer ou de agentes quimioterapêuticos para o uso em combinação com os compostos da presente invenção podem ser encontrados em *Cancer Principles and Practice of Oncology* por V.T. Devita e S. Hellman (editors), 6<sup>th</sup> edition (15 de fevereiro, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Uma pessoa ordinariamente habilitada na arte pode distinguir quais combinações de agentes seriam úteis baseadas nas características particulares dos fármacos e do câncer envolvidos. Tais agentes anti-cânceres incluem, mas não estão limitados aos seguintes: Inibidores de HDAC, moduladores do receptor de estrogênio, moduladores do receptor de androgênio, moduladores do receptor retinóide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inibidores da prenil-proteína transferase, inibidores da HMG-CoA redutase, inibidores de HIV protease, inibidores da transcriptase reversa e outros inibidores da angiogenese, inibidores da proliferação celular e da sinalização de sobrevivência, agentes de indução de apoptose e os agentes que interferem nos pontos de verificação do ciclo celular. Os compostos são particularmente úteis quando co-administrados com terapia de radiação.

Exemplos de "inibidores HDAC" inclui o ácido hidroxâmico suberoilanolídeo (SAHA), LAQ824, LBH589, PXD101, MS275, FK228, ácido valpróico, ácido butírico e o CI-994.

"Moduladores do receptor de estrogênio" se refere aos compostos que interferem com ou inibem a ligação do estrogênio ao receptor, sem levar em consideração o mecanismo. Os exemplos de moduladores do receptor de estrogênio incluem, mas não são limitados a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LI353381, LI117081, toremifeno, fulvestrante, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4[2-[(1piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-

dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona e SH646.

“Moduladores do receptor de androgênio” se refere aos compostos que interferem ou inibem a ligação dos androgênios ao receptor, sem levar em consideração o mecanismo. Os  
5 exemplos de moduladores do receptor de androgênio incluem a finasterida e os outros inibidores 5 $\alpha$ -redutase, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol e acetato de abiraterona.

“Moduladores do receptor retinóide” se refere aos compostos que interferem ou inibem a ligação dos retinóides ao receptor, sem levar em consideração o mecanismo. Os  
10 exemplos de tais moduladores do receptor retinóide incluem o bexaroteno, tretinoína, 13-cis ácido retinóico, 9-cis ácido retinóico,  $\alpha$ -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida e N-4-carboxifenil retinamida.  
15

“Agentes citotóxicos/citostáticos” se refere aos compostos que causam a morte celular ou inibem a proliferação da célula primeiramente interferindo diretamente com o funcionamento da célula ou inibe ou interfere com a mitose  
20 celular, incluindo agentes alquilantes, fatores de necrose tumoral, intercaladores, compostos ativadores de hipoxia, inibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos, inibidores de cinesina mitoótica, inibidores das quinase envolvidas na progressão mitótica,  
25 antimetabólitos, modificadores da resposta biológica; agentes terapêuticos hormonais/anti-hormonais, fatores de crescimento hematopoiéticos, anticorpo monoclonal alvejando agentes terapêuticos, inibidores da topoisomerase, inibidores de proteossoma e inibidores da ubiquitina ligase.

30 Os exemplos de agentes citotóxicos incluem, mas não são limitados a, ciclofosfamida, clorambucil carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), busulfan, treosulfan, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermin, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina,  
35 fotemustina, nedaplatina, aroplatina, oxaliplatina, temozolomide, metanesulfonato metílico, procarbazina,

dacarbazina, heptaplatina, estramustine, tosilato de  
 improsulfano, trofosfamida, nimustine, cloreto de  
 dibrospidium, pumitepa, lobaplatina, satraplatina,  
 profiromicina, cisplatina, irofulven, dexifosfamida, cis-  
 5 aminedicloro(2-metil-piridina)platina, benzilguanina,  
 glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-  
 1,6-diamina)-mu[diamina-platina(II)]bis[diamina(cloro)  
 platina(II)]tetracloreto, diarizidinilespermina, trióxido de  
 arsênico, 1(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-  
 10 dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina,  
 bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafide,  
 valrubicina, amrubicina, doxorubicina, epirubicina,  
 pirarubicina, antineoplastona, 3'-deamino-3'-morfolino-13-  
 deoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina,  
 15 elinafide, 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-  
 daunorubicina (ver WO 00/50032).

Em uma modalidade os compostos desta invenção podem ser  
 usados em combinação com agentes alquilantes.

Exemplos de agentes alquilantes incluem, mas não estão  
 20 limitados a mostardas de nitrogênio: ciclofosfamida,  
 ifosfamida, trofosfamida e clorambucil; nitrosoureas:  
 carmustina (BCNU) e lomustina (CCNU); alquilsulfonatos:  
 busulfan e treosulfan; triazenos: dacarbazina, procarbazina e  
 temozolomida; platina que contém complexos: cisplatina,  
 25 carboplatina, aroplatina e oxaliplatina.

Em uma modalidade, o agente alquilante é dacarbazina.  
 Dacarbazina pode ser administrada a um indivíduo em dosagens  
 que variam de aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup> (de uma área de  
 superfície do corpo do indivíduo) a aproximadamente 250  
 30 mg/m<sup>2</sup>. Em uma outra modalidade, a dacarbazina é administrada  
 intravenosamente a um indivíduo uma vez ao o dia por cinco  
 dias consecutivos em uma dose que varia de aproximadamente  
 150 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>.

Em uma modalidade, o agente alquilante é procarbazina.  
 35 Procarbazina pode ser administrada a um indivíduo em dosagens  
 que variam de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> (de uma área de

superfície do corpo do indivíduo) a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>. Em uma outra modalidade, a procarbazina é administrada intravenosamente a um indivíduo uma vez ao o dia por cinco dias consecutivos em uma dose que varia de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

Em uma modalidade, o agente alquilante é temozoloamida. Temozolomida pode ser administrada a um indivíduo em dosagens que variam de aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup> (de uma área de superfície do corpo do indivíduo) a aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>. Em uma outra modalidade, a temozolomida é administrada oralmente a um animal uma vez ao o dia por cinco dias consecutivos em uma dose que varia de aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>.

Exemplos de agentes antimitóticos incluem: alocolchicina, halicondrina B, colchicina, derivado de colchicina, dolstatina 10, maitansina, rizoxina, tiocolchicina e tritil cisteína.

Um exemplo de um composto ativável por hipóxia é tirapazamina.

Exemplos de inibidores de proteasoma incluem, mas não estão limitados a lactacistina, bortezomib, epoxomicina e aldeídos de peptídeos tais como MG 132, MG 115 e PSI.

Exemplos de inibidores de microtúbulo/agentes de estabilização de microtúbulo incluem paclitaxel, sulfato de vindesina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, 3',4'-dideidro-4'-deoxi-8'-norvincalculeoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR1 09881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluor-*N*-(3-fluor-4-metoxifenil)benzeno sulfonamida, anidrovinblastina, *N,N*-dimetil-*L*-valil-*L*-valil-*N*-metil-*L*-valil-*L*-prolil-*L*-prolina-*t*-butilamida, TDX258, as epothilonas (ver, por exemplo, as patentes americanas Nos. 6.284.781 e 6.288.237) e BMS 188797.

Alguns exemplos de inibidores de topoisomerase são topotecano, hicaftamina, irinotecano, rubitecano, exatecano, gimetecano, diflomotecano, silil-camptotecinas, 9-

aminocamptotecina, camptotecina, crisnatol, mitomicina C, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benzilideno-cartreusina, 9-metoxi-*N,N*-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H, 12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecano, 7-[2-(*N*-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etoposídeo, teniposídeo, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-deoxi-etoposídeo, GL331, *N*-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6*H*-pirido[4,3-b]carbazola-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2[*N*-(dimetilamino)etil]-*N*-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenodioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinium, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoguinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6*H*-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, *N*-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanteno-4-ilmetil]formamida, *N*-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7*H*-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona, e dimesna; inibidores de topoisomerase-1 não-camptotecina tais como indolocarbazolas; e inibidores duplos de topoisomerase-I e II tais como benzofenazinas, XR20115761MLN 576 e benzopiridoindolas.

Em uma modalidade, o inibidor de topoisomerase é irinotecano. Irinotecano pode ser administrado a um indivíduo em dosagens que variam de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> (de uma área de superfície do corpo do indivíduo) a aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>. Em uma outra modalidade, irinotecano é administrado intravenosamente a um indivíduo uma vez ao dia por cinco dias consecutivos em uma dose que varia aproximadamente de 50mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 150mg/m<sup>2</sup> nos dias 1-5, então outra vez intravenosamente uma vez ao dia por cinco dias consecutivos nos dias 28-32 em uma dose que varia aproximadamente de 50mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 150mg/m<sup>2</sup>, então

outra vez intravenosamente uma vez ao dia por cinco dias consecutivos nos dias 55-59 em uma dose que varia aproximadamente de 50mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 150mg/m<sup>2</sup>.

Exemplos de inibidores de quinesinas mitóticas, e em particular a quinesina mitótica humana KSP, são descritos nas publicações de PCT WO 01/30768, WO 01/98278, WO 02/056880, WO 03/050.064, WO 03/050.122, WO 03/049.527, WO 03/049.679, WO 03/049.678, WO 03/039460, WO 03/079973, WO 03/099211, WO 2004/039774, WO 03/105855, WO 03/106417, WO 2004/087050, WO 2004/058700, WO 2004/058148 e WO 2004/037171 e nos pedidos americanos US 2004/132830 e US 2004/132719. Em uma modalidade os inibidores de quinesinas mitóticas incluem, mas não estão limitados a inibidores de KSP, inibidores de MKLP1, inibidores de CENP-E, inibidores de MCAK, inibidores de Kif14, inibidores de Mfosf1 e inibidores de Rab6-KIFL.

"Inibidores das quinase envolvidas na progressão mitótica" incluem, mas não estão limitados aos inibidores de aurora quinase, inibidores de quinase do tipo Polo (PLK) (em particular inibidores de PLK-I), inibidores de bub-1 e inibidores do bub-R1.

"Agentes antiproliferativos" incluem oligonucleotídeos anti-senso de RNA e DNA tais como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, e INX3001, e antimetabólitos tais como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-deoxi-2'-metilidenecitidina, 2'-fluorometileno-2'-deoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4 - diclorofenil)urea, N6-[4-deoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1, 4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutâmico, aminopterina, 5-fluorouracil, alanosina, 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-

diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il éster do ácido acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninase, 2'-ciano-2'-deoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina e 3-aminopiridina-2-carboxaldeído  
 5 tiosemicarbazona.

Exemplos de agentes terapêuticos alvejados ao anticorpo monoclonal incluem aqueles agentes terapêuticos os quais possuem agentes citotóxicos ou radioisótopos ligados a uma célula cancerígena específica ou a um anticorpo monoclonal  
 10 específico a uma célula alvo. Exemplos incluem Bexxar.

"Inibidores de HMG-CoA redutase" se refere a inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase. Exemplos de inibidores de HMG-CoA redutase que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a lovastatina (MEV ACOR®; ver  
 15 patentes americanas Nos. 4.231.938, 4.294.926 e 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; ver patentes americanas Nos. 4.444.784, 4.820.850 e 4.916.239), pravastatin (PRAVACHOL®; ver patentes americanas Nos. 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 e 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; ver patentes americanas  
 20 Nos. 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 e 5.356.896) e atorvastatina (LIPITOR®; ver patentes americanas Nos. 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 e 5.342.952). As fórmulas estruturais destes e de inibidores de HMG-CoA redutase adicionais que podem ser usados nos  
 25 presentes métodos são descritas na página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs" , *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 fevereiro 1996) e patente americana Nos. 4.782.084 e 4.885.314. O inibidor de HMG-CoA redutase do termo conforme usado aqui inclui todos as formas farmacêuticamente  
 30 aceitáveis da lactona e abertas por ácido (isto é, onde o anel da lactona é aberto para dar forma ao ácido livre) assim como formas de sal e de éster dos compostos que têm a atividade inibidora de HMG-CoA redutase, e conseqüentemente o uso de tais formas de sais, ésteres, lactona e abertos por  
 35 ácido é incluído dentro do escopo desta invenção.

"Inibidor de prenile-proteína transferase" se refere a um composto que inibe qualquer uma ou toda a combinação das enzimas de prenile-proteína transferase, incluindo farnesil-proteína transferase (FPTase), geranylgeranyl-proteína transferase tipo I (GGPTase-I), e geranylgeranyl-proteína transferase tipo II (GGPTase-II, igualmente chamada de Rab GGPTase).

Exemplos de inibidores de prenile-proteína transferase podem ser encontrados nas seguintes publicações e patentes:

WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, patente americana No. 5.420.245, patente americana No. 5.523.430, patente americana No. 5.532.359, patente americana No. 5.510.510, patente americana No. 5.589.485, patente americana No. 5.602.098, patente europeia Publ. 0 618 221, patente europeia Publ. 0 675 112, Publicação de patente europeia 0 604 181, Publicação de patente europeia 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, patente americana No. 5.661.152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, patente americana No. 5.571.792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, e patente americana No. 5.532.359. Para um exemplo do papel de um inibidor de prenile-proteína transferase na angiogênese ver o *European J. of Cancer* (1999), **35(9)**: 1394-1401.

"Inibidores de angiogênese" se referem aos compostos que inibem a formação de vasos sanguíneos novos, independente do mecanismo. Exemplos de inibidores de angiogênese incluem, mas não estão limitados a, inibidores de tirosina quinase, tais como inibidores dos receptores da tirosina quinase Flt-1

(VEGFR1) e Flk-1/KDR (VEGFR2), inibidores de fatores de crescimento derivados epidérmicos, derivados de fibroblasto, ou derivados de plaqueta, inibidores de MMP (matriz metaloprotease), bloqueadores de integrina, interferon- $\alpha$ ,  
 5 interleucina-12, polisulfato de pentosano, inibidores da ciclooxigenase, incluindo anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs) como aspirina e ibuprofeno assim como os inibidores seletivos de ciclooxi-genase-2 como o celecoxib e o rofecoxib (PNAS (1992) **89**:7384; JNCI (1982) **69**:475; Arch. Ophthalmol.  
 10 (1990) **108**:573; Anat. Rec. (1994) **238**:68; FEBS Letter (1995) **372**:83; Clin. Orthop. (1995) **313**:76; J Mol. Endocrinol. (1996) **16**:107; Jpn. J. Pharmacol. (1997) **75**:105; Cancer Res. (1991) **57**:1625 (1997); Cell (1998) **93**:705; Intl. J. Mol. Med. (1998) **2**:715; J. Biol. Chem. (1999) **274**:9116)), anti-  
 15 inflammatórios esteroidais (tais como corticosteróide, mineralocorticóides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazola, combretastatina A-4, esqualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1,  
 20 antagonistas de angiotensina II (ver J. Lab. Clin. Med. (1985) **105**:141-145), e anticorpos para VEGF (ver Nature Biotechnology (1999) **17**:963-968; Kim et al (1993) Nature **362**:841-844; WO 00/44777; e WO 00/61186).

Outros agentes terapêuticos que modulam ou inibem a  
 25 angiogênese e que podem igualmente ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem agentes que modulam ou inibem os sistemas de coagulação e de fibrinólise (ver revisão em Clin. Chem. La. Med. (2000) **38**:679-692). Exemplos de tais agentes que modulam ou inibem as vias de  
 30 coagulação e fibrinólise inclui, mas não estão limitados a heparina (ver Thromb. Haemost. (1998) **80**:10-23), heparinas de baixo peso molecular e inibidores de carboxipeptidase U (também conhecidos como inibidores do inibidor de fibrinólise ativável por trombina ativa [TAFIa]) (ver Thrombosis Res.  
 35 (2001) **101**:329-354). Os inibidores de TAFIa foram descritos na publicação de PCT WO 03/013.526 e US, número de série

60/349.925 (depositado em 18 de janeiro de 2002).

"Agentes que interferem nos pontos de checagem do ciclo celular" se referem aos compostos que inibem as quinase de proteína que transduzem sinais do ponto de checagem do ciclo celular, sensibilizando desse modo a célula cancerosa aos agentes prejudiciais de DNA. Tais agentes incluem inibidores de ATR, ATM, Chk1 e Chk2 quinases e dos inibidores de cdk e cdc quinase e são exemplificados especificamente por 7-hidroxiestaurosporina 7, estaurosporina, flavopiridol, CIC202 (Ciclacel) e BMS-387032.

"Inibidores da proliferação celular e da via de sinalização de sobrevivência" se referem aos agentes farmacêuticos que inibem os receptores da superfície celular e que sinalizam cascatas de transdução à jusante daqueles receptores de superfície. Tais agentes incluem inibidores dos inibidores de EGFR (por exemplo, gefitinib e erlotinib), inibidores de ERB-2 (por exemplo, trastuzumab), inibidores de IGFR (por exemplo, aqueles divulgados em WO 03/059951), inibidores dos receptores de citocina, inibidores de MET, inibidores de PI3K (por exemplo, LI294002), serina/treonina quinase (incluindo, mas não limitadas aos inibidores de Akt tais como descritos em WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279, WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 e WO 02/083138), inibidores da Raf quinase (por exemplo, BAY-43-9006), inibidores de MEK (por exemplo, CI-1040 e PD-098059) e inibidores de mTOR (por exemplo, Wyet CCI-779 e Ariad AP23573). Tais agentes incluem compostos inibidores de molécula pequena e antagonistas de anticorpo.

"Agentes indutores de apoptose" incluem ativadores dos membros da família do receptor de TNF (que incluem os receptores de RASTRO).

A invenção também abrange combinações com os NSAIDs que são inibidores COX-2 seletivos. Para finalidades desta especificação NSAIDs que são inibidores de COX-2 seletivos são definidos como aqueles que possuem que uma especificidade para inibir COX-2 sobre COX-1 de pelo menos 100 vezes como

medido pela relação de IC<sub>50</sub> para COX-2 sobre IC<sub>50</sub> para COX-1 avaliada pela célula ou por ensaios microsomais. Tais compostos incluem, mas não estão limitados àqueles divulgados na patente americana 5.474.995, na patente americana 5.861.419, na patente americana 6.001.843, na patente americana 6.020.343, na patente americana 5.409.944, em na patente americana 5.436.265, na patente americana 5.536.752, na patente americana 5.550.142, na patente americana 5.604.260, na patente americana 5.698.584, na patente americana 5.710.140, no WO 94/15932, na patente americana 5.344.991, na patente americana 5.134.142, na patente americana 5.380.738, na patente americana 5.393.790, na patente americana 5.466.823, na patente americana 5.633.272, e na patente americana 5.932.598, todos os quais são incorporados aqui por referência.

Inibidores de COX-2 que são particularmente úteis no presente método de tratamento são 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Os compostos que foram descritos como inibidores específicos de COX-2 e, portanto, são úteis na presente invenção incluem, mas não estão limitados a: parecoxib, CELEBREX® e BEXTRA® ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Outros exemplos de inibidores de angiogênese incluem, mas não estão limitados a endostatina, ucraína, ranpirnase, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazola-4-carboxamida, CM101, esqualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato sulfatado de mannopentose, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino[N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno disulfonato), e 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona (SU5416).

Conforme usado acima, "bloqueadores de integrina" se

referem aos compostos que seletivamente antagonizam, inibem ou neutralizam a ligação de um ligante fisiológico à integrina  $\alpha_v\beta_3$ , aos compostos que seletivamente antagonizam, inibem ou neutralizam a ligação de um ligante fisiológico à integrina  $\alpha_v\beta_5$ , aos compostos que antagonizam, inibem ou neutralizam a ligação de um ligante fisiológico a ambas integrina  $\alpha_v\beta_3$  e integrina  $\alpha_v\beta_5$ , e aos compostos que antagonizam, inibem ou neutralizam a atividade de integrinas particulares expressas nas células endoteliais capilares. O termo também se refere aos antagonistas das integrinas  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_v\beta_8$ ,  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  e  $\alpha_6\beta_4$ . O termo também se refere aos antagonistas de qualquer combinação das integrinas  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_v\beta_8$ ,  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  e  $\alpha_6\beta_4$ .

Alguns exemplos específicos de inibidores de tirosina quinase incluem *N*-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinametano sulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, *N*-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina, e EMD 121974.

Em uma modalidade, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento ou a prevenção da aparência de necrose induzida por agentes metilantes N3-adenina seletivos tais como  $\text{MeOSO}_2(\text{CH}_2)$ -lexitropsina (Me-Lex).

As combinações com os compostos diferentes dos compostos anti-cânceres são também abrangidas nos presentes métodos. Por exemplo, as combinações dos compostos imediatamente reivindicados com os agonistas de PPAR- $\gamma$  (isto é, PPAR-gama)

e os agonistas de PPAR- $\delta$  (isto é, PPAR-delta) são úteis no tratamento de determinadas malignidades. PPAR- $\gamma$  e PPAR- $\delta$  são receptores  $\gamma$  e  $\delta$  de peroxissomas nucleares de proliferação ativados. A expressão de PPAR- $\gamma$  em células endoteliais e sua participação na angiogênese foram relatadas na literatura (ver *J Cardiovasc. Pharmacol.* (1998) **31**:909-913; *J. Biol. Chem.* (1999) **274**:9116-9121; *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2000) **41**:2309-2317). Mais recentemente, os agonistas de PPAR- $\gamma$  têm mostrado inibir a resposta angiogênica a VEGF *in vitro*; ambos troglitazona e o maleato de rosiglitazona inibem o desenvolvimento de neovascularização retinal nos camundongos. (*Arch. Ophthalmol.* (2001) **119**:709-717). Exemplos dos agonistas de PPAR- $\gamma$  e dos agonistas de PPAR-  $\gamma/\alpha$  incluem, mas não estão limitados a tiazolidinedionas (tais como DRF2725, CS-O11, troglitazona, rosiglitazona, e pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxil]-2-metilpropiónico (divulgado em USSN 09/782.856), e ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorfenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (divulgado em USSN 60/235.708 e 60/244.697).

Uma outra modalidade da presente invenção é o uso dos compostos presentemente divulgados em combinação com agentes anti-virais (tais como os análogos de nucleosídeo que incluem o ganciclovir para o tratamento do câncer). Ver WO 98/04290.

Uma outra modalidade da presente invenção é o uso dos compostos presentemente divulgados em combinação com a terapia de gene para o tratamento do câncer. Para uma vista geral de estratégias genéticas para tratar o câncer veja Hall *et al* (*Am J Hum Gener* (1997) **61**:785-789) e Kufe *et al* (*Cancer Medicine*, 5ª Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). A terapia de gene pode ser usada para liberar qualquer gene supressor de tumor. Exemplos de tais genes incluem, mas não são limitados a, p53, que pode ser liberado através de

transferência de gene mediada por vírus recombinante (ver patente americana No. 6.069.134, por exemplo), um antagonista de uPA/uPAR ("Liberação Mediada por Adenovírus de um Antagonista de uPA/uPAR Suprime o Crescimento de Tumor Dependente de Angiogênese e Disseminação em Camundongos" *Gene Therapy*, agosto (1998) **5(8)**: 1105-13), e interferon gama (*J Immunol* (2000) **164**:217-222).

Os compostos da presente invenção podem igualmente ser administrados em combinação com um inibidor de resistência inerente a multi-fármacos (MDR), em particular MDR associado com os altos níveis de expressão de proteínas transportadoras. Tais inibidores de MDR incluem inibidores de p-glicoproteína (P-gp), tais como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853, verapamil e PSC833 (valsopodar).

Um composto da presente invenção pode ser empregado em união com agentes antieméticos para tratar náusea ou emesis, incluindo emesis aguda, atrasada, fase-tardia, e antecipadora, que pode resultar do uso de um composto da presente invenção, sozinho ou com terapia de radiação. Para a prevenção ou o tratamento de emesis, um composto da presente invenção pode ser usado em união com outros agentes antieméticos, especialmente antagonistas do receptor de neuroquinina-1, antagonistas do receptor 5HT3, tais como ondansetron, granisetron, tropisetron, e zatisetron, agonistas do receptor de GABA<sub>B</sub>, como baclofen, um corticosteróide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten ou outros tais como divulgados nas patentes americanas Nos. 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 e 3.749.712, um antidopaminérgico, tais como as fenotiazinas (por exemplo, proclorperazina, flufenazina, tioridazina e mesoridazina), metoclopramida ou dronabinol. Em uma modalidade, um agente anti-emesis selecionado de um antagonista do receptor do neuroquinina-1, um antagonista do receptor 5HT3 e um corticosteróide é administrado como um adjuvante para o tratamento ou a prevenção de emesis que pode

resultar sobre a administração dos presentes compostos. Os antagonistas do receptor de Neuroquinina-1 do uso em união com os compostos da presente invenção são descritos completamente, por exemplo, nas patentes americanas Nos.

5 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; Publicações de Patente Européia Nos. EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0

10 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709

15 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 e 0 776 893; Publicações de Patente Internacional PCT Nos. WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099,

20 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903,

25 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744,

30 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 e 97/21702; e em Publicações de Patente

35 Inglesas Nos. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, e 2 302 689. A

preparação de tais compostos é completamente descrita nas patentes e publicações mencionadas acima as quais são incorporadas aqui por referência. Em uma modalidade, o antagonista do receptor de neuroquinina-1 para uso em união com os compostos da presente invenção é selecionado de: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorfenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o qual é descrito na patente americana No. 5.719.147.

10 Um composto da presente invenção também pode ser administrado com um agente útil no tratamento da anemia. Tal agente de tratamento da anemia é, por exemplo, um ativador contínuo do receptor de eritropoiese (tal como alfaepoetina).

Um composto da presente invenção também pode ser 15 administrado com um agente útil no tratamento de neutropenia. Tal agente de tratamento de neutropenia é, por exemplo, um fator de crescimento hematopoiético que regula a produção e a função dos neutrófilos tais como um fator de estimulação de colônia de granulócitos humanos, (G-CSF). Exemplos de um G-CSF incluem filgrastim.

20 Um composto da presente invenção também pode ser administrado com um fármaco de acentuação imunológica, tal como levamisol, isoprinosine e Zadaxin.

Um composto da presente invenção também pode ser útil 25 para tratar ou prevenir o câncer, incluindo câncer de osso, em combinação com os bisfosfonatos (entendidos para incluir bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfônicos e ácidos difosfônicos). Exemplos de bisfosfonatos incluem, mas não estão limitados a: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), 30 zoledronate (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato ou cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato e tiludronato incluindo qualquer um e todos os sais, derivados, hidratos e misturas farmaceuticamente 35 aceitáveis dos mesmos.

Assim, o escopo da presente invenção abrange o uso dos

compostos imediatamente reivindicados em combinação com a radiação ionizante e/ou em combinação com um segundo composto selecionado de: Inibidores de HDAC, um modulador do receptor de estrogênio, um modulador do receptor de androgênio, 5 modulador do receptor de retinóide, um agente citotóxico/citostático, um agente antiproliferativo, um inibidor de prenil-proteína transferase, um inibidor de HMG-CoA redutase, um inibidor de angiogênese, um agonista de PPAR- $\gamma$ , um agonista de PPAR- $\delta$ , um agente anti-viral, um 10 inibidor de resistência inerente a multi-fármaco, um agente antiemético, um agente útil no tratamento da anemia, um agente útil no tratamento de neutropenia, um fármaco de acentuação imunológica, um inibidor da proliferação celular e da sinalização de sobrevivência, um agente que interfere com 15 um ponto de checagem do ciclo celular, um agente indutor de apoptose e um bisfosfonato. O termo "administração" e variações do mesmo (por exemplo, "administrar" um composto) em referência a um composto dos meios da invenção introduzindo o composto ou um pró-fármaco do composto no 20 sistema do animal em necessidade de tratamento. Quando um composto da invenção ou pró-fármaco do mesmo estiver fornecido em combinação com um ou mais outros agentes ativos (por exemplo, um agente citotóxico, etc.), "administração" e suas variações são cada uma entendidas para incluir a 25 introdução simultânea e sequencial do composto ou pró-fármaco do mesmo e outros agentes.

Como usado aqui, o termo "composição" tem a intenção de abranger um produto que compreende os ingredientes específicos nas quantidades específicas, assim como qualquer 30 produto que resulte, diretamente ou indiretamente, da combinação dos ingredientes específicos nas quantidades específicas.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" como usado aqui significa quantidade de composto ativo ou agente 35 farmacêutico que evidencia a resposta biológica ou medicinal em um tecido, sistema, animal ou humano que esteja sendo

procurado por um investigador, veterinário, médico ou por outro clínico.

O termo "tratamento" se refere ao tratamento de um mamífero afligido com uma condição patológica e se refere a  
5 um efeito que alivie a condição matando as células cancerígenas, mas também um efeito que resulte na inibição do progresso da condição, e inclui uma redução na taxa de progresso, uma pausa na taxa de progresso, melhora da condição, e cura da condição. O tratamento como uma medida  
10 profilática (isto é profilaxia) também é incluído.

O termo "farmaceuticamente aceitável" como usado aqui pertence aos compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que estão dentro do escopo do julgamento médico  
15 íntegro, apropriado para o uso em contato com os tecidos de um indivíduo (por exemplo, humano) sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, proporcionais com uma relação razoável de benefício/risco. Cada veículo, excipiente, etc. devem  
20 igualmente ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação.

O termo "adjunto" refere o uso dos compostos em união com meios terapêuticos conhecidos. Tais meios incluem regimes citotóxicos de fármacos e/ou radiação de ionização como  
25 usados no tratamento de tipos diferentes de câncer. Em particular, os compostos ativos são conhecidos para potencializar as ações de um número de tratamentos de quimioterapia do câncer, que incluem a classe de topoisomerase de venenos (por exemplo, topotecan, irinotecan, rubitecan), a maioria dos agentes alquilantes conhecidos (por  
30 exemplo, DTIC, temozolamida) e fármacos baseados em platina (por exemplo, carboplatina, cisplatina) usados no tratamento do câncer.

Em uma modalidade, o inibidor de angiogênese a ser usado como o segundo composto é selecionado de um inibidor de  
35 tirosina quinase, um inibidor de fator de crescimento derivado da epiderme, um inibidor de fator de crescimento

derivado de fibroblasto, um inibidor de fator de crescimento derivado de plaqueta, um inibidor de MMP (metaloprotease de matriz), um bloqueador de integrina, interferon- $\alpha$ , interleucina-12, pentosan polisulfato, um inibidor de  
5 ciclooxigenase, carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, esqualamina, 6-O-(cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, ou um anticorpo para VEGF. Em uma modalidade, o modulador do receptor de estrogênio é tamoxifeno ou raloxifeno.

10 Também está incluído no escopo das reivindicações um método para tratar o câncer de que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I em combinação com a terapia de radiação e/ou em combinação com um composto selecionado de: inibidores de  
15 HDAC, um modulador do receptor de estrogênio, um modulador do receptor de androgênio, um modulador do receptor de retinóide, um agente citotóxico/citostático, um agente antiproliferativo, um inibidor de prenil-proteína transferase, um inibidor de HMG-CoA redutase, um inibidor de angiogênese, um agonista de PPAR- $\gamma$ , um agonista de PPAR- $\delta$ , um  
20 agente anti-viral, um inibidor de resistência inerente a multi-fármaco, um agente antiemético, um agente útil no tratamento da anemia, um agente útil no tratamento de neutropenia, um fármaco de acentuação imunológica, um  
25 inibidor de proliferação celular e da sinalização de sobrevivência, um agente que interfere com um ponto de checagem do ciclo celular, um agente indutor de apoptose e um bisfosfonato.

E ainda outra modalidade da invenção é um método para  
30 tratar o câncer que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I em combinação com paclitaxel ou trastuzumab.

A invenção ainda compreende um método para tratar ou impedir o câncer que compreende a administração de uma  
35 quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I em combinação com um inibidor de COX-2.

A presente invenção também inclui uma composição farmacêutica útil para tratar ou impedir o câncer que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I e um composto selecionado de:

5 inibidores de HDAC, um modulador do receptor de estrogênio, um modulador do receptor de androgênio, um modulador do receptor de retinóide, um agente citotóxico/citostático, um agente antiproliferativo, um inibidor de prenil-proteína transferase, um inibidor de HMG-CoA redutase, um inibidor de

10 HIV protease, um inibidore de transcriptase reversa, um inibidor de angiogênese, um agonista de PPAR- $\gamma$ , um agonista de PPAR- $\delta$ , um agente anti-viral, um inibidor de proliferação celular e da sinalização de sobrevivência, um agente que interfere com um ponto de checagem do ciclo celular, um

15 agente indutor de apoptose e um bisfosfonato.

Estes e outros aspectos da invenção serão aparentes a partir dos ensinamentos contidos aqui.

**Abreviaturas usadas na descrição da química e nos Exemplos que seguem são:**

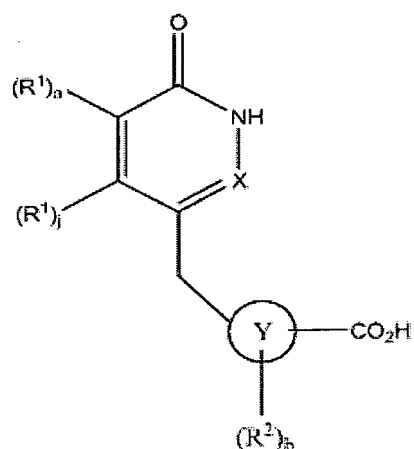
20 AcOH (ácido acético); DCM (diclorometano); DIPEA (N,N'-Diisopropiletilamina); DMA (N,N-dimetilacetamida); DMAP (4-dimetiaminooiridina); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetil sulfóxido); eq. (equivalente); EtOAc (acetato de etila); HBTU (O-Benzotriazola-N,N,N',N'-tetrametil-uronium-hexafluor-

25 fosfato); NaH (hidreto de sódio); RMN (ressonância magnética nuclear); PyBOP (IH-benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino fosfonium); RP-HPLC (cromatografia líquida de alta performance de fase reversa); TA (temperatura ambiente); sat. aq. (aquoso saturado); TBTU (O-(1H-benzotriazol-1-il)-

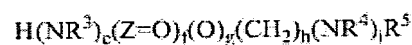
30 N,N,N',N'-tetrametiluronium tetrafluorborato); TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoracético); e TF (tetrahidrofurano).

Compostos de fórmula I onde c é 0 e d é 1 podem ser preparados pela condensação de um composto de fórmula IA com

35 um composto de fórmula IB:



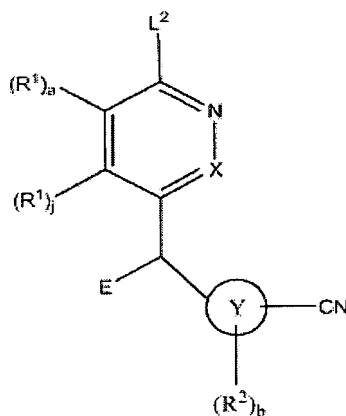
(IA)



(IB)

onde a, b, e, f, g, h, i, j, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definidos acima. A reação pode geralmente ser realizada na presença de agentes de acoplamento tais como HBTU e DIPEA, em um solvente tal como DMA aproximadamente na temperatura ambiente. Um agente do acoplamento tal como TBTU e um solvente tal como DMF também pode ser usado. Condições análogas de acoplamento podem ser usadas em qualquer etapa da síntese dos compostos de fórmula I usando combinações apropriadas de materiais de partida.

Os compostos de fórmula IA podem ser preparados pela hidrólise e descarboxilação simultâneos de um composto de fórmula IC:

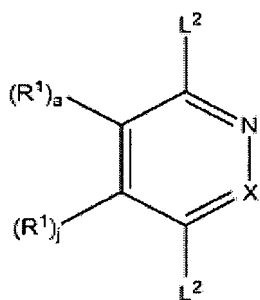


(IC)

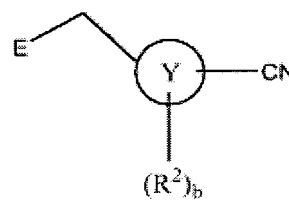
onde a, b, j, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y são conforme definidos acima, E é um elétron retirador de grupo, tal como ciano e L<sup>2</sup>

é um grupo de saída tal como halogênio, por exemplo, flúor ou cloro. A reação é realizada geralmente sob condições ácidas ou básicas. Por exemplo, uma base tal como o NaOH pode ser usada em uma temperatura aproximadamente de 90°C. A reação  
5 pode ser realizada em solventes tais como AcOH e HCl sob refluxo.

Os compostos da fórmula IC podem ser preparados reagindo um composto de fórmula ID com um composto de fórmula IE:



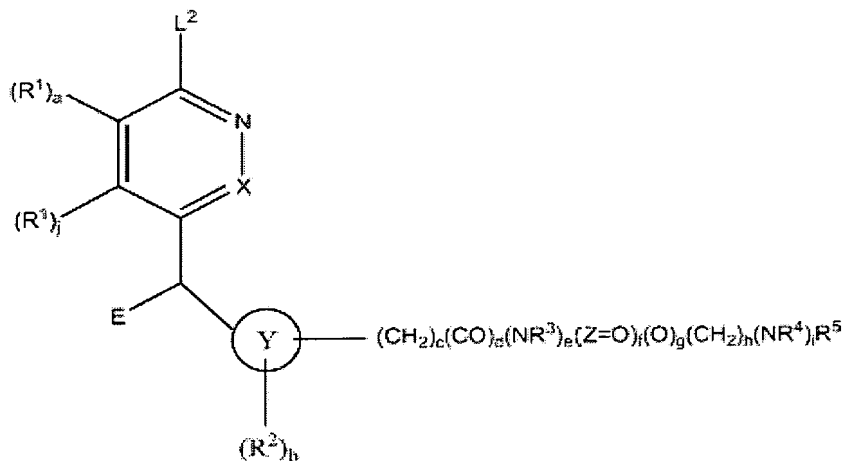
(ID)



(IE)

10 onde a, b, j, R¹, R², X, Y, E e cada L² são independentemente como definido acima. A reação é realizada geralmente na presença de uma base tal como NaH, em um solvente tal como DMF aproximadamente de 0°C à temperatura ambiente.

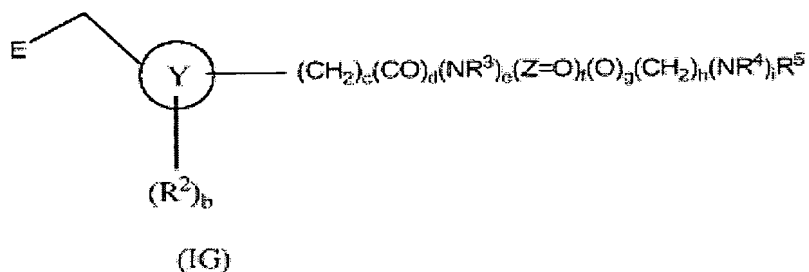
15 Alternativamente, compostos de fórmula I podem ser preparados através de hidrólise e descarboxilação simultâneos de um composto da fórmula IF:



(IF)

onde a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, L<sup>2</sup> e E são conforme definidos acima. A reação é realizada geralmente sob condições ácidas ou básicas.

Compostos da fórmula IF podem ser preparados reagindo um  
5 composto de fórmula ID com um composto da fórmula IG:



onde b, c, d, e, f, g, h, i, Y, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e E são conforme definidos acima. A reação é realizada geralmente na presença de uma base tal como NaH, em um solvente tal como  
10 DMF aproximadamente de 0°C à temperatura ambiente.

Onde a síntese dos intermediários e dos materiais de partida não é descrita, estes compostos são comercialmente disponíveis ou podem ser feitos a partir de compostos comercialmente disponíveis por métodos padrão ou por extensão  
15 dos Exemplos contidos aqui.

Compostos de fórmula I podem ser convertidos a outros compostos de fórmula I por métodos conhecidos ou pelos métodos descritos nos Exemplos.

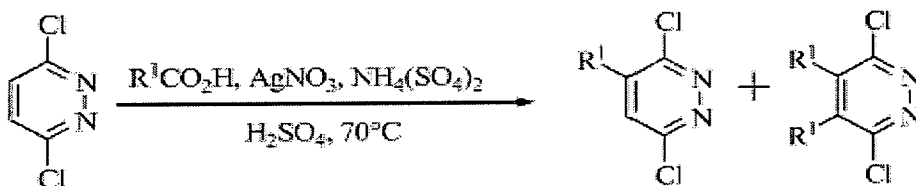
Durante qualquer uma das seqüências sintéticas descritas  
20 aqui, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em algumas das moléculas referidas. Isto pode ser conseguido por meio de grupos de proteção convencionais, tais como aqueles descritos em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, Greene, T.W. e Wuts, P.G.M.; Wiley Interscience, 1999 e Kocienski, P.J. *Protecting Groups*, Thieme, 1994. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos na arte. Por exemplo, quando o grupo de proteção Boc está presente, ele pode ser removido pela adição  
25 de TFA nos solventes tais como DCM e/ou MeCN aproximadamente na temperatura ambiente. EtOAc na presença de HCl e de 1,4-

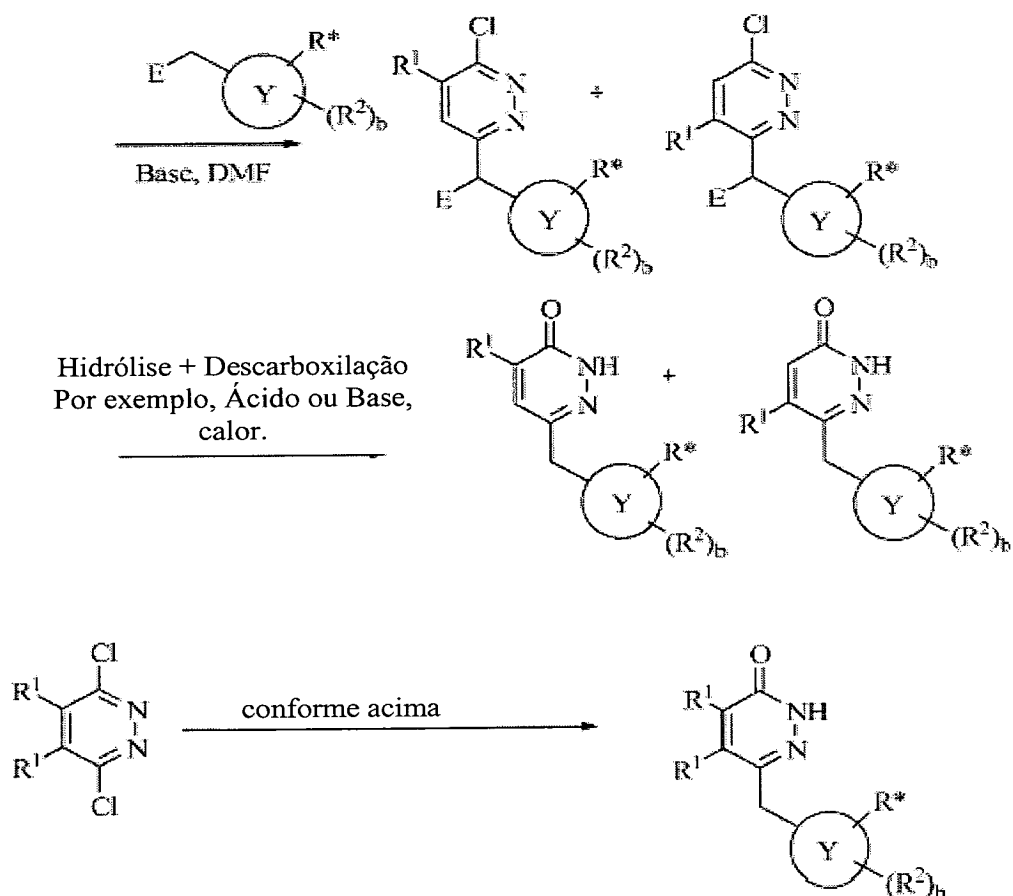
dioxano pode alternativamente ser usado, aproximadamente na temperatura ambiente. O grupo de proteção benzilcarbonil pode ser removido pela hidrogenação usando métodos padrão, tais como o tratamento com um catalizador tal como Pd/C, em um  
 5 solvente tal como o metanol sob uma atmosfera de hidrogênio.

Os compostos desta invenção foram preparados de acordo com os esquemas a seguir. Todas as variáveis dentro da fórmula são conforme definidas acima.

### Esquema 1

10 Compostos descritos nesta invenção podem ser preparados usando os métodos descritos abaixo. Por exemplo, 3,6-dicloro-4-alkilpiridazina e 3,6-dicloro-4,5-dialquilpiridazinas podem ser obtidas seguindo por adição radicalar à  
 15 dicloropiridazina, os radicais apropriados são gerados pela descarboxilação do ácido alcanóico apropriado com peroxodissulfato de amônia na presença de Ag (I), como descrito em *Org. Prep. + Proc. Int.* 1988, 20, 117. A reação dos derivados 3,6-dicloropiridazina substituídos com um grupo heteroaromático que carrega um grupo metileno ativado,  
 20 ativado por um elétron retirador de grupo tal como um éster ou uma nitrila, na presença de base permite o deslocamento dos grupos de cloro para dar uma mistura de duas 3-((hetero)arilmetil)piridazinas regioisoméricas. A hidrólise desta mistura isomérica, com descarboxilação e hidrólise  
 25 simultânea do grupo imino cloreto, resulta na formação do andaime desejado. Neste estágio a mistura dos isômeros pode ser separada (**Esquema 1**).





onde:

E é um elétron retirador de grupo, por exemplo, -CO<sub>2</sub>Alquil, -CN;

5 R\* é (CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>(CO)<sub>d</sub>(NR<sup>3</sup>)<sub>e</sub>(Z=O)<sub>f</sub>(O)<sub>g</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>(NR<sup>4</sup>)<sub>i</sub>R<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> é C<sub>1-6</sub>alquil; e

todas as variáveis são como definido acima.

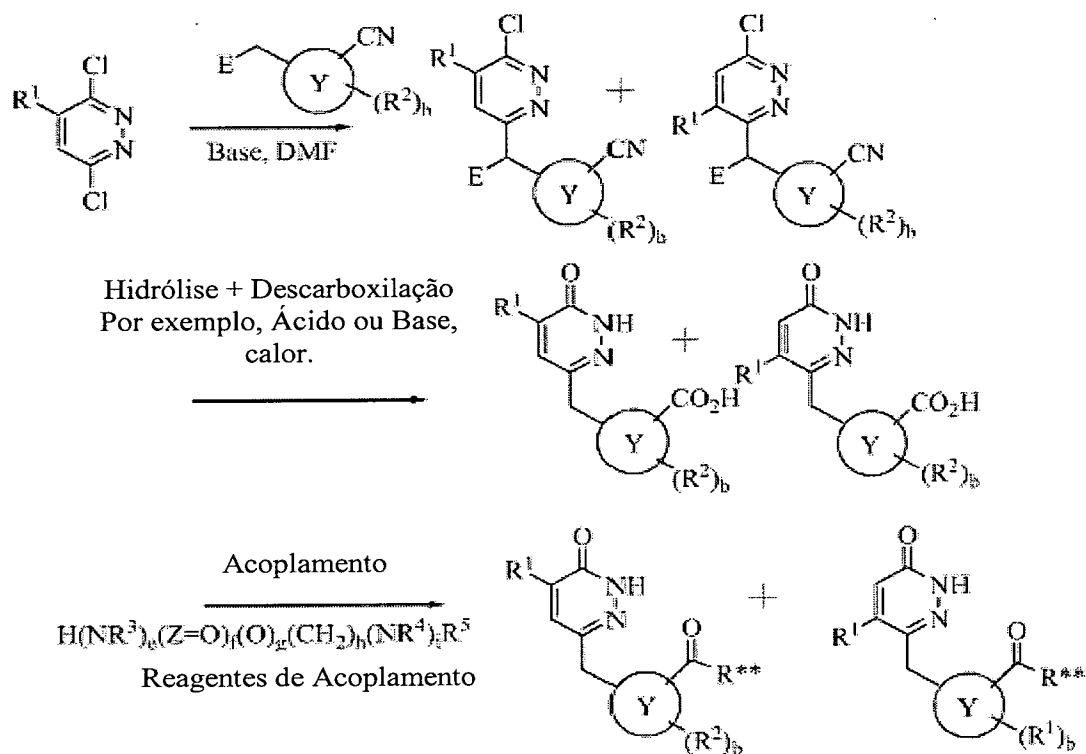
### Esquema 1

### Esquema 2

10 Sob determinadas circunstâncias o grupo (hetero)aromático pode carregar uma alça funcional que possa ainda ser manipulada para produzir outros derivados. Por exemplo, uma nitrila (hetero)aromática pode ser carregada através da seqüência sintética. Este grupo funcional pode ser

15 hidrolisado durante a reação de descarboxilação para produzir o ácido carboxílico correspondente. Por sua vez, isto pode

ser acoplado com várias aminas para produzir os inibidores desejados de PARP (**Esquema 2**).



onde:

5 E é um elétron retirador de grupo, por exemplo,  $-CO_2Alquil$ ,  $-CN$ ;

$R^{**} = (NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_iR^5$ ; e

toda variável é como definida acima.

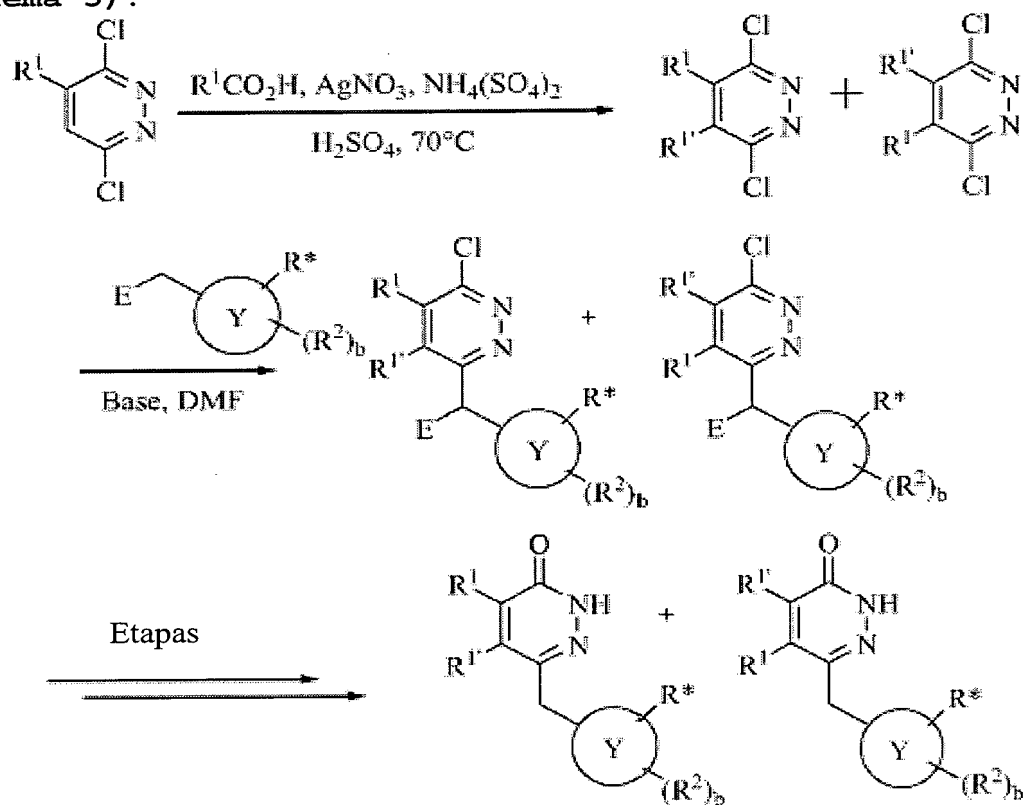
### Esquema 2

10 Os inibidores da presente invenção podem ser transformados em outros derivados relacionados através de transformações padrão conhecidas àquelas com habilidade na técnica. Por exemplo: reações de acoplamento dos grupos aminos com: ácidos carboxílicos usando reagentes de

15 acoplamento tipo HBTU, HATU, TBTU e PyBoP, ou com grupos acil ativados; reações de sulfonilação usando cloretos de sulfonila; ou as aminações redutivas usando um derivado de carbonila e um grupo amino, usando um agente de redução tipo cianoborohidreto de sódio.

3,6-dicloro-4-alkilpiridazinas podem ser preparadas pela adição do radical alkil à dicloropiridazina, como descrito previamente. 3,6-dicloro-4-alkil-5-alkil\*-piridazinas assimétricas, podem então ser formadas reagindo com um segundo radical alkil pela descarboxilação do ácido alcanóico apropriado com peroxodissulfato de amônio na presença de Ag(I), como descrito em *Org. Prep. + Proc. Int.* 1988, 20, 117. As seqüências da reação como descritas acima permitem a elaboração dos inibidores desejados de PARP

10 (Esquema 3).



onde:

E é um elétron retirador de grupo, por exemplo, -CO<sub>2</sub>Alquil, -CN;

15 R\* é (CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>(CO)<sub>d</sub>(NR<sup>3</sup>)<sub>e</sub>(Z=O)<sub>f</sub>(O)<sub>g</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>(NR<sup>4</sup>)<sub>i</sub>R<sup>5</sup>;

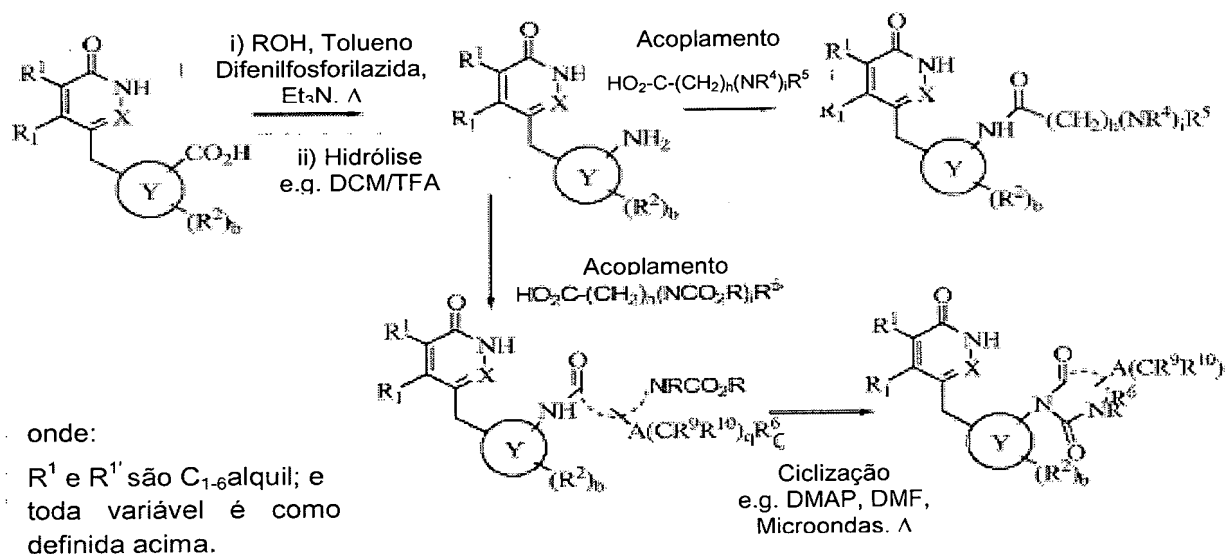
R<sup>1</sup> e R<sup>1'</sup> são C<sub>1-6</sub>alquil; e

toda variável é como definida acima.

Esquema 3

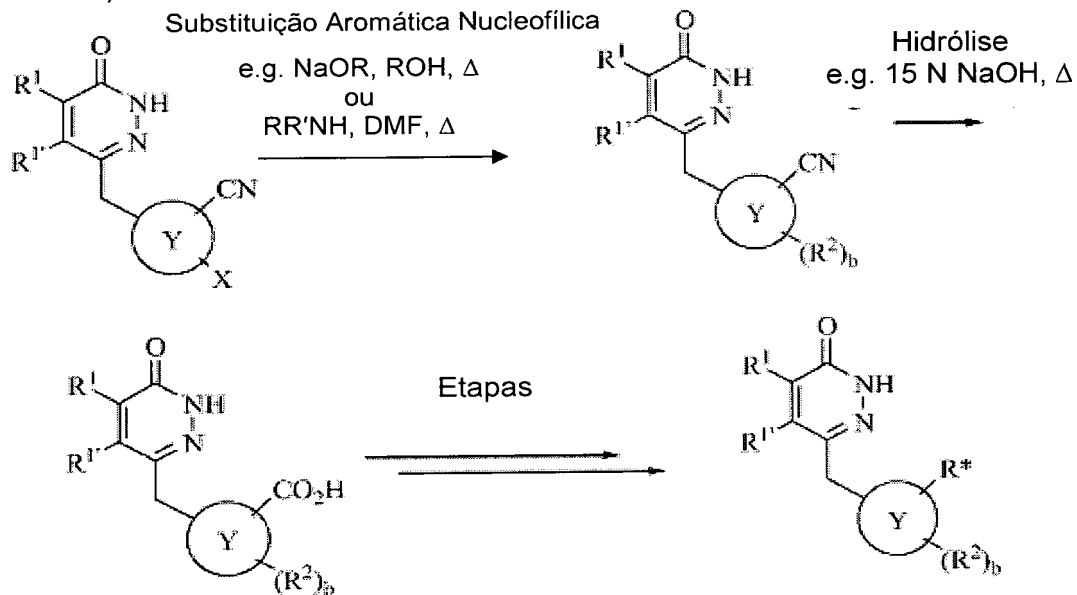
**Esquema 4**

Um método alternativo para converter estes inibidores de PARP em compostos relacionados é usando uma reação de Curtius. Um composto que contém um ácido carboxílico pode ser tratado com difenilfosforil azida em um solvente alcoólico sob refluxo e submeter-se a uma reação do rearranjo de Curtius para o carbamato correspondente. Este carbamato pode então ser hidrolizado sob condições ácidas ao derivado (hetero)anilina correspondente que, depois disso, pode ser elaborado nos inibidores desejados de PARP pela reação de acoplamento sob condições padrão (**Esquema 8**). Em uma maneira relacionada, o derivado (hetero)anilina pode ser acoplado com ou um anídrido de acila e então ainda ciclisado para a imida correspondente pela adição de um reagente de acoplamento tal como TBTU. Alternativamente, a (hetero)anilida pode ser acoplada com um ácido carboxílico contendo uma porção carbamato, subsequente irradiação de microonda na presença de DMAP permite a ciclicização para a urea cíclica correspondente.

**Esquema 4****Esquema 5**

Um método adicional para converter um tipo de inibidor em outro é realizar uma reação de substituição aromática

nucleofílica no anel Y. Por exemplo, um grupo halogênio, por exemplo, um fluoreto, no anel (hetero)aromático, pode ser deslocado com um íon alcóxido ou um grupo amino. O tratamento com alcóxido de sódio em um solvente alcoólico em refluxo  
 5 permite que um grupo alcoxi seja introduzido no anel Y. Alternativamente, o aquecimento vigoroso do substrato em uma solução da amina em um solvente polar como DMF, em um recipiente selado de reação, permite a formação de grupos alquilamino e dialquilamino no anel Y. Manipulações de grupos  
 10 funcionais subsequentes tais como a hidrólise de grupos nitrila em meios fortemente básicos sob refluxo e acoplamento, dão os inibidores desejados de PARP (**Esquema 5**).



15 X = halogênio, por exemplo, flúor  
 $R^*$  é  $(CH_2)_c(CO)_d(NR^3)_e(Z=O)_f(O)_g(CH_2)_h(NR^4)_iR^5$ ;  
 $R, R, R^1$  e  $R^{1'}$  são  $C_{1-6}$ alquil;  
 e todas as variáveis são como definidas acima.

### Esquema 5

20 Os compostos exemplificados descritos aqui foram testados pelos ensaios descritos abaixo e demonstraram ter um valor  $IC_{50}$  de menos que  $5\mu M$ .

#### Ensaio PARP-1 SPA

**Reagentes de trabalho**

**Tampão do ensaio:** Tris 100mM pH 8, MgCl<sub>2</sub> 4mM, Spermina 4mM, 200mM KCl, Nonidet P-40 0,04%.

**Mistura da enzima:** Tampão do ensaio (12,5 ul), DTT 100 mM (0,5 ul), PARP-1 (5 nM, Trevigen 4668-500-01), H<sub>2</sub>O (para 35 ul).

**Mistura nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD)/DNA:** [<sup>3</sup>H-NAD] (250 uCi/ml, 0,4 ul, Perkin-Elmer NET-443H), NAD (1,5 mM, 0,05 ul, SIGMA N-1511), NAD Biotinilado (250 uM, 0,03 ul, Trevigen 4670-500-01), tимо de bezerro ativado (1mg/ml, 0,05ul, Amersham Biosciences 27-4575), H<sub>2</sub>O (para 10ul).

**Mistura desenvolvida:** Grânulos de Streptavidina (5mg/ml, Amersham Biosciences RPNQ 0007) dissolvidos em EDTA 500 mM.

15 **Projeto experimental**

A reação é realizada em uma microplaca de 96 poços com um volume final de 50 uL/poço. Adicionar 5ul da solução 5%DMSO/composto, adicionar a mistura de enzima (35ul), começar a reação adicionando NAD/DNA, misturar (10 uL) e  
20 incubar por 2 horas à TA. Parar a reação adicionando a mistura desenvolvida (25 ul) e incubar por 15 min à TA. Medir usando um instrumento Packard TOP COUNT.

**EXEMPLO 1**

25 **4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato (A4)**

Etapa 1: 5-[(6-cloro-5-etilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorbenzonitrila (A1) e 5-[6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorbenzonitril (A2)

A uma solução gelada com gelo de 5-(cianometil)-2-fluorbenzonitrila (1 eq) e 3,6-dicloro-4-etilpiridazina (1,9 eq) (referência: *Org. Prep. + Proc. Int.* 1988, 20, 117 e US 4 628 088, 1986) em DMF, foi adicionado NaH em porções (2,1 eq). A reação foi agitada a 0°C por 15 minutos e então aquecida à TA e agitada por 2 horas. A reação foi cessada com  
35 sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> e extraída com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e

concentradas sob a pressão reduzida. Uma mistura isomérica de 4- e de 5- etilpiridazina foi separada por cromatografia de sílica gel, eluída com 9:1 Hexano:EtOAc para propiciar primeiro o isômero 5-substituído (A1) e subseqüentemente o isômero 4-substituído (A2).

5-[(6-cloro-5-etilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorobenzonitrila (A1):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80-7,78 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,31-7,29 (1H, m), 5,63 (1H, s), 2,81 (2H, qd,  $J = 7,6$  e  $3,1$  Hz), 1,31 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz). MS(ES)  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFN}_4$  requerido: 300/302, encontrado: 301/303 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorobenzonitrila (A2):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,75-7,67 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,30 (1H, t,  $J = 8,6$  Hz), 5,74 (1H, s), 2,80-2,70 (1H, m), 2,60-2,50 (1H, m), 1,26 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz). MS(ES)  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFN}_4$  requerido: 300/302, encontrado: 301/303 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapla 2: ácido 5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzóico (A3)

Uma mistura de A1 (1 eq) em AcOH, HCl concentrado e  $\text{H}_2\text{O}$  (1:2:1, 0,065 M) foi aquecida sob refluxo durante a noite, então resfriada à TA e diluída com o  $\text{H}_2\text{O}$  e EtOAc e separada. A fase aquosa foi lavada com EtOAc e os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrados sob a pressão reduzida. O extrato bruto foi dissolvido em AcOH e NaOAc (2 eq) foi adicionado. A solução resultante foi aquecida sob refluxo por 1 hora. A mistura reacional foi resfriada e a mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada duas vezes com a salmoura, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente removido sob a pressão reduzida. O resíduo foi retirado em  $\text{H}_2\text{O}$  e à suspensão resultante foi adicionado uma solução aquosa de NaOH de 23 M (8 eq) e aquecido a  $90^\circ\text{C}$  por 30 min. A solução reacional foi resfriada então acidificada para pH 4 com HCl 2 M. A mistura foi agitada por 10 min e filtrada. O sólido resultante foi lavado sequencialmente com  $\text{H}_2\text{O}$ , hexanos,  $\text{Et}_2\text{O}$ , EtOAc e seco sob alto vácuo para dar o composto de título como um pó alaranjado pálido.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13,30 (0,5H, br. s), 12,74 (1H, s), 7,78-7,75 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,31-7,25 (1H, m), 7,72 (1H, s), 3,94 (2H, s), 2,45 (2H, J = 7,5 Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS(ES)  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$  requerido: 276, encontrado: 277 (M+H) $^+$ .

Etapa 3: 4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato (A4)

A uma solução de A3 (1 eq) em DMA foi adicionado HBTU (2 eq), *tert*-butil 1-homo-piperazinacarboxilato (1,9 eq), e DIPEA (3,4 eq). A mistura foi agitada durante a noite à TA e então a mistura reacional foi concentrada, o extrato bruto foi dissolvido em DCM, e lavado duas vezes com  $\text{H}_2\text{O}$ , seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrado sob a pressão reduzida. O óleo alaranjado resultante foi dissolvido em uma mistura 6 M de HCl/EtOH (2:1) e a mistura foi agitada à TA por 1h. A solução foi concentrada, baseificada com solução de  $\text{NH}_3$  aq. conc. Para pH 9, e então os produtos orgânicos foram extraídos com DCM. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com  $\text{H}_2\text{O}$ , salmoura, secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente removido sob a pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de RP-HPLC preparativa, usando  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes (coluna: Água X-Terra C18) e as frações associadas do produto foram liofilizadas para dar o composto de título como um pó incolor.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,76 (1H, s), 8,79 (2H, br. s), 7,45-7,27 (3H, m), 7,19 (1H, s), 3,93 (2H, s), 3,85-3,74 (2H, m), 3,56 (1H, m), 3,39-3,20 (5H, m), 2,45 (2H, J = 7,5 Hz), 2,08-1,91 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS(ES)  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_2$  requerido: 358, encontrado: 359 (M+H) $^+$ .

## EXEMPLO 2

4-{5-[(4-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato (B3)

Etapa 1: ácido 5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoico (B1)

Uma solução do Exemplo 1, A2 (1 eq) em AcOH:HCl conc.:

H<sub>2</sub>O (1:10:1, 0,065 M) foi aquecida sob refluxo durante a noite. A mistura reacional foi resfriada então para TA e diluída com água/EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrada sob a pressão  
 5 reduzida. MS(ES) C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requerido: 294/296, encontrado: 295/297 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: 4-{5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato (B2)

A uma solução de B1 (1 eq) em DMA foi adicionado HBTU (2  
 10 eq), *tert*-butil 1-homopiperazinacarboxilato (2 eq) e DIPEA (3,1 eq) e a mistura foi agitada durante a noite à TA. A mistura reacional foi concentrada sob a pressão reduzida e o extrato bruto foi dissolvido em DCM, lavado com H<sub>2</sub>O (2x), seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e o solvente removido sob pressão reduzida. O  
 15 extrato bruto resultante foi dissolvido em uma solução 6M de HCl:EtOH (3:1) e a mistura foi agitada à TA por 2h. A solução reacional foi concentrada, baseificada com amônia aquosa para pH 9 e a mistura foi extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e  
 20 concentradas sob a pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de RP-HPLC preparativa, usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes (coluna: Água X-Terra C18). As frações associadas do produto foram liofilizadas para dar o composto de título como óleo amarelo. MS(ES) C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>4</sub>O  
 25 requerido: 376/378, encontrado: 377/379 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: 4-{5-[4-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato (B3)

Uma mistura de B2, NaOAc (2 eq) e AcOH (0,16 M) foi  
 30 aquecida sob refluxo por 4h. A mistura reacional foi resfriada para TA e concentrada sob a pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa, usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes (coluna: Água X-Terra C18). As frações associadas do produto foram  
 35 liofilizadas para dar o composto de título. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,80 (1H, m), 8,84 (2H, s), 7,38-7,28 (3H, m),

6,66 (1H, s), 4,01 (2H, s), 3,85-3,7 (2H, m), 3,55 (1H, m),  
 3,36-3,32 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,16 (1H, m),  
 2,45-2,42 (2H, m), 2,06 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,11-1,07 (3H,  
 m). MS(ES) C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requerido: 358, encontrado: 359  
 5 (M+H)<sup>+</sup>.

### EXEMPLO 3

#### 6-{3[(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-4-fluorbenzil}-4-etilpiridazin-3(2H)-ona (Cl)

A uma solução do Exemplo 1, A4 (1 eq) em DCM: DMF (2:1,  
 10 0.5 M), foi adicionado DIPEA (3 eq), seguido por AcCl (1,2  
 eq). Após agitação por 30 min à TA, o solvente foi removido  
 sob pressão reduzida e o extrato bruto redissolvido em EtOAc,  
 lavado com HCl 1M, seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e foi concentrado sob  
 pressão reduzida. O extrato bruto resultante foi dissolvido  
 15 em THF: H<sub>2</sub>O (1:1) e LiOH (2 eq) foi adicionado, após agitação  
 por 40 min à TA a mistura reacional foi extraída com EtOAc.  
 As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura,  
 secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas sob pressão reduzida, para  
 propiciar o composto de título como pó amarelo. <sup>1</sup>H RMN (400  
 20 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,6 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,28-7,17 (3H,  
 m), 3,92 (2H, m), 3,82-3,66 (3H, m), 3,60-3,48 (3H, m), 3,43-  
 3,30 (2H, m), 2,46 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,05 (1,5H, s), 1,89  
 (1,5H, s), 1,88-1,49 (2H, m), 1,12 (3H, t, J = 7,3 Hz).  
 MS(ES) C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> requerido: 400, encontrado: 401 (M+H)<sup>+</sup>.

25

### EXEMPLO 4

#### 1-Acetil-4-{5-[(6-cloro-4-etilpiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepano (Dl)

O composto de título foi preparado como descrito no  
 Exemplo 3 a partir do Exemplo 2, B3. Foi obtido como pó  
 30 branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,78 (1H, s), 7,32-7,14  
 (3H, m), 6,65 (1H, s), 4,01-3,99 (2H, m), 3,79-3,63 (3H, m),  
 3,53-3,48 (3H, m), 3,40-3,27 (2H, m), 2,48 - 2,41 (2H, m),  
 2,04-2,02 (3H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,55-1,46 (1H, m),  
 1,11-1,06 (3H, m). MS(ES) C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> requerido: 400,  
 35 encontrado: 401 (M+H)<sup>+</sup>.

### EXEMPLO 5

**4-Etil-6-(4-flúor-3-{[3(trifluormetil)-5,6-dihidro  
[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzil)  
piridazin-3(2H)-ona (E1)**

A uma solução do Exemplo 1, A3 (1 eq) em DMF (0,2 mL,  
5 0,28 M) foi adicionado HBTU (1,2 eq) e DIPEA (1 eq). A  
solução resultante foi agitada por 10 min à TA. Então,  
adicionou-se uma solução de cloreto de 3-(trifluormetil)-  
5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7-ium (Pedido  
Internacional de PCT, WO 2005020929) (1,1 eq) e DIPEA (1,2  
10 eq) em DMF (0,2 mL, 0,28 M). A mistura reacional foi agitada  
durante a noite à TA. O extrato bruto foi purificado através  
de RP-HPLC preparativa, usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1%  
TFA) como eluentes. As frações do produto foram liofilizadas  
para dar o composto de título como um pó branco. <sup>1</sup>H RMN (300  
15 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12,74 (1H, s), 7,47-7,31 (3H, m), 7,20 (1H,  
s), 5,11-5,09 (1,4H, m), 4,77-4,75 (0,7H, m), 4,27-4,18  
(2,6H, m), 3,94 (2H, s), 3,80-3,78 (1,3H, m), 2,44 (2H, q, J  
= 7,3 Hz), 1,11 (3H, t, J = 7,3 Hz). O MS(ES) C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>  
requerido: 450, encontrado: 451 (M+H)<sup>+</sup>.

20

**EXEMPLO 6**

**4-{5-[(5-Etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato  
(F8) e 4-{5-[(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)  
metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato  
25 (F9)**

Etapa 1: 3,6-Dicloro-4-etil-5-metilpiridazina (F1)

A uma suspensão de 3,6-dicloro-4-etilpiridazina (1 eq),  
AgNO<sub>3</sub> (0,7 eq) e AcOH (2,8 eq) em H<sub>2</sub>O (9,4 mL, 0,6M) foi  
adicionado uma solução de ácido sulfúrico concentrado (6,6  
30 eq) em H<sub>2</sub>O (9,4 mL, 0,6 M) a 50°C, seguido pela adição de uma  
solução de peroxodissulfato de amônio (5,4 eq) em H<sub>2</sub>O (9,4 mL,  
0,6 M) a 60°C por 20 min. A mistura reacional foi aquecida a  
70-75°C por 30 min. Após o resfriamento, a mistura reacional  
foi ajustada para pH 7 com uma solução de hidróxido de amônio  
35 a 25%, e extraída com Et<sub>2</sub>O. Os extratos foram lavados com H<sub>2</sub>O  
e secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi removido sob alto vácuo. O

resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel, eluindo com éter de petróleo:EtOAc 9:1, para propiciar o produto desejado como cristais incolores.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,85 (2H, q,  $J = 7,6$  Hz), 2,45 (3H, s), 1,21 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz).

Etapa 2: 5-[(6-Cloro-5-etil-4-metilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorbenzonitrila (F2) e 5-[(6-cloro-4-etil-5-metilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorbenzonitrila (F3)

Os compostos de título foram preparados como descritos no Exemplo 1, A1 e A2. Foi obtida uma mistura isomérica (relação 1:1), cujos isômeros não pudessem ser separados pela cromatografia de sílica gel (eluentes: éter de petróleo:EtOAc, 7:3).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77-7,67 (4H, m), 7,32-7,27 (2H, s), 5,76-5,72 (2H, m), 2,84 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 2,71-2,69 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,21 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,06 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz). MS(ES)  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4$  requerido: 314/316, encontrado: 315/317 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapa 3: ácido 5-[(5-Etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzóico (F4) e ácido 5-[(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzóico (F5)

Os compostos de título foram preparados como descrito no Exemplo 1, A3 a partir da mistura de F2 e F3 e os produtos desejados foram obtidos em uma mistura de isômeros F4 e F5. MS(ES)  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$  requerido: 290, encontrado: 291 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapa 4: tert-Butil 4-{5-(5-etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepane-1-carboxilato (F6) e tert-Butil 4-{5-(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil}-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepane-1-carboxilato (F7)

A uma solução de F4 e de F5 (1 eq) em DMA foi adicionado HBTU (1,2 eq), tert-butil 1-homo-piperazinacarboxilato (1,4 eq), e DIPEA (3 eq). A mistura reacional foi agitada por 1h à TA. O extrato bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa, usando  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes e as frações associadas do produto foram liofilizadas para dar os

compostos de título como uma mistura isomérica 1,6:1. MS(ES)  $C_{25}H_{33}FN_4O_4$  requerido: 472, encontrado: 473 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: 4-{5-[(5-etil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato (F8) e 4-{5-[(4-etil-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato (F9)

A mistura F6 e F7 foi dissolvida em uma solução de TFA:  $CH_2Cl_2$  (1:2, 2,1 mL) e a solução resultante foi agitada por 1h à TA. O solvente foi concentrado e o resíduo foi dissolvido em MeCN:  $H_2O$ , congelado e então liofilizado. Os compostos de título foram obtidos como uma mistura de (F8:F9 razão: 0,42/0,58). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,70-12,67 (1H, m), 8,86 (2H, s), 7,36-7,21 (3H, m), 3,95 (2H, s), 3,90-3,55 (2H, m), 3,54-3,04 (6H, m), 2,45-2,40 (2H, m), 2,02 (3H, s), 1,99 (2H, s), 1,02-0,92 (1,7H, m, produto principal), 0,91-0,81 (1,3H, m, produto menor), MS(ES)  $C_{20}H_{26}FN_4O_2$  requerido: 372, encontrado: 373 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 7

20 4-{2-Flúor-5-[(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato (G3)

Etapa 1: 5-[(6-Cloro-5-isopropilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorbenzonitrila (G1)

A uma solução gelada com gelo de 5-(cianometil)-2-fluorbenzonitrila (1 eq) e 3,6-dicloro-4-isopropilpiridazina (1,3 eq) (referência: *Org. Prep. + Proc. Int.* 1988, 20, 117 e US 4 628 088, 1986) em THF (38 mL, 0,1 M) foi adicionado NaH (1 eq) em porções. A reação foi agitada a 0°C por 15 min e então aquecida à TA e agitada por 2 horas. A reação foi cessada com  $NaHCO_3$  sat. aq. e extraído com EtOAc. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ( $Na_2SO_4$ ) e concentradas sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado através de cromatografia de sílica gel, eluindo com éter de petróleo:EtOAc (8:2) para propiciar o composto de título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) δ <sup>1</sup>H RMN: 7,80-7,79 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,31-7,29 (1H, m), 5,63 (1H, s),

3,34-3,28 (1H, m), 1,36-1,29 (6H, m). MS(ES)  $C_{16}H_{12}ClFN_4$  requerido: 314/316, encontrado: 315/317 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: ácido 2-Flúor-5-[(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzóico (G2)

5 O composto de título foi preparado como descrito no Exemplo 1, A3. MS(ES)  $C_{15}H_{15}FN_2O_3$  requerido: 290, encontrado: 291 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: 4-{2-Flúor-5-[(5-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato (G3)

10 O composto de título foi preparado conforme descrito no Exemplo 6 etapas 4+5. O composto de título foi obtido como pó amarelo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,76 (1H, s), 8,74 (2H, br. s), 7,45-7,28 (3H, m), 7,19-7,17 (1H, m), 3,94 (2H, s), 3,86-3,73 (2H, m), 3,55-3,18 (6H, m), 3,02-3,00 (1H, m), 2,07-1,90 (2H, m), 1,15-1,12 (6H, m). MS(ES)  $C_{20}H_{25}FN_4O_2$  requerido: 372, encontrado: 373 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 8

20 4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato (H2)

Etapa 1: tert-Butil 4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepano-1-carboxilato (H1)

25 A uma solução do Exemplo 14, N4 (1 eq) em DMA (3,7 mL, 0,4M) foi adicionado HBTU (1,2 eq), tert-butil 1-homopiperazinacarboxilato (1,4 eq), e DIPEA (3 eq). A mistura reacional foi agitada por 1h à TA. A reação foi cessada com NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. e extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa, usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes, e as frações associadas do produto foram liofilizadas para dar o composto de título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,69 (1H, s), 7,31-7,07 (3H, m), 4,00-3,98 (2H, m), 3,72-3,54 (3H, m), 3,39-3,35 (4H, m),

35

3,29-3,27 (1H, m), 2,03 (6H, br. s), 1,79-1,77 (1H, m), 1,50-1,48 (1H, m), 1,42 (7,7H, s), 1,31 (2,3H, s). MS(ES)  $C_{24}H_{31}FN_4O_4$  requerido: 458, encontrado: 459 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Etapa 2: 4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato(H2)}

O composto de título foi preparado como descrito no Exemplo 6 etapa 5 e obtido como um pó amarelo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,73 (1H, s), 8,11 (2H, br. s), 7,36-7,26 (3H, m), 4,00 (2H, s), 3,85-3,54 (2H, m), 3,37-3,20 (6H, m), 10 2,05-2,03 (7H, m), 1,90-1,88 (1H, m). MS(ES)  $C_{19}H_{23}FN_4O_2$  requerido: 358, encontrado: 359 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 9

15 1-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorobenzoil}piperazin-1-il)-N,2-dimetil-1-oxopropan-2-aminium trifluoracetato (I2)}

Etapa 1: 4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-ium trifluoracetato (I1)}

20 A uma solução do Exemplo 14 intermediário, N4 (1 eq) em DMF (0,97 mL, 0,4 M) foi adicionado HBTU (1,2 eq) e DIPEA (5 eq). Após 10 min à TA, adicionou-se o *tert*-butil 1-piperazinacarboxilato (1,2 eq) e a solução reacional foi agitada durante a noite à TA. A reação foi cessada com NaHCO<sub>3</sub> 25 sat. aq. e extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada uma vez com HCl 1N e salmoura. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas sob pressão reduzida. O extrato bruto foi dissolvido em uma solução de TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:2, 3,4 mL) e a 30 solução resultante foi agitada por 1h à TA. O solvente foi removido até secura e o extrato bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa, usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes (coluna: Água X-Terra C18). As frações do produto foram liofilizadas para dar o composto de título como 35 cristais amarelos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,71 (1H, s), 8,92 (2H, br. s), 7,32-7,30 (3H, m), 4,00 (2H, s), 3,86-

3,84 (2H, m), 3,46-3,44 (2H, m), 3,25-3,23 (2H, m), 3,11-3,09 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,04 (3H, s). MS(ES)  $C_{18}H_{21}FN_4O_2$  requerido: 344, encontrado: 345 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Etapa 2: 1-(4-(5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzil)piperazin-1-il)-N,2-dimetil-1-oxopropan-2-aminium trifluoracetato (I2)

N-BOC-N,2-dimetilalanina (3 eq), HATU (3 eq) e DIPEA (3 eq) foram dissolvidos em DMF (40  $\mu$ L, 0,1 M). Após 10 min à TA, adicionou-se uma solução de I1 e DIPEA (1,2 eq) em DMF 10 (0,1 mL, 0,3 M). A solução reacional foi agitada durante a noite à TA. O extrato bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa, usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes (coluna: Água X-Terra C18). As frações do produto foram liofilizadas para dar os compostos de título como pó 15 branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12,72 (1H, s), 8,84-8,82 (2H, m), 7,38-7,25 (3H, m), 4,00 (2H, s), 3,71 (4H, s), 3,59 (2H, br. s), 3,31 (2H, br. s), 2,06 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,58 (6H, s). MS(ES)  $C_{23}H_{30}FN_5O_4$  requerido: 443, encontrado: 444 (M+H)<sup>+</sup>.

20

#### EXEMPLO 10

8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano trifluoracetato (J1)

O composto de título foi preparado como descrito no 25 Exemplo 9. Exemplo 14, N4 foi acoplado com o sal de oxalato de tert-butil 1,8-diazaspiro [4.5]decano-1-carboxilato. O composto de título foi obtido como pó amarelo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12,71 (1H, s), 8,73 (2H, br. s), 7,36-7,22 (3H, m), 4,15-4,11 (1H, m), 4,00 (2H, s), 3,38-3,25 (5H, m), 30 2,05-1,76 (14H, m). MS(ES)  $C_{22}H_{27}FN_4O_2$  requerido: 398, encontrado: 399 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 11

8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-2-ium-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1-metil-8-aza-1-azoniaspiro [4.5]decano bis(trifluoracetato) (K1)

35

A uma solução do Exemplo 10, J1 (1 eq) em MeOH (0,5 mL,

0,1 M) foi adicionado TEA (2,2 eq) até pH 6-7. Então adicionou-se o formaldeído (10 eq, 37% em H<sub>2</sub>O), NaBH<sub>3</sub>(CN) (8 eq) e NaOAc (2,8 eq). A solução reacional foi agitada durante a noite à TA. O solvente foi removido e o extrato bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa, usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes. As frações associadas do produto foram liofilizadas para dar o composto de título. O rotamêro principal mostrou <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,72 (1H, br. s), 9,63 (1H, br. s), 7,36-7,24 (3H, m), 4,63-4,60 (1H, m), 4,00 (2H, s), 3,61 (1H, br. s), 3,49-3,42 (1H, m), 3,23-3,17 (2H, m), 2,98-2,84 (1H, m), 2,75-2,73 (2H, m) 2,58 (3H, s), 2,40-2,31 (1H, m), 2,04 (6H, s), 1,97-1,79 (4H, m), 1,63-1,60 (1H, m). MS(ES) C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requerido: 412, encontrado: 413 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 12

4-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-N,N-dimetil-2-{[3-(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-α]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzenaminium trifluoracetato (L3)

Etapas 1: 2-(Dimetilamino)-5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzonitrila (L1)

Uma solução do Exemplo 14, N3 (1 eq) e dimetilamina (4 eq, 2 M em MeOH) em DMF seco (2,7 mL, 0,1 M) foram selados em um frasco para microondas. A solução reacional foi aquecida a 180°C e agitada por 1,5 horas. Então, a solução foi resfriada à TA e o solvente foi evaporado sob alto vácuo. O extrato bruto foi purificado por cartucho de SCX. O composto de título foi retirado com uma solução de NH<sub>3</sub> 2 M em metanol e concentrado sob pressão reduzida. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,67 (1H, br. s), 7,45 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,90 (2H, s), 2,97 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,03 (3H, s). MS(ES) C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O requerido: 282, encontrado: 283 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 2: Ácido 2-(Dimetilamino)-5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil] benzóico (L2)

L1 (1 eq) foi pego em H<sub>2</sub>O (0,4 mL, 0,7 M) e à suspensão

resultante foi adicionada uma solução aquosa de NaOH 15 M (8 eq) e aquecida à temperatura de refluxo por 72 horas. A solução reacional foi resfriada à TA e acidificada para pH 4 com HCl 2 M. O extrato bruto foi purificado pelo cartucho de SCX. O produto de título foi retirado com uma solução de amônia 2 M em metanol e concentrado sob pressão reduzida. MS(ES) C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requerido: 301, encontrado: 302 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: 4-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-N,N-dimetil-2-{[3-(trifluormetil)-5,6-dihidro  
[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzenaminium  
trifluoracetato (L3)

L2 (1 eq), TBTU (1,1 eq) e DIPEA (1 eq) foram dissolvidos em DMF (0,6 mL, 0,2 M) e a solução foi agitada por 10 min à TA. Então, adicionou-se uma solução de cloreto de 3-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7-ium (Pedido Internacional de PTC, WO 2005020929) (1,1 eq) e DIPEA (1,2 eq) em DMF (0,3 mL, 0,2 M). A mistura reacional foi agitada durante a noite à TA. O extrato bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa, usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes (coluna: Água X-Terra C18). As frações associadas do produto foram liofilizadas para propiciar o composto de título como pó amarelo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12,67 (1H, br. s), 7,24-7,07 (3H, m), 5,07-5,05 (1H, m), 4,58 (1H, br. s), 4,26-4,13 (3H, m), 3,92 (2H, s), 2,75 (3H, s), 2,5 (3H, pico do solvente), 2,03 (6H, s). MS(ES) C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> requerido: 475, encontrado: 476 (M+H)<sup>+</sup>.

### EXEMPLO 13

6-(4-Isopropoxi-3-{[3 (trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,  
4]triazolo[4,3- $\alpha$ pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzil)-4,5-  
dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato (M3)

Etapa 1: 5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-isopropoxibenzonitrila (M1)

Uma solução de isopróxido do sódio foi preparada reagindo sódio (2,5 eq) com 2-propanol seco (3 mL, 0,03 M), a este foi adicionada uma solução do Exemplo 14, N3 (1 eq) em 2-propanol seco (2,4 mL, 0,02 M). A solução resultante foi

aquecida à temperatura de refluxo e agitada por 5 horas. A solução reacional foi resfriada à TA e o solvente evaporado sob alto vácuo. O extrato bruto foi dissolvido em EtOAc. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente evaporado a seco. MS(ES)  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  requerido: 297, encontrado: 298 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Etapa 2: Ácido 5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-isopropoxibenzóico (M2)

M1 (1 eq) foi pego em  $\text{H}_2\text{O}$  (0,3 mL, 0,7 M) e à suspensão resultante foi adicionada uma solução aquosa de NaOH 15 M (8 eq) e aquecida à temperatura de refluxo por 48 horas. A solução reacional foi resfriada à TA e acidificada para pH 4 com HCl 2 M. O extrato bruto foi purificado pelo cartucho SAX. O produto de título foi retirado com uma solução de HCl 2 M em metanol e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. MS(ES)  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  requerido: 316, encontrado: 317 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Etapa 3: 6-(4-Isopropoxi-3-[[3-(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato (M3)

O composto de título foi preparado como descrito no Exemplo 12 etapa 3 e foi obtido como um pó branco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12,70 (1H, s), 7,26-7,24 (1H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 5,23-5,19 (0,4H, m), 4,93-4,88 (0,4H, m), 4,65-4,63 (1,6H, m), 4,54-4,25 (1,6H, m), 4,16-4,10 (2H, m), 3,93-3,87 (3H, m), 2,05-2,03 (6H, m), 1,26-1,21 (3H, m), 1,00-0,92 (3H, m). MS(ES)  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$  requerido: 490, encontrado: 491 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### 30 EXEMPLO 14

6-(4-Flúor-3-[[3-(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona

Etapa 1: 5-[(6-Cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)(ciano)metil]-2-fluorbenzonitrila (N1)

O procedimento seguiu aquele descrito no Exemplo 1 etapa

1, partindo de 3,6-dicloro-4,5-dimetilpiridazinona (preparado de acordo com *J Org. Chem.* **1955**, 20, 707-13).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,05-7,96 (1H, m), 7,95-7,82 (1H, m), 7,70-7,61 (1H, m), 6,48 (1H, s), 2,41 (3H, s), 2,29 (3H, s).  
 5 MS(ES)  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFN}_4$  requerido: 300, encontrado: 301 (M+H) $^+$ .

Etapa 2: 5-[(6-Cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzonitrila (N2)

N1 intermediário foi suspenso em uma mistura de ácido acético, HCl conc.aq. e água (1:1:2, 0,07M). A suspensão foi  
 10 agitada e aquecida sob reflux por 75 min. A mistura reacional foi resfriada à TA e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado  $\text{NaHCO}_3$  aq. saturado e a mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e concentrada a seco. O resíduo foi  
 15 purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, eluindo com PE-EtOAc (10-80% EtOAc) para propiciar o composto de título como um sólido amarelo. MS(ES)  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3$  requerido: 275, encontrado: 276 (M+H) $^+$ .

Etapa 3: 5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzonitrila (N3)

A uma solução de N2 intermediário em ácido acético (0,16 M) foi adicionado NaOAc (2 eq.) e a mistura foi agitada e aquecida para refluxo por 1h. A solução foi resfriada à TA e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi  
 25 suspenso em água e triturado até que uma suspensão fina tenha sido obtida. O material sólido foi retirado por filtração, lavado com água, seco por corrente de ar e então sob alto vácuo. MS(ES)  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}$  requerido: 257, encontrado: 258 (M+H) $^+$ .

Etapa 4: Ácido 5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil]-2-fluorbenzóico (N4)

A uma suspensão de N3 intermediário em água (0,35 M) foi adicionado NaOH (8 eq.) e a mistura resultante foi agitada e aquecida a 100°C por 60 min. A mistura foi resfriada com um  
 35 banho de gelo e acidificada lentamente para pH 2-3 com HCl 6N. O precipitado amarelo claro foi retirado por filtração,

seco sob corrente de ar e então sob alto vácuo. MS(ES)  $C_{14}H_{13}FN_2O_3$  requerido: 276, encontrado: 277 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 5: 6-(4-Flúor-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]carbonil} benzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2)-ona (N5)

N4 intermediário (1 eq), TBTU (2 eq) e DIPEA (1,1 eq) foram dissolvidos em DMF (1,1 mL, 0,2 M) e a solução foi agitada por 10 min à TA. Então, uma solução de cloreto de 3-(trifluormetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7-ium (Pedido Internacional de PTC, WO 2005020929) (2,2 eq) e DIPEA (1,2 eq) em DMF (1,4 mL, 0,2 M) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada por 5 horas à TA. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e lavada duas vezes com salmoura. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa, usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes. As frações do produto foram liofilizadas e o sal trifluoracetico resultante foi dividido entre EtOAc e sol. aq. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi evaporada até a secura. O composto de título foi obtido como pó branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12,70 (1H, s), 7,42-7,31 (3H, m), 5,09 (1H, br. s), 4,75 (1H, br. s), 4,28 (1H, br. s), 4,16 (2H, br. s), 4,01 (2H, s), 3,78-3,76 (1H, m), 2,05-2,03 (6H, m). MS(ES)  $C_{20}H_{18}F_4N_6O_2$  requerido: 450, encontrado: 451 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 15

6-[4-Flúor-3-{[4-(2-metilprolil)piperazin-1-il]carbonil} benzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona

Uma mistura de 1-(tert-butoxicarbonil)-2-metilprolina (1 eq), TEA (2 eq), PyBOP (1 eq) e 6-[4-flúor-3-(piperazin-1-ilcarbonil)benzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (I1) em DMF seco (0,1 M) foi aquecida a 60°C com irradiação de microondas por 2 horas. O produto foi isolado por preparativa-HPLC. Depois da liofilização das frações associadas do produto, o resíduo foi dissolvido em 10% TFA/DCM, e a solução foi aquecida a 45°C por 1h. O resíduo obtido após a evaporação do

solvente foi ainda purificado pelo cartucho de SCX. A liofilização a partir da água/MeCN propiciou o composto de título como um pó branco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,67 (1H, s), 7,38-7,13 (3H, m), 3,96 (2H, s), 3,8-3,5 (5H, m), 3,3 (1H sob o sinal da água), 3,26-3,13 (2H, m), 2,92-2,78 (1H, m), 2,76-2,58 (1H, m), 2,34-2,15 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,75-1,46 (3H, m), 1,26 (3H, s). MS(ES)  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3$  requerido: 455, encontrado: 456 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### EXEMPLO 16

10 6-[4-Flúor-3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)benzil]-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato

Etapa 1: *tert*-Butil{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorfenil}carbamato (O1)

A uma mistura do Exemplo 14, N4 em *tert*-BuOH:tolueno (1:1, 0,171 M) foram adicionados difenil fosforil azida (2,2 eq) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,2 eq). A reação foi aquecida sob refluxo até o consumo do material de partida e então os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dividido entre DCM e  $\text{NaHCO}_3$  sat. aq.; a fase orgânica foi separada, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e filtrada. A evaporação do solvente forneceu o óleo amarelo (O1) que foi usado desta forma sem purificação na etapa seguinte. MS(ES)  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$  exigido: 347, encontraram: 348 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

25 Etapa 2: 6-(3-[[N-(Etoxicarbonil)alanil]amino]-4-fluorbenzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato (O2)

O1 foi dissolvido em DCM:TFA (1:1, 0,17 M) e a mistura foi agitada à TA por 1 h e então os voláteis foram removidos sob alto vácuo. O óleo resultante e DIPEA (2,35 eq) foram adicionados a uma solução agitada de N-(etoxicarbonil)alanina (1,35 eq), TBTU (1,35 eq) e DIPEA (1,35 eq) em DMF seco (0,3 M). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias e diluída então com DCM e lavada com água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi isolado por HPLC preparativa, usando MeCN/água (0,1% TFA) como eluente. As frações associadas do

produto foram liofilizadas para propiciar o composto de título (O2) como um pó macio branco. MS(ES)  $C_{19}H_{23}FN_4O_4$  requerido: 390, encontrado: 391 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,65 (1H, s), 9,61 (1H, s), 7,76-7,65 (1H, m), 7,45-7,30 (2H, m), 7,23-7,10 (1H, m), 7,01-6,90 (1H, m), 4,27 (1H, m), 3,98 (2H, q, J = 6,9 Hz), 3,90 (2H, s), 2,03-1,96 (6H, m), 1,30-1,23 (3H, m), 1,16 (3H, t, J = 6,6 Hz).

Etapa 3: 6-[4-flúor-3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)benzil]-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato (O3)

A uma solução de O2 em DMF (0,1 M) foi adicionado DMAP (3 eq) e a mistura foi aquecida em um forno de microondas a 180°C por 2h. O produto foi isolado por purificação na preparativa RP-HPLC usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluente. As frações desejadas foram liofilizadas para propiciar o composto desejado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,67 (1H, s), 8,52 (1H, s), 7,35-7,28 (2H, m), 7,25-7,18 (1H, m), 4,36-4,26 (1H, m), 3,97 (2H, s), 2,06-1,97 (6H, m), 1,38-1,31 (3H, m). MS(ES)  $C_{17}H_{18}FN_4O_3$  requerido: 344, encontrado: 345 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 17

6-(3-{[3-[1-(Dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-α]pirazin-7-(8H)-il]carbonil}-4-fluorbenzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato

Etapa 1: Metil N-(tert-butoxicarbonil)-2-metilalaninato (P1)

A uma solução de Boc-α-metilalanina em DMF (0,4 M) foram adicionados K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 eq) e MeI (1,2 eq). A mistura foi agitada à TA por 6h e então diluída com EtOAc, lavada com água e NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer o composto de título como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,20 (1H, br. s), 3,58 (3H, s), 1,40-1,27 (15H, m). MS(ES)  $C_{10}H_{19}NO_4$  requerido: 217, encontrado: 240 (M+Na)<sup>+</sup>.

Etapa 2: tert-Butil (2-hidrazino-1,1-dimetil-2-oxoetil) carbamato (P2)

A uma solução de P1 em 2-Propanol (0,56 M) foi adicionado monohidrato de hidrazina (10 eq) e a mistura foi agitada durante a noite a 90°C. Os voláteis foram removidos sob alto vácuo e o extrato bruto obtido foi usado desta forma na etapa seguinte. MS(ES)  $C_9H_{19}N_3O_3$  requerido: 217, encontrado: 240 (M+Na)<sup>+</sup>.

Etapa 3: Benzil 5-(2-{2-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-metilpropanoil}hidrazino)-3,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato (P3):

Enquanto isso,  $Me_3O^+BF_4^-$  (1 eq) foi adicionado a uma solução de benzil 3-oxopiperazina-1-carboxilato (1 eq) em DCM (0,85 M) e a reação foi agitada por 48 hs. P2 suspenso em DCM foi então adicionado e a agitação foi continuada por mais 3 dias. A mistura foi diluída com DCM e lavada com solução de NaOH 1N. A camada orgânica foi seca sobre  $Na_2SO_4$ , filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer o composto de título como óleo transparente que foi usado desta forma na etapa seguinte. MS(ES)  $C_{21}H_{31}N_5O_5$  requerido: 433, encontrado: 434 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: 7-[(Benziloxi)carbonil]-3-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]-1-metiletil}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-1-ium trifluoracetato (P4)

Uma solução de P3 em n-BuOH foi mantido sob refluxo por 15 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o extrato bruto resultante foi purificado pelo sistema de Biotage eluindo com um gradiente de 0-15% MeOH/DCM e então purificado outra vez por RP-preparativa HPLC usando  $H_2O$  (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluente. As frações associadas do produto foram liofilizadas para dar o composto de título como o óleo transparente.  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,55 (1H, br. s), 7,44-7,29 (5H, m), 5,14 (2H, br. s), 4,81 (2H, br. s), 4,08-3,97 (2H, m), 3,90-3,77 (2H, m), 1,55 (6H, br. s), 1,30 (9H, m). MS(ES)  $C_{21}H_{29}N_5O_4$  requerido: 415, encontrado: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 5: Benzil 3-[1-(dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazina-7(8H)-carboxilato (P5)

P4 foi dissolvido em DCM:TFA (1:1, 0,105 M) e a mistura foi agitada à TA por 2h. Os voláteis foram removidos sob alto vácuo, o resíduo foi dissolvido em MeOH (0,1 M) e TEA (3 eq) foi então adicionado até pH = 7. Formaldeído (sol. aq. 37%, 10 eq), NaBH<sub>3</sub>(CN) (3 eq) e AcOH (4 eq) foram adicionados à mistura e ela foi agitada à TA por 2h. Os voláteis foram evaporados e o extrato bruto resultante foi purificado no cartucho de SCX, eluindo o produto desejado com solução de NH<sub>3</sub>/MeOH. Após a evaporação do solvente, o óleo transparente foi usado desta forma na etapa seguinte. MS(ES) C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requerido: 343, encontrado: 344 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 6: N,N-Dimetil-2-(5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-3-il)propan-2-amina (P6)

Uma mistura de P5 (0,12 mmol) e de Pd/C (10%, 22 mg) em MeOH (0,2 M) foi agitada sob atmosfera de H<sub>2</sub> durante a noite. O catalizador foi retirado por filtração e o solvente removido sob pressão reduzida fornecer um óleo bruto usado desta forma na etapa seguinte. O MS(ES) C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub> requerido: 209, encontrado: 210 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 7: 6-(3-([3-[1-(Dimetilamino)-1-metiletil]-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]pirazin-7(8H)-il]carbonil)-4-fluorbenzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato (P7)

A uma solução do Exemplo 14, N4 e DIPEA (1,3 eq) em DMF (0,3 M) foi adicionado TBTU (1,3 eq). A mistura resultante foi agitada à TA por 40 minutos e então P6 (1 eq) foi adicionado. A agitação foi continuada por 1 hora e o produto foi isolado pela purificação por RP-HPLC preparativa usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes. As frações associadas do produto foram liofilizadas para dar o composto de título como um pó branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12,67 (1H, s), 10,12 (1H, br. s), 7,43-7,36 (1H, m), 7,35-7,23 (2H, m), 4,99 (1H, br. s), 4,66 (1H, br. s), 4,29 (1H, br. s), 3,98 (2H, s), 4,20-3,63 (3H, parcialmente sob o sinal da água), 2,80-2,69 (6H, m), 2,04-1,97 (6H, m), 1,78-1,66 (6H, m). MS(ES) C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> requerido: 467, encontrado: 468

(M+H)<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 18

(2R)-2-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-  
metilazetidinium trifluoracetato (Q2)

Etapa 1: tert-Butil (2R)-2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilazetidine-1-carboxilato (Q1)

A uma solução de ácido (2R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilazetidine-2-carboxílico (1,5 eq) e HATU (1,5 eq) em DMF seco (0,1M) foi agitada à TA por 30 min. Então, o Exemplo 14, N4 (1,0 eq) e DIPEA (1,5 eq) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a 40°C por 48 horas, a seguir diluída com EtOAc, lavada sequencialmente com sol. sat. aq. de NaHCO<sub>3</sub>, sol. de HCl 1N e na salmoura. A solução resultante foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada para propiciar o composto de título que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS(ES) C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> requerido: 541, encontrado: 542 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: (2R)-2-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilazetidinium trifluoracetato (Q2)

(Q1) foi dissolvido em solução de DCM/TFA (9/1, 0,06M) e agitado por 18h à TA. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes. As frações desejadas foram liofilizadas para propiciar o composto intitulado (Q2) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 12,67 (1H, s), 9,16 (1H, br. s), 8,91 (1H, br. s), 7,35-7,17 (3H, m), 4,07-3,91 (3H, m), 3,8-3,15 (9H, m), 2,92-2,73 (1H, m), 2,60-2,25 (1H, m sobreposto ao sinal de DMSO), 2,00 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,77 (1,5H, s), 1,72 (1,5H, s). MS(ES) C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> requerido: 441, encontrado: 442 (M+H)<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 19

6-{4-flúor-3-[(4-{[1-(isobutilamino)ciclopentil]

carbonil}piperazin-1-il)carbonil]benzil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato (R2):

Etapa 1: 6-[3-({4-(1-aminociclopentil)carbonil}piperazin-1-il)carbonil)-4-fluorbenzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (R1)

O composto desejado foi preparado seguindo o procedimento geral relatado no Exemplo 18, etapa 1 e 2, usando ácido 1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopentano carboxílico e Exemplo 14, N4 como materiais de partida. Adicionalmente, HOBT (1,3 equivalentes.) foi adicionado na etapa 1. O produto foi obtido como um sólido amarelo após a purificação com um cartucho de SCX. MS(ES) C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> requerido: 455, encontrado: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: 6-{4-flúor-3-[(4-{[1-(isobutilamino)ciclopentil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]benzil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato (R2)

R1 (1,0 eq.) e 2-metilpropanal (1,0 eq) em metanol seco (0,04M) foram agitados à TA por 2h, NaBH<sub>3</sub>(CN) (1,0 eq) foi adicionado e agitado à TA por 1h. Então água foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por RP-HPLC preparativa usando H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) e MeCN (0,1% TFA) como eluentes. As frações desejadas foram liofilizadas para propiciar o composto intitulado (**CSF<sub>2</sub>**) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 12,66 (1H, s), 8,40 (2H, bs), 7,35-7,16 (3H, m), 3,95 (2H, s), 3,72-3,40 (6H, m), 3,28 (2H, m), 2,68 (2H, m), 2,52 (1H, m), 2,13 (4H, m), 2,08 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,88 (4H, m), 0,96 (6H, d, J = 6,4 Hz). MS(ES) C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> requerido: 511, encontrado: 512 (M+H)<sup>+</sup>.

Os Exemplos a seguir foram preparados de acordo com os procedimentos descritos nos Exemplos acima.

| Exemplo | Nome | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|------|-----|--------------------|-------------------------|
|---------|------|-----|--------------------|-------------------------|

| Exemplo | Nome                                                                                                                         | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------|
| 20      | 2-(4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-1-ium trifluoracetato    | 436 | 437                | 5                       |
| 21      | 4-(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil})piperidin-4-il)piridinium trifluoracetato            | 420 | 421                | 5                       |
| 22      | 2-[(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil})piperidin-4-il)oxi]metil)piridinium trifluoracetato | 450 | 451                | 5                       |
| 23      | 2-[(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil})piperidin-3-il)oxi]metil)piridinium trifluoracetato | 450 | 451                | 5                       |
| 24      | 2-(4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil})piperazin-1-il)-5-metoxipiridinium trifluoracetato   | 451 | 452                | 5                       |
| 25      | 2-(4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil})piperazin-1-il)-4-metoxipiridinium trifluoracetato   | 451 | 452                | 5                       |
| 26      | 4-(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil})pirrolidin-3-il)piridinium trifluoracetato           | 406 | 407                | 5                       |
| 27      | 1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil})piperidin-3-il)-N,N-dimetilmetanaminium trifluoracetato | 400 | 401                | 5                       |
| 28      | 4-Etil-6-[4-flúor-3-(1'H-spiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)benzil]piridazin-3(2H)-ona                        | 447 | 448                | 5                       |

| Exemplo | Nome                                                                                                                                          | MWt         | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|-------------------------|
| 29      | 1-[2-(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperidin-4-il)etil]-1H-pirazol-2-ium trifluoracetato             | 437         | 438                | 5                       |
| 30      | 5-Cloro-2-(4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)piridinium trifluoracetato                    | 455/<br>457 | 456/<br>458        | 5                       |
| 31      | 2-(4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)-6-metoxipiridinium trifluoracetato                   | 451         | 452                | 5                       |
| 32      | 3-Benzil-7-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro imidazo[1,2-a]pirazin-1-ium trifluoracetato | 471         | 472                | 5                       |
| 33      | 2-(4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)-3,6-dimetilpirazin-1-ium trifluoracetato             | 450         | 451                | 5                       |
| 34      | 4-Etil-6-{4-flúor-3-[(3-fenil-5,6-dihidro imidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)carbonil] benzil}-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato   | 457         | 458                | 5                       |
| 35      | 4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1-(3-metoxibenzil) piperazin-1-ium trifluoracetato                       | 464         | 465                | 5                       |
| 36      | 2-(1-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinium                       | 474         | 475                | 5                       |
| 37      | 4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-ium trifluoracetato                                           | 344         | 345                | 6                       |

| Exemplo | Nome                                                                                                                              | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------|
| 38      | 4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-fenilpiperazin-1-ium trifluoracetato                       | 420 | 421                | 6                       |
| 39      | 3-Benzil-4-{5-[(5-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-ium trifluoracetato                     | 434 | 435                | 6                       |
| 40      | 4-{5-[(5-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-2-(piridinium-3-ilmetil)piperazin-1-ium bis(trifluoracetato) | 435 | 436                | 6                       |
| 41      | 6-(3-{[4-(Ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-fluorbenzil)-4,5-dimetilpiridazin-3 (2H)-ona                         | 454 | 455                | 5                       |
| 42      | 6-(3-{[4-(Ciclopentilcarbonil)-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-fluorbenzil)-4-etilpiridazin-3(2H)-ona                               | 454 | 455                | 5                       |
| 43      | 4-{5-[(4,5-Dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato                       | 386 | 387                | 8                       |
| 44      | 4-{2-Flúor-5-[(5-isopropil-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]benzoil}-1,4-diazepan-1-ium trifluoracetato              | 386 | 387                | 6                       |
| 45      | 4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-ium trifluoracetato                         | 344 | 345                | 9                       |
| 46      | 6-{4-Flúor-3-[(4-propionilpiperazin-1-il)carbonil]benzil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona                                          | 400 | 401                | 9                       |
| 47      | 6-(3-{[4-(Difluoracetil)piperazin-1-il]carbonil}-4-fluorbenzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona                                    | 422 | 423                | 9                       |
| 48      | 6-(4-Flúor-3-{[4-(3,3,3-trifluorpropanoil)piperazin-1-il]carbonil}benzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona                          | 454 | 455                | 9                       |

| Exemplo | Nome                                                                                                                                               | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------|
| 49      | 6-(4-Flúor-3-[(4-isobutirilpiperazin-1-il) carbonil]benzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato                           | 414 | 415                | 9                       |
| 50      | 2-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il) carbonil]piridinium trifluoracetato                 | 449 | 450                | 9                       |
| 51      | 6-(4-Flúor-3-{[4-(tetrahidrofuran-2-il carbonil)piperazin-1-il] carbonil}benzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona                                    | 442 | 443                | 9                       |
| 52      | 1-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)-N,N,2-trimetil-1-oxopropan-2-aminium trifluoracetato | 457 | 458                | 9                       |
| 53      | 6-(4-Flúor-3-{[4-(2,2,3,3,3-pentafluor propanoil)piperazin-1-il] carbonil}benzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato     | 490 | 491                | 3                       |
| 54      | 6-(4-Flúor-3-{[4-(pirrolidin-1-il carbonil) piperazin-1-il] carbonil}benzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato          | 441 | 442                | 3                       |
| 55      | 6-(4-Flúor-3-{[4-(trifluoracetil)piperazin-1-il] carbonil}benzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato                     | 440 | 441                | 3                       |
| 56      | 1-(1-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperidin-4-il)piperidinium trifluoracetato                          | 426 | 427                | 5                       |
| 57      | 1-(1-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperidin-4-il)pirrolidinium trifluoracetato                         | 412 | 413                | 5                       |

| Exemplo | Nome                                                                                                                                                                         | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------|
| 58      | 4-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)quinazolin-1-ium trifluoracetato                                                | 472 | 473                | 5                       |
| 59      | 2-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)pirimidin-1-ium trifluoracetato                                                 | 422 | 423                | 5                       |
| 60      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazine-1,4-diium bis(trifluoracetato) | 472 | 473                | 5                       |
| 61      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-[4-(trifluormetil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato | 526 | 527                | 5                       |
| 62      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-[(4-fluorfenoxi)metil]-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-ium trifluoracetato   | 506 | 507                | 5                       |
| 63      | 3-Ciano-2-(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)piridinium trifluoracetato                                                | 446 | 447                | 5                       |
| 64      | 3-(3,5-Difluorfenil)-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato        | 494 | 495                | 5                       |

| Exemplo | Nome                                                                                                                                                                               | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------|
| 65      | 3-[(Dimetilammonio)metil]-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-2-ium bis(trifluoracetato)     | 439 | 440                | 5                       |
| 66      | (7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-N,N-dimetilmetanaminium trifluoracetato          | 439 | 440                | 14                      |
| 67      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-(2-furil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato                       | 448 | 449                | 14                      |
| 68      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-(pentafluoretil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato                | 500 | 501                | 14                      |
| 69      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-{[4-(trifluormetil)fenil]amino}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato | 541 | 542                | 14                      |
| 70      | Cloreto de 2-[(4-{2-Flúor-5-[(6-hidroxi-4,5-dimetilpiridazin-3-il)metil]benzoil}piperazin-1-il)carbonil]-2-metilpirrolidinium                                                      | 456 | 457                | 15                      |
| 71      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato                           | 458 | 459                | 14                      |

| Exemplo | Nome                                                                                                                                                                     | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------|
| 72      | 3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-7-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato | 502 | 503                | 14                      |
| 73      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-(2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-1-ium trifluoracetato           | 464 | 465                | 14                      |
| 74      | 3-Ciclopropil-6-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-ium trifluoracetato               | 421 | 422                | 14                      |
| 75      | 6-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-(trifluormetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-ium trifluoracetato          | 449 | 450                | 14                      |
| 76      | 5-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-(trifluormetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-ium trifluoracetato          | 449 | 450                | 14                      |
| 77      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-3-piridinium-3-il-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-2-ium bis(trifluoracetato) | 459 | 460                | 14                      |
| 78      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonano trifluoracetato                                                | 384 | 385                | 10                      |

| Exemplo | Nome                                                                                                                                                                        | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------|
| 79      | 1-[(1-{3-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} azetidín-3-il)metil]pirrolidínium trifluoracetato                                            | 398 | 399                | 14                      |
| 80      | 1-(1-{3-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperidín-4-il)-3,3-difluorazetidínium trifluoracetato                                        | 434 | 435                | 14                      |
| 81      | 5-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1-(2,2,2-trifluoretil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridín-3-ium trifluoracetato | 464 | 465                | 14                      |
| 82      | 1-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]-n-metilciclopentanaminium trifluoracetato                           | 469 | 470                | 18                      |
| 83      | 7-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1-metil-7-aza-1-azoniaspiro[3.5]nonano trifluoracetato                                           | 398 | 399                | 11                      |
| 84      | 6-(4-Metoxi-3-{[3-(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzil)-4,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato           | 462 | 463                | 13                      |
| 85      | 8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decano trifluoracetato                                                   | 398 | 399                | 10                      |
| 86      | 2-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]-2-propilpirrolidínium trifluoracetato                               | 483 | 484                | 18                      |

| Exemplo | Nome                                                                                                                                                  | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------|
| 87      | 8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-2-metil-8-aza-2-azoniaspiro[4.5]decano trifluoracetato                     | 412 | 413                | 11                      |
| 88      | 3-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]piperidinium trifluoracetato                   | 455 | 456                | 18                      |
| 89      | 3-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]-1-metilpiperidinium trifluoracetato           | 469 | 470                | 18                      |
| 90      | 1-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]-N,N-dimetilciclopropanaminium trifluoracetato | 455 | 456                | 18                      |
| 91      | 3-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)-N,N-dimetil-3-oxopropan-1-aminium trifluoracetato       | 443 | 444                | 18                      |
| 92      | 2-Benzil-2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]pirrolidinium trifluoracetato          | 531 | 532                | 18                      |
| 93      | 4,5-Dimetil-6-(3-{[3-(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil}benzil)piridazin-3(2H)-ona trifluoracetato            | 432 | 433                | 14                      |
| 94      | 6-[3-(1,8-Diazaspiro[4.5]dec-8-ilcarbonil)-4-fluorbenzil]-4-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato                                     | 398 | 399                | 10                      |

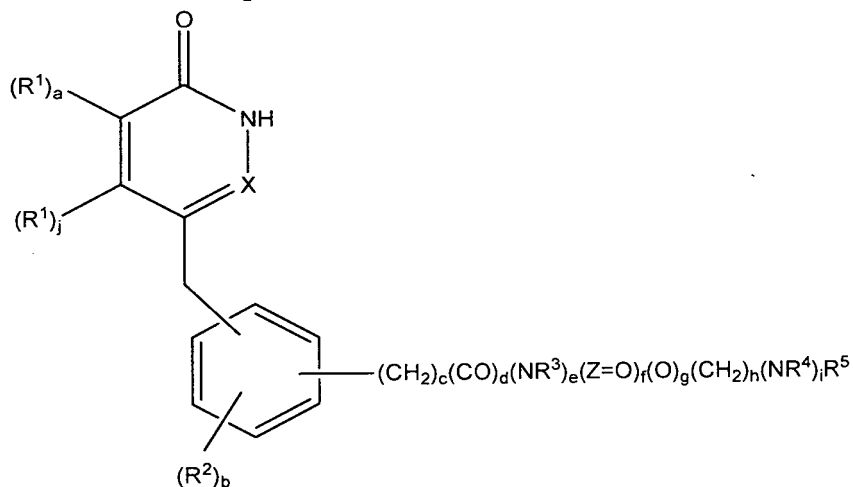
| Exemplo | Nome                                                                                                                                                           | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------|
| 95      | 3-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]pirrolidinium trifluoracetato                           | 441 | 442                | 18                      |
| 96      | 1-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]-N-metilciclopropanaminium trifluoracetato              | 441 | 442                | 18                      |
| 97      | 3-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]-1-metilpirrolidinium trifluoracetato                   | 455 | 456                | 18                      |
| 98      | 3-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)-1,1,1-trifluor-N,N-dimetil-3-oxopropan-2-aminium trifluoracetato | 497 | 498                | 18                      |
| 99      | 2-[(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]-2-metilpiperidinium trifluoracetato                    | 469 | 470                | 18                      |
| 100     | Benzil 2-[(4-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil} piperazin-1-il)carbonil]-2-metilpiperidina-1-carboxilato                  | 603 | 604                | 18                      |
| 101     | 4-Etil-6-(4-flúor-3-{[1-(2,2,2-trifluoretil)-1,4,6,7-tetrahidro-5h-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-il)carbonil}benzil)piridazin-3(2H)-ona                      | 464 | 465                | 14                      |
| 102     | 4-Etil-6-(4-flúor-3-{(1-metil-1,8-diazaspiro[4.5]dec-8-il)carbonil}benzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-1-ium trifluoracetato                                    | 412 | 413                | 11                      |

| Exemplo | Nome                                                                                                                                              | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento do Exemplo |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------|
| 103     | (2S)-2-[2-(4-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}piperazin-1-il)-2-oxoetil]pirrolidinium trifluoracetato       | 455 | 456                | 18                      |
| 104     | 8-{5-[(4,5-Dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-1-etil-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano trifluoracetato                   | 426 | 427                | 11                      |
| 105     | 1-(Ciclopropilmetil)-8-{5-[(4,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil]-2-fluorbenzoil}-8-aza-1-azoniaspiro[4.5]decano trifluoracetato     | 452 | 453                | 11                      |
| 106     | 6-[3-({4-[(1-Anilinociclopentil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)-4-fluorbenzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona                                   | 531 | 532                | 5                       |
| 107     | 6-[3-({4-[(1-Aminociclopentil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)-4-fluorbenzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona                                     | 455 | 456                | 19                      |
| 108     | 6-{3-[(4-{[1-(Benzilamino)ciclopentil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]-4-fluorbenzil}-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato             | 545 | 456                | 19                      |
| 109     | 6-(3-{[4-({1-[(Ciclopropilmetil)amino]ciclopentil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)-4-fluorbenzil)-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato | 509 | 510                | 19                      |
| 110     | 6-[4-Flúor-3-({4-[2-(4-fluorbenzil)prolil]piperazin-1-il}carbonil)benzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato                          | 549 | 550                | 18                      |
| 111     | 6-[4-Flúor-3-({4-[2-(4-metilbenzil)prolil]piperazin-1-il}carbonil)benzil]-4,5-dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato                          | 545 | 546                | 18                      |

| Exemplo | Nome                                                                                                                             | MWt | [M+H] <sup>+</sup> | Procedimento<br>do<br>Exemplo |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------------------|
| 112     | 6-[4-Fluor-3-({4-[2-(1-naftilmetil)prolil]<br>piperazin-1-il}carbonil)benzil]-4,5-<br>dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato | 581 | 582                | 18                            |
| 113     | 6-(3-{{4-(2-Etilprolil)piperazin-1-<br>il}carbonil}-4-fluorbenzil)-4,5-<br>dimetilpiridazin-3(2H)-ona trifluoracetato            | 469 | 470                | 18                            |

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de fórmula I:



**caracterizado** pelo fato de que:

- 5        a soma de a e j é 1 ou 2;  
          b é 0, 1, 2 ou 3;  
          c é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;  
          d é 0 ou 1;  
          e é 0 ou 1;  
 10       f é 0 ou 1;  
          g é 0 ou 1;  
          h é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;  
          i é 0 ou 1;  
          X é N ou CH;  
 15       Z é C ou SO;  
          cada R<sup>1</sup> é independentemente C<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alquil,  
          halogênio ou ciano;  
          cada R<sup>2</sup> é independentemente hidroxí, halogênio, ciano,  
          nitro, C<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi ou  
 20       NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;  
          R<sup>3</sup> é hidrogênio ou C<sub>1-6</sub>alquil;  
          R<sup>4</sup> é hidrogênio ou C<sub>1-6</sub>alquil;  
          R<sup>5</sup> é hidrogênio, hidroxí, ciano, oxo, halogênio, C<sub>1-6</sub>  
          alquil, C<sub>2-10</sub>alquenil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, hidroxíC<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>  
 25       alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil,

carboxi, nitro ou um anel o qual é: C<sub>1-6</sub>aril; C<sub>1-6</sub>arilcarbonil; C<sub>3-10</sub>cicloalquil; um anel heterocíclico saturado de 4 membros contendo um átomo N; um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou

5 três átomos N e zero ou um átomo O; um anel heteroaromático de 5 membros contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, não mais do que um heteroátomo o qual é O ou S; um anel heteroaromático de 6 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio; ou um anel

10 heterocíclico insaturado, saturado ou parcialmente saturado de 7-15 membros contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de A-(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>q</sub>R<sup>6</sup>;

15 cada A é independentemente uma ligação direta, O, C=O, (C=O)NR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>(C=O), (C=O)O, O(C=O), (C=S)NR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup> ou S(O)<sub>r</sub>;

cada q é independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4;

r é 0, 1 ou 2;

cada R<sup>6</sup> é independentemente hidroxil, oxo, ciano, halogênio, nitro, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-10</sub>alquênil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> ou um anel o qual é: C<sub>3-10</sub>cicloalquil; C<sub>6-10</sub>aril; C<sub>6-10</sub>ariloxil; anel heterocíclico saturado de 4 membros contendo um átomo N; anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5, 6 ou 7 membros contendo um, dois ou três

20 átomos independentemente selecionados de N, O e S; um anel heteroaromático de 5 membros contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, não mais do que um heteroátomo o qual é O ou S; um anel heteroaromático de 6 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de

25 nitrogênio; ou um anel heterocíclico insaturado ou parcialmente saturado de 7-10 membros contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de R<sup>8</sup>;

30 R<sup>7</sup> é hidrogênio ou R<sup>6</sup>;

35 cada R<sup>8</sup> é independentemente hidroxil, oxo, ciano,

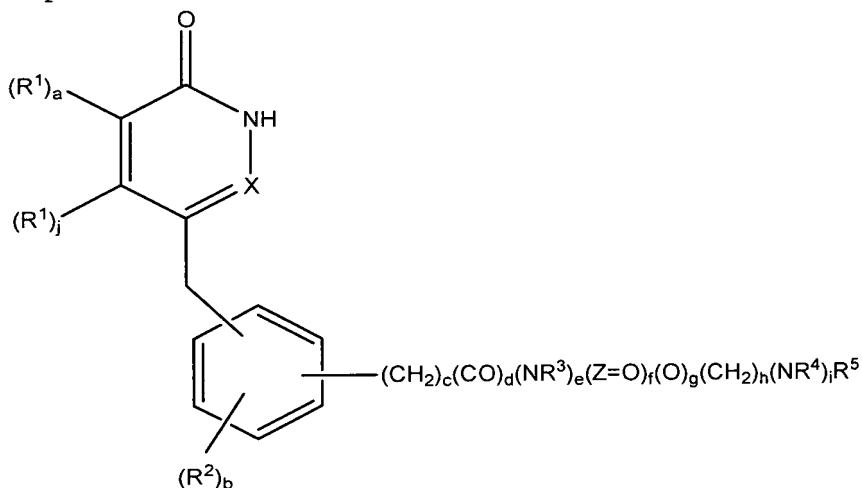
halogênio, nitro, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>2-10</sub>alquenil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, -O(C=O)C<sub>1-6</sub>alquil, -(C=O)OC<sub>1-6</sub>alquil, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> ou um anel o qual é: C<sub>3-10</sub>cicloalquil; C<sub>6-10</sub>arilC<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>6-10</sub>arilC<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil, C<sub>6-10</sub>aril, um anel heteroaromático de 5 membros contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, não mais do que um heteroátomo o qual é O ou S ou um anel heteroaromático de 6 membros contendo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, C<sub>1-6</sub>alquil ou haloC<sub>1-6</sub>alquil;

cada R<sup>9</sup> e R<sup>10</sup> é independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1-6</sub>alquil ou haloC<sub>1-6</sub>alquil;

cada R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> é independentemente selecionado de hidrogênio, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>3-10</sub>cicloalquil, C<sub>3-10</sub>cicloalquil, C<sub>3-10</sub>cicloalquilC<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>aril ou C<sub>1-6</sub>arilC<sub>1-6</sub>alquil;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de condições as quais podem ser melhoradas pela inibição de poli(ADP-ribose)polimerase (PARP).

2. Composto de fórmula I:



(I)

**caracterizado** pelo fato de que:

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, X, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definidos na reivindicação 1;

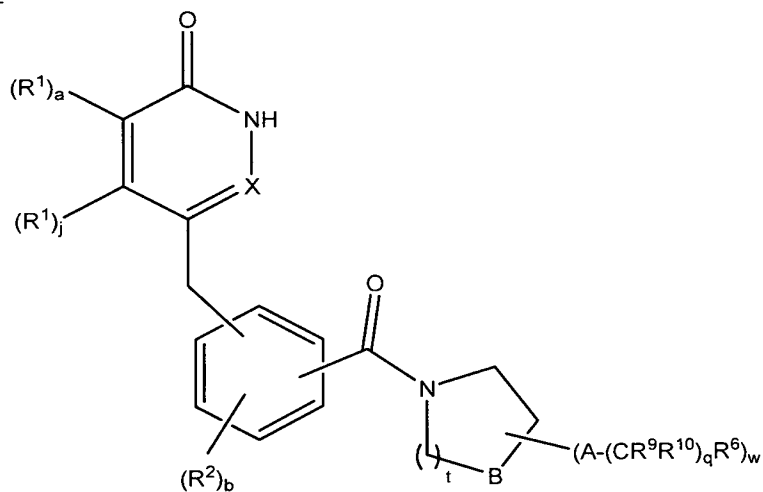
contanto que:

(a) quando  $(\text{CH}_2)_c(\text{CO})_d(\text{NR}^3)_e(\text{Z}=\text{O})_f(\text{O})_g(\text{CH}_2)_h(\text{NR}^4)_i$  representa um ligante O,  $\text{R}^2$  é flúor e X é N então  $\text{R}^5$  não é um  
 5 anel opcionalmente substituído selecionado de  $\text{C}_{1-6}$ aril, um  
 anel heteroaromático de 5 membros, um anel heteroaromático de  
 6 membros ou um anel heterocíclico insaturado ou parcialmente  
 saturado de 7-15 membros;

(b) quando X é N então  $\text{R}^5$  não é  $\text{C}_{1-6}$ alquil, halo $\text{C}_{1-6}$ alquil, hidroxi $\text{C}_{1-6}$ alquil,  $\text{C}_{1-6}$ alcoxi, halo $\text{C}_{1-6}$ alcoxi,  $\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonil ou um  $\text{C}_{3-10}$ cicloalquil, fenil, naftil,  
 10 piridinil, piridina N-óxido, indol, indol N-óxido, quinolina, quinolina N-óxido, pirimidinil, pirazinil ou pirrolil  
 opcionalmente substituído; e

(c) quando  $(\text{CH}_2)_c(\text{CO})_d(\text{NR}^3)_e(\text{Z}=\text{O})_f(\text{O})_g(\text{CH}_2)_h(\text{NR}^4)_i$   
 15 representa um ligante CO e X é N então  $\text{R}^5$  não é um fenil,  
 piridinil, tienil ou furil opcionalmente substituído;  
 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

3. Composto de fórmula II:



(II)

20 **caracterizado** pelo fato de que:

a, b, j, q, A, X,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^9$  e  $\text{R}^{10}$  são conforme  
 definidos na reivindicação 1;

t é 0, 1, 2 ou 3;

quando t é 0 então B é  $\text{CH}_2$ ;

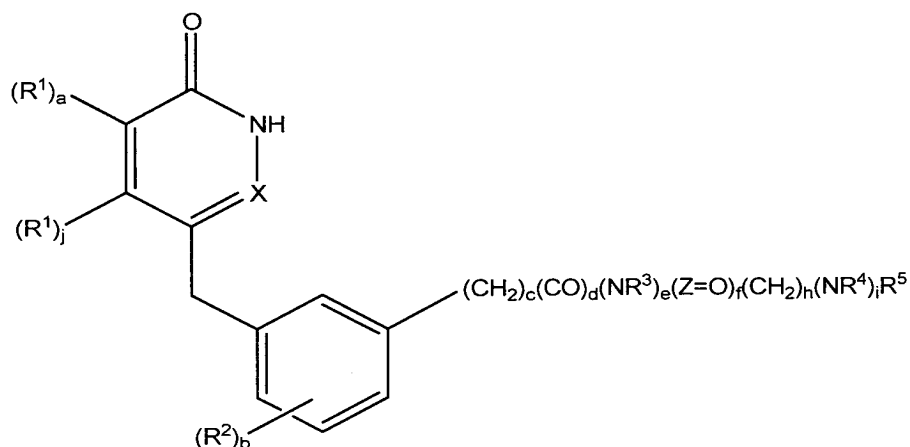
25 quando t é 1, 2 ou 3 então B é  $\text{CH}_2$ , NH ou O;

w é 0, 1, 2 ou 3;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, de fórmula

5 IV:



(IV)

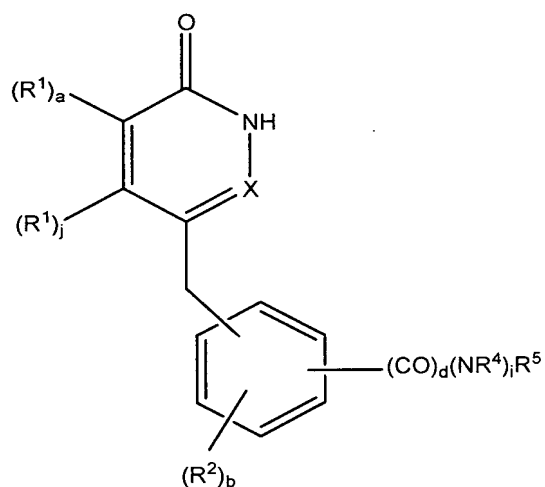
**caracterizado** pelo fato de que:

a, b, c, d, e, f, h, i, j, X, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são conforme definidos na reivindicação 1;

10  $R^5$  é um anel heterocíclico saturado de 4 membros contendo um átomo N, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou três átomos N e zero ou um átomo O ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 7-15 membros contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de  $A-(CR^9R^{10})_qR^6$ ;

15 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

20 5. Composto, de acordo com a reivindicação 2, de fórmula V:



(V)

**caracterizado** pelo fato de que:

a, b, d, i, j, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definidos na reivindicação 1;

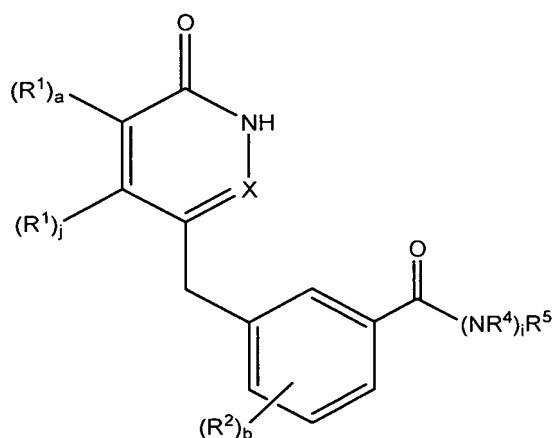
5 contanto que:

(a) quando X é N então R<sup>5</sup> não é C<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, hidroxyc<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil ou um C<sub>3-10</sub>cicloalquil, fenil, naftil, piridinil, piridina N-óxido, indol, indol N-óxido, quinolina, quinolina N-óxido, pirimidinil, pirazinil ou pirrolil  
10 opcionalmente substituído; e

(b) quando d é 1, i é 0 e X é N então R<sup>5</sup> não é um fenil, piridinil, tienil ou furil opcionalmente substituído;

15 Ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um tautômero do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 2, de fórmula VII:



(VII)

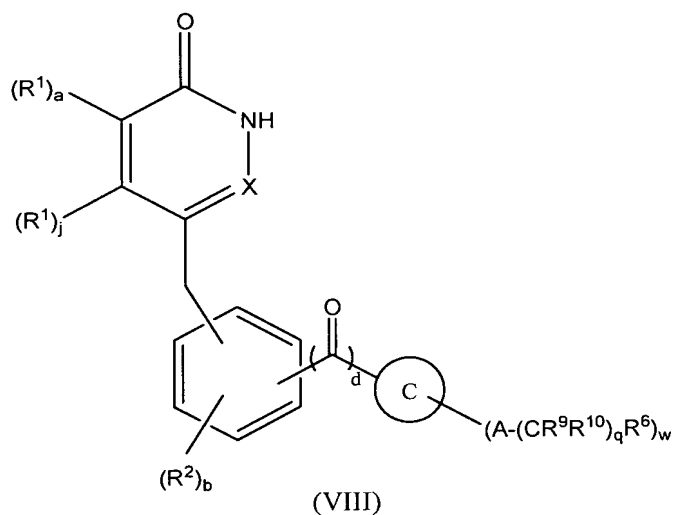
**caracterizado** pelo fato de que:

a, b, j, i, X, R¹, R² e R⁴ são conforme definidos na reivindicação 1;

5 R⁵ é um anel heterocíclico saturado de 4 membros contendo um átomo N, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou três átomos N e zero ou um átomo O ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 7-15 membros contendo 1,  
 10 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; qualquer um destes anéis sendo opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de A-(CR⁹R¹⁰)ₓR⁶;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do  
 15 mesmo.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 2, de fórmula VIII:



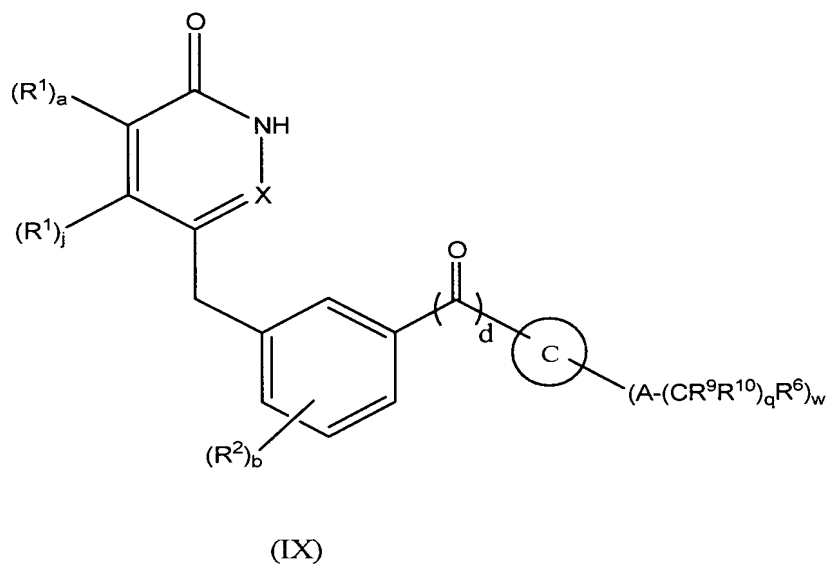
**caracterizado** pelo fato de que:

$a$ ,  $b$ ,  $d$ ,  $j$ ,  $q$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  e  $R^{10}$  são conforme definidos na reivindicação 1;

5         $C$  é um anel heterocíclico saturado de 4 membros contendo um átomo  $N$ , um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou três átomos  $N$  e zero ou um átomo  $O$  ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 7-15 membros contendo 1, 2, 3 ou 4  
 10 heteroátomos independentemente selecionados de  $N$ ,  $O$  e  $S$ ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 2, de fórmula IX:



**caracterizado** pelo fato de que:

a, b, d, q, j, A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  e  $R^{10}$  são conforme definidos na reivindicação 1;

C é um anel heterocíclico saturado de 4 membros contendo um átomo N, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou três átomos N e zero ou um átomo O ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente saturado de 7-15 membros contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 2 a 8, **caracterizado** pelo fato de que X é N.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 2 a 9, **caracterizado** pelo fato de que  $R^2$  é flúor.

11. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de compreender um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações de 2 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 2 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo e um agente anti-câncer **caracterizado** pelo fato de ser para administração simultânea, separada ou seqüencial.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 2 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo **caracterizado** pelo fato de ser para uso em terapia.

14. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações de 2 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo **caracterizado** pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de condições as quais podem ser melhoradas pela

inibição da poli(ADP-ribose)polimerase (PARP).

15. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações de 2 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo, **caracterizado** pelo fato de  
5 ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de câncer, doenças inflamatórias, ferimentos de reperfusão, condições isquêmicas, derrame, falência renal, doenças cardiovasculares, outras doenças vasculares além de  
doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças  
10 neurodegenerativas, infecções retrovirais, dano na retina, envelhecimento da pele ou dano à pele induzido por UV.

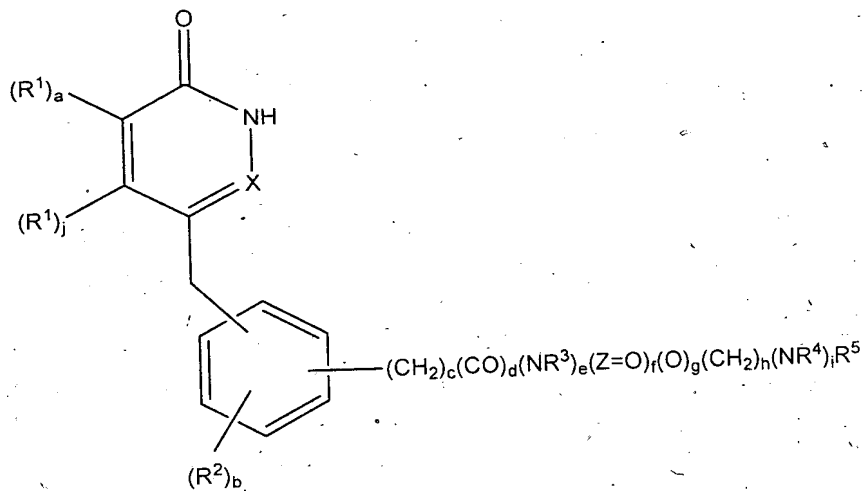
16. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações de 2 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou tautômero do mesmo **caracterizado** pelo fato de  
15 ser como um quimio- ou radiosensibilizador para o tratamento do câncer.

17. Método para tratar ou prevenir câncer, doenças inflamatórias, ferimentos de reperfusão, condições isquêmicas, derrame, falência renal, doenças  
20 cardiovasculares, outras doenças vasculares além de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas, infecções retrovirais, dano na retina, envelhecimento da pele ou dano à pele induzido por UV  
**caracterizado** pelo fato de que o método compreende a  
25 administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade efetiva de um composto da reivindicação 2 ou de uma composição compreendendo um composto da reivindicação 2.

DERIVADOS DE PIRIDINONA E PIRIDAZINONA COMO INIBIDORES DE  
POLI (ADP-RIBOSE) POLIMERASE (PARP)

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula

(I):



(I)

e sais farmacologicamente aceitáveis ou tautômeros do mesmo os quais são inibidores de poli(ADP-ribose)polimerase (PARP) e, portanto, úteis para o tratamento do câncer, doenças inflamatórias, ferimentos de reperfusão, condições isquêmicas, derrame, falência renal, doenças cardiovasculares, outras doenças vasculares além de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas, infecções retrovirais, dano na retina, envelhecimento da pele ou dano à pele induzido por UV, é como quimio- ou radiosensibilizadores para o tratamento do câncer.