



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

(21) **PI0613868-3 A2**

(22) Data de Depósito: 19/07/2006
(43) Data da Publicação: 15/02/2011
(RPI 2093)



* B R P I 0 6 1 3 8 6 8 A 2 *

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

(54) Título: **COMPOSTOS ORGÂNICOS**

(30) Prioridade Unionista: 20/07/2005 US 60/701,103

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): JOHANNES ROESEL, PAUL W. MANLEY

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064430 de 19/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/010013 de 25/01/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS ORGÂNICOS. A presente invenção refere-se a uma combinação farmacêutica compreendendo: a) um composto pirimidil amino-benzamida e b) um inibidor da Flt-3 e um método para o tratamento ou prevenção de uma doença proliferativa utilizando esta combinação.



PI0613868-3

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

A presente invenção refere-se a uma combinação farmacêutica compreendendo um composto pirimidil amino-benzamida e um inibidor da FIt-3 e os usos desta combinação, por exemplo, em doenças proliferativas, como, por exemplo, tumores, mielomas, leucemias, psoríase, reestenose, esclerodermite e fibrose.

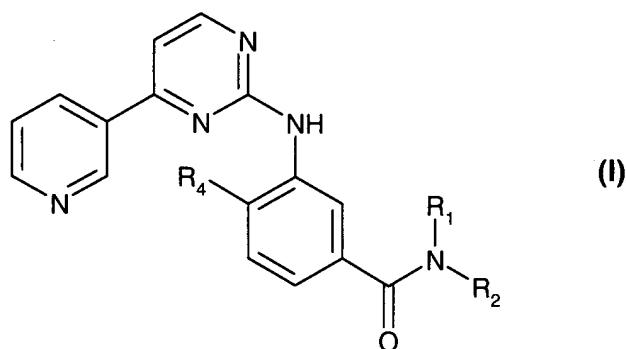
Embora existam inúmeras opções de tratamento para pacientes com doenças proliferativas, permanece sendo necessária a provisão de agentes antiproliferativos efetivos e seguros, além da necessidade de seu uso preferencial em terapia combinada.

Sumário da Invenção

Foi constatado atualmente que uma combinação compreendendo pelo menos um composto pirimidil amino-benzamida e um inibidor da FIt-3, por exemplo, conforme descrito abaixo, exercia um efeito benéfico sobre doenças proliferativas, por exemplo, tumores, mielomas, leucemias, psoríase, reestenose, esclerodermite e fibrose.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção refere-se ao uso de compostos pirimidil amino-benzamida da fórmula I:



em que,

R₁ representa hidrogênio, um grupo alquila inferior, alcóxi-alquila inferiores, acilóxi-alquila inferior, carbóxi-alquila inferior, alcóxicarbonil-alquila inferiores ou fenil-alquila inferior;

R₂ representa hidrogênio, um grupo alquila inferior, opcionalmente

substituído por um ou mais radicais idênticos ou diferentes do R₃, um cicloalquila, benzocicloalquila, heterociclila, um grupo arila ou um grupo heteroarila mono ou bicíclico compreendendo um, dois ou três átomos de nitrogênio, ou nenhum, no anel e nenhum ou um átomo de oxigênio e nenhum ou um átomo de enxofre, grupos estes, em cada caso, sendo não substituídos ou mono ou polissubstituídos; e

R₃ representa hidróxi, um grupo alcóxi inferior, acilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila inferior, carbamoíla, carbamoíla N-mono ou *N,N*-dissubstituído, amino, amino mono ou dissubstituído, cicloalquila, heterociclila, um grupo arila ou um grupo heteroarila mono ou bicíclico compreendendo um, dois ou três átomos de nitrogênio, ou nenhum, no anel e nenhum ou um átomo de oxigênio e nenhum ou um átomo de enxofre, grupos estes, em cada caso, sendo não substituídos ou mono ou polissubstituídos; ou

R₁ e R₂ representam, em conjunto, um alquilenos com quatro, cinco ou seis átomos de carbono, opcionalmente mono ou dissubstituído por um grupo alquila inferior, cicloalquila, heterociclila, fenila, hidróxi, alcóxi inferior, amino, amino mono ou dissubstituído, oxo, piridila, pirazinila ou pirimidinila; um benzalquilenos com quatro ou cinco átomos de carbono; um oxalquilenos com um oxigênio e três ou quatro átomos de carbono ou um azalquilenos com um nitrogênio e três ou quatro átomos de carbono, em que o nitrogênio é não substituído ou substituído por um grupo alquila inferior, fenil-alquila inferior, alcoxicarbonil-alquila inferiores, carbóxi-alquila inferior, carbamoíla-alquila inferior, carbamoíla *N*-mono ou *N,N*-dissubstituído-alquila inferior, cicloalquila, alcoxicarbonila inferior, carbóxi, fenila, fenila substituído, piridinila, pirimidinila ou pirazinila; e

R₄ representa hidrogênio, um grupo alquila inferior ou halogênio; e um *N*-óxido ou um sal farmaceuticamente aceitável deste composto para o preparo de uma composição farmacêutica para o tratamento de doenças dependentes de quinases.

Os termos gerais utilizados acima e abaixo neste documento possuem preferencialmente no contexto desta exposição os significados a seguir, exceto se indicado de outra forma:

O adjetivo "inferior" indica um radical com até e incluindo no máximo 7 átomos de carbono, especialmente até e incluindo no máximo 4 átomos de carbono, os radicais em questão sendo lineares ou ramificados com uma única ou diversas ramificações.

5 Quando a forma no plural for utilizada para compostos, sais e similares, deverá ser entendido que se refere também a um único composto, sal ou similar.

Quaisquer átomos de carbono assimétricos podem estar presentes na configuração (*R*), (*S*) ou (*R,S*), preferencialmente na configuração (*R*)
 10 ou (*S*). Os compostos podem estar presentes, portanto, como misturas de isômeros ou como isômeros puros, preferencialmente como enantiômeros-diaistereômeros puros.

A invenção refere-se também a possíveis tautômeros dos compostos da fórmula I.

15 Um grupo alquila inferior é preferencialmente um alquila contendo de 1 a 7 inclusive, preferencialmente de 1 a 4 inclusive, sendo este linear ou ramificado; preferencialmente, o alquila inferior é butila, como *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *terc*-butila, propila, como *n*-propila ou isopropila, etila ou metila. Preferencialmente o alquila inferior é um grupo metila, propila ou *terc*-
 20 butila.

Um grupo acila inferior é preferencialmente formila ou alquilcarbonila inferior, particularmente um grupo acetila.

Um grupo arila é um radical aromático ligado à molécula por meio de uma ligação localizada em um átomo de carbono da cadeia aromática do radical. Em uma concretização preferida, o arila é um radical aromático
 25 contendo de 6 a 14 átomos de carbono, especialmente fenila, naftila, tetrahidronaftila, fluorenila ou fenantrenila, sendo este não substituído ou substituído por um ou mais substituintes, preferencialmente por até três, especialmente por um ou dois, especialmente selecionados do grupo composto por
 30 amino, amino mono ou dissubstituído, halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituído, alquenila inferior, alquinila inferior, fenila, hidróxi, hidróxi etericado ou esterificado, nitro, ciano, carbóxi, carbóxi esterificado, alcanóila,

benzoíla, carbamoíla, carbamoíla *N*-mono ou *N,N*-dissubstituído, aminidino, guanidino, ureído, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquilfeniltio inferior, alquilsulfinila inferior, fenilsulfinila, fenil-alquilsulfinila inferior, alquilfenilsulfinila inferior, alquilsulfonila inferior, fenilsulfonila, fenil-

5 alquilsulfonila inferior, alquilfenilsulfonila inferior, halogênio-alquilmercapto inferior, halogênio-alquilsulfonila inferior, como especialmente trifluormetanosulfonila, dihidroxibora (B-(OH)₂), heterociclila, um grupo heteroarila mono ou bicíclico e um dióxi alquilenos inferior ligado nos átomos de C adjacentes do anel, como dióxi metileno.

10 O grupo arila é mais preferencialmente fenila, naftila ou tetrahidronaftila, os quais, em cada caso, não são substituídos ou são substituídos independentemente por um ou mais substituintes selecionados do grupo compreendendo halogênio, especialmente o flúor, cloro ou bromo; hidróxi; hidróxi eterificado por um grupo alquila inferior, por exemplo, por metila, por

15 um halogênio-alquila inferior como, por exemplo, trifluormetila ou por fenila; alquilenos dióxi inferior ligado a dois átomos de C adjacentes, por exemplo, metileno dióxi, alquila inferior, por exemplo, metila ou propila; halogênio-alquila inferior, por exemplo, trifluormetila, hidróxi-alquila inferior, por exemplo, hidroximetila ou 2-hidróxi-2-propila; alcóxi-alquila inferiores, por exemplo,

20 metoximetila ou 2-metoxietila; alcóxicarbonil-alquila inferiores, por exemplo, metoxicarbonilmetila; alquinila inferior, como 1-propinila; carbóxi esterificado, especialmente alcóxicarbonila inferior, por exemplo, metoxicarbonila, *n*-propóxi carbonila ou iso-propóxi carbonila; carbamoíla *N*-monossubstituída, principalmente, carbamoíla monossubstituída por alquila inferior, por exemplo,

25 metila, *n*-propila ou isopropila; amino, alquilamino inferior, por exemplo, metilamino; di-alquilamino inferior, por exemplo, dimetilamino ou dietilamino; alquilenos-amino inferior, por exemplo, pirrolidino ou piperidino; oxalquilenos-amino inferior, por exemplo, morfolino, azalquilenos-amino inferior, por exemplo, piperazino, acilamino, por exemplo, acetilamino ou benzoilamino;

30 alquilsulfonila inferior, por exemplo, metilsulfonila, sulfamoíla, ou fenilsulfonila.

Um grupo cicloalquila é preferencialmente ciclopropila, ciclopent-

tila, ciclohexila ou cicloheptila, os quais podem ser não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes, especialmente por um ou dois, selecionados do grupo definido acima como substituintes para arila, mais preferencialmente por alquila inferior, como metila, alcóxi inferior, como metóxi ou etóxi, ou hidróxi, e ainda por oxo ou fundido a um anel benzeno, como benzociclopentila ou benzociclohexila.

Alquila substituída é uma alquila conforme definida no final, especialmente alquila inferior, preferencialmente metila; quando pode estar presente um ou mais, especialmente até três, substituintes primariamente selecionados do grupo composto por halogênio, especialmente flúor, amino, *N*-alquilamino inferior, *N,N*-dialquilamino inferior, *N*-alcanoílamino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcóxicarbonila inferior e fenil-alcóxicarbonila inferior. A trifluormetila é especialmente preferida.

Amino mono ou dissubstituído é especialmente um amino substituído por um ou dois radicais selecionados independentemente um do outro do grupo composto por alquila inferior, como metila; hidróxi-alquila inferior, como 2-hidroxietila; alcóxi-alquila inferiores, como metóxi etila; fenil-alquila inferior, como benzila ou 2-feniletila; alcanóila inferior, como acetila; benzoíla; benzoíla substituído, em que o radical fenila é especialmente substituído por um ou mais substituintes, preferencialmente um ou dois, selecionados dentre nitro, amino, halogênio, *N*-alquilamino inferior, *N,N*-dialquilamino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcóxicarbonila inferior, alcanóila inferior e carbamoíla; e fenil-alcóxicarbonila inferior, em que o radical fenila é não substituído ou especialmente substituído por um ou mais substituintes, preferencialmente um ou dois, selecionados dentre nitro, amino, halogênio, *N*-alquilamino inferior, *N,N*-dialquilamino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcóxicarbonila inferior, alcanóila inferior e carbamoíla; sendo preferencialmente *N*-alquilamino inferior, como *N*-metilamino, hidróxi-alquilamino inferior, como 2-hidroxietilamino ou 2-hidroxipropila, alcóxi alquila inferiores, como metóxi etila, fenil-alquilamino inferior, como benzilamino, *N,N*-dialquilamino inferior, *N*-fenil-alquil inferior-*N*-alquilamino inferior, *N,N*-dialquilfenilamino inferior, alcanoilamino inferior, como acetilamino ou um substituinte selecionado do

grupo compreendendo benzoilamino e fenil-alcoxicarbonilamino inferior, em que o radical fenila, em cada caso, é não substituído ou especialmente substituído por nitro ou amino, ou também por halogênio, amino, *N*-alquilamino inferior, *N,N*-dialquilamino inferior, hidróxi, ciano, carbóxi, alcoxicarbonila inferior, alcanoíla inferior, carbamoíla ou amino carbonilamino. Amino dis-

5 substituído é também um alquileno-amino inferior, por exemplo, pirrolidino, 2-oxo-pirrolidino ou piperidino; oxalquileno-amino inferior, por exemplo, morfolino, ou azalquileno-amino inferior, por exemplo, piperazino ou *N*-piperazino substituído, como *N*-metilpiperazino ou *N*-metoxycarbonilpiperazino.

10 Halogênio é especialmente flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor, cloro ou bromo.

Hidróxi eterificado é especialmente um C₈-C₂₀alquilóxi, como *n*-decilóxi, um alcóxi inferior (preferido), como metóxi, etóxi, isopropilóxi ou *terc*-butilóxi, um fenil-alcóxi inferior, como benzilóxi, fenilóxi, um halogênio-

15 alcóxi inferior, como trifluormetóxi, 2,2,2-trifluoretóxi ou 1,1,2,2,-tetrafluoretóxi, ou um alcóxi inferior substituído por um heteroarila mono ou bicíclico compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio, preferencialmente um alcóxi inferior substituído por imidazolila, como 1H-imidazol-1-ila, pirrolila, um benzimidazolila, como 1-benzimidazolila, um piridila, especialmente 2, 3 ou

20 4-piridila, um pirimidinila, especialmente 2-pirimidinila, pirazinila, um isoquinolinila, especialmente 3-isoquinolinila, quinolinila, indolila ou tiazolila.

Hidróxi esterificado é especialmente um alcanoilóxi inferior, benzoilóxi, alcoxicarbonilóxi inferior, como *terc*-butoxicarbonilóxi ou um fenil-alcoxicarbonilóxi inferior, como benziloxycarbonilóxi.

25 Carbóxi esterificado é especialmente alcoxicarbonila inferior, como *terc*-butoxicarbonila, isopropoxycarbonila, metoxycarbonila ou etoxycarbonila, fenil-alcoxicarbonila inferior ou feniloxycarbonila.

Alcanoíla é primariamente alquilcarbonila, especialmente um alcanoíla inferior, por exemplo, acetila.

30 Carbamoíla *N*-mono ou *N,N*-dissubstituída é substituída especialmente por um ou dois substituintes, selecionados independentemente dentre alquila inferior, fenil-alquila inferior e hidróxi-alquila inferior, ou alquileno

inferior, oxalquileno inferior ou azalquileno inferior, opcionalmente substituído no átomo terminal de nitrogênio.

Um grupo heteroarila mono ou bicíclico compreendendo dois, três ou nenhum átomo de nitrogênio no anel e nenhum ou um átomo de oxigênio e nenhum ou um átomo de enxofre, grupos estes que em cada caso não são substituídos ou são mono ou polissubstituídos, refere-se a uma porção heterocíclica cujo anel de ligação do radical heteroarila ao resto da molécula na fórmula I é não saturado, sendo preferencialmente um tipo de anel de ligação em que pelo menos um átomo de carbono do anel de ligação, porém opcionalmente de qualquer parte anelada, é substituído por um heteroátomo selecionado do grupo constituído por nitrogênio, oxigênio e enxofre; em que o anel de ligação possui preferencialmente de 5 a 12 átomos no anel, mais preferencialmente 5 ou 6 átomos, e que pode ser não substituído ou substituído por um ou mais substituintes, especialmente um ou dois, selecionados do grupo definido acima como substituintes para arila, mais preferencialmente por um alquila inferior como metila, um alcóxi inferior como metóxi ou etóxi, ou hidróxi. Preferencialmente o grupo heteroarila mono ou bicíclico é selecionado do grupo constituído por 2*H*-pirrolila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, pirazolila, indazolila, purinila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, 4*H*-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalila, quinolinila, pteridinila, indolizinila, 3*H*-indolila, indolila, isoindolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, tetrazolila, furazanila, benzo[*d*]pirazolila, tienila e furanila. Mais preferencialmente, o grupo heteroarila mono ou bicíclico é selecionado do grupo composto por pirrolila, imidazolila, como 1*H*-imidazol-1-ila, benzimidazolila, como 1-benzimidazolila, indazolila, especialmente 5-indazolila, piridila, especialmente 2, 3 ou 4-piridila, pirimidinila, especialmente 2-pirimidinila, pirazinila, isoquinolinila, especialmente 3-isoquinolinila, quinolinila, especialmente 4 ou 8-quinolinila, indolila, especialmente 3-indolila, tiazolila, benzo[*d*]pirazolila, tienila e furanila. Em uma concretização preferida da invenção, o radical piridila é substituído por hidróxi na posição orto em relação ao átomo de nitrogênio e, dessa forma, está presente, pelo menos parcialmente, na forma do tautômero cor-

respondente que é a piridin-(1*H*)2-ona. Em outra concretização preferida, o radical pirimidinila é substituído por hidróxi tanto na posição 2 como na 4, estando dessa forma presente sob diversas formas tautoméricas, por exemplo, como pirimidina-(1*H*,3*H*)2,4-diona.

5 Heterociclila é especialmente um sistema heterocíclico composto por cinco, seis ou sete membros com um ou dois heteroátomos selecionados do grupo constituído por nitrogênio, oxigênio e enxofre, podendo este ser não saturado ou total ou parcialmente saturado, além de ser não substituído ou substituído especialmente por alquila inferior como metila, fenil-alquila inferior, como benzila, oxo ou heteroarila, como 2-piperazinila; heterociclila é
10 especialmente 2 ou 3-pirrolidinila, 2-oxo-5-pirrolidinila, piperidinila, *N*-benzil-4-piperidinila, *N*-alquil inferior-4-piperidinila, *N*-alquil inferior-piperazinila, morfolinila, por exemplo, 2 ou 3-morfolinila, 2-oxo-1*H*-azepin-3-ila, 2-tetrahidrofuranila ou 2-metil-1,3-dioxolan-2-ila.

15 Os sais são especialmente os sais farmacologicamente aceitáveis de compostos da fórmula I.

Estes sais são formados, por exemplo, sob a forma de sais de ácidos adicionados, preferencialmente de ácidos orgânicos ou inorgânicos, de compostos da fórmula I com um átomo de nitrogênio básico, especial-
20 mente os sais farmacologicamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo, ácidos de halogênios como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, ácidos carboxílicos, fosfônicos, sulfônicos ou sulfâmicos, como por exemplo ácido acético, ácido propiônico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodeca-
25 nóico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos como ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico,
30 ácido 4-amino salicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido metano ou etano sulfônico, ácido 2-hidroxietano sulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzeno sulfônico, ácido 2-nafta-

leno sulfônico, ácido 1,5-naftaleno dissulfônico, ácido 2, 3 ou 4-metilbenzeno sulfônico, ácido metil sulfúrico, ácido etil sulfúrico, ácido dodecil sulfúrico, ácido N-ciclohexil sulfâmico, ácido N-metil, N-etil ou N-propil-sulfâmico ou outros ácidos orgânicos protônicos como o ácido ascórbico.

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

Quando um grupo básico e grupo ácido estiverem presentes na mesma molécula, os compostos da fórmula I podem formar também sais internos.

15 Para fins de isolamento ou purificação, é possível utilizar também sais farmacologicamente inaceitáveis, por exemplo, picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, somente sais farmacologicamente aceitáveis ou compostos livres são empregados (quando aplicável na forma de preparados farmacêuticos), e estes são, por conseguinte, os preferidos.

20 Em vista da estreita relação entre os novos compostos na forma livre e aqueles na forma de seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser utilizados como intermediários, por exemplo, na purificação ou identificação dos novos compostos, qualquer referência aos compostos livres, feita anterior ou posteriormente no presente, deverá ser entendida como se referindo também aos sais correspondentes, conforme for apropriado e expediente.

25 Compostos abrangidos pela fórmula I e o processo para sua produção são descritos na patente WO 04/005281, publicada em 15 de janeiro de 2004, a qual é aqui incorporada por referência no presente pedido de patente. Um composto preferido é o 4-metil-3[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino-*N*-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluormetil)fenil]benzamida.

30 Inibidores da Flt-3 são, por exemplo, compostos cujo valor de IC₅₀ varia de 1-10.000 nM, preferencialmente no intervalo de 1-100 nM, nos

seguintes ensaios:

A inibição da Flt-3 quinase é determinada da forma como segue: o vetor doador do baculovírus pFbacG01 (GIBCO) é utilizado para um baculovírus recombinante que expressa a região de aminoácidos dos aminoácidos 563-993 do domínio da quinase citoplasmática da Flt-3 humana. A sequência do código do domínio citoplasmático da Flt-3 é amplificada por PCR, a partir de bibliotecas de cDNA humano (Clontech). A ligação dos fragmentos amplificados de DNA e do vetor pFbacG01 é compatibilizada pela digestão com BamH1 e HindIII. A ligação destes fragmentos de DNA resulta no plasmídeo Flt-3(1.1), doador de baculovírus. A produção dos vírus, a expressão de proteínas em células Sf9 e a purificação das proteínas GST fundidas são executadas da forma como segue:

Produção do vírus: o vetor de transferência (pFbacG01-Flt-3), contendo o domínio da Flt-3-quinase é transfectado em uma célula da linhagem DH10Bac (GIBCO), e as células transfectadas são colocadas em lâminas seletivas de ágar. As colônias nas quais não há inserção da sequência de fusão no genoma viral (transmitida pela bactéria) são azuis. As colônias brancas isoladas são coletadas e o DNA viral (bacmídeo) é isolado da bactéria por meio de procedimentos convencionais para purificação de plasmídeos. As células Sf9 ou Sf21 (Coleção de Cultura do Tipo Americano) são então transfectadas em tubos com o DNA viral utilizando o reagente Cellfectin.

Determinação de expressão de proteínas em pequena escala em células SF9: o meio que contém o vírus é coletado da cultura de células transfectadas e utilizado para infecção e aumento de seu título. O meio contendo o vírus obtido após dois ciclos de infecção é utilizado para expressão de proteínas em larga escala. Para a expressão de proteínas em larga escala, lâminas redondas de cultura de tecido de 100 cm² são semeadas com 5 x 10⁷ células/lâmina e infectadas com 1 ml de meio contendo vírus (aproximadamente 5 Mols). Após 3 dias, as células são descoladas da lâmina e centrifugadas a uma velocidade de 500 rpm por 5 minutos. Os conglomerados de células de 10-20 lâminas de 100 cm² são novamente suspensos em 50 ml

de tampão gelado de lise (Tris-HCl a 25 mM, pH 7,5, EDTA a 2 mM, NP-40 a 1%, DTT a 1 mM, PMSF a 1 mM). As células são agitadas em gelo por 15 minutos e, em seguida, centrifugadas a 5.000 rpm por 20 minutos.

Purificação de proteínas com GST marcada: o lisado celular centrifugado é carregado em uma coluna de sefarose contendo 2 ml de glutati-
5 trifugado é carregado em uma coluna de sefarose contendo 2 ml de glutati-
ona (Pharmacia) e lavado três vezes com 10 ml de Tris-HCl a 25 mM, pH 7,5,
EDTA a 2 mM, DTT a 1 mM e NaCl a 200 mM. A proteína com GST marca-
da é eluída em seguida por meio de 10 aplicações (1 ml cada) de Tris-HCl a
25 mM, pH 7,5, glutati-
10 na reduzida a 10 mM, NaCl a 100 mM e DTT a 1 mM
e Glicerol a 10% e armazenada a -70°C.

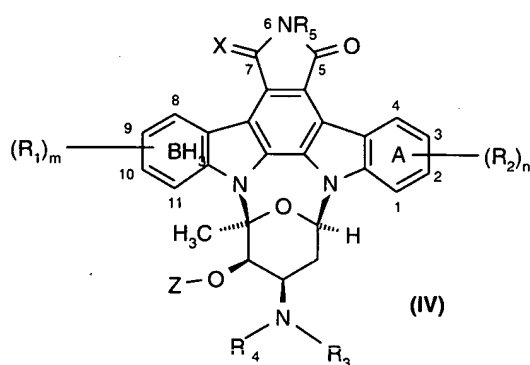
Determinação de atividade enzimática: os ensaios da proteína
tirosina quinase com GST-Fit-3 purificada são conduzidos em um volume
final de 30 µl contendo 200-1, 800 ng de enzima protéica (dependendo da
atividade específica), Tris-HCl a 20 mM, Ph 7,6, MnCl₂ a 3 mM, MgCl₂ a 3
15 mM, DTT a 1 mM, Na₃VO₄ a 10 µM, 3 µg/ml de poli(Glu,Tir), 4:1, ATP a 8,0
µM e [γ^{33} P]ATP a 0,1 µCi. É efetuado o ensaio da atividade na presença ou
ausência de inibidores, pela medição de ³³P do [γ^{33} P]ATP no substrato de
poli(Glu,Tir). O ensaio (30 µl) é conduzido em lâminas com 96 caviadades,
em temperatura ambiente por 20 minutos sob as condições descritas abaixo,
20 e finalizado pelo acréscimo de 20 µl de EDTA a 125 mM. Subseqüentemen-
te, 40 µl da mistura da reação é transferida para uma membrana Immobilon-
PVDF (Millipore, Bedford, MA, EUA), previamente encharcada por 5 minutos
em metanol, lavada com água e, a seguir, encharcada por 5 minutos em
H₃PO₄ a 0,5% e montada em coletor de admissão a vácuo com fonte desco-
25 nectada de vácuo. Após localizar todas as amostras, o vácuo é conectado e
cada caviadade lavado com 200 µl de H₃PO₄ a 0,5%. As membranas são
removidas e lavadas 4 x em um agitador com H₃PO₄ a 1,0% e uma vez com
etanol. As membranas são contadas depois de dessecadas em temperatura
ambiente, montadas em uma estrutura contendo 96 caviadades TopCount
30 da Packard e o acréscimo de 10 µl de Microscint TM (Packard) por caviada-
de. Os valores de IC₅₀ são calculados por análise de regressão linear do
percentual de inibição de cada composto, em duplicata, em quatro concen-

trações (geralmente 0,01; 0,1; 1 e 10 μM). Uma unidade de atividade de proteína quinase é definida como 1 nmol de ^{33}P ATP transferido do $[\gamma^{33}\text{P}]\text{ATP}$ para o substrato protéico por minuto por mg de proteína a 37°C . Os compostos da fórmula I do presente exibiram valores de IC_{50} que variaram entre

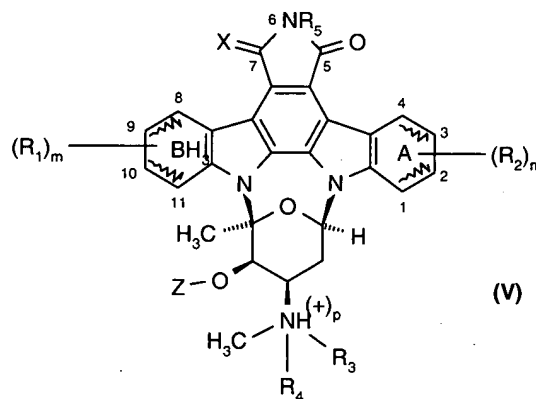
5 0,005 e 20 μM , preferencialmente entre 0,01 e 10 μM .

Inibidores adequados de Flt-3 incluem, por exemplo,

A. Compostos conforme descritos na patente WO 03/037347, por exemplo, derivados de estaurosporina da fórmula (IV) ou (V):

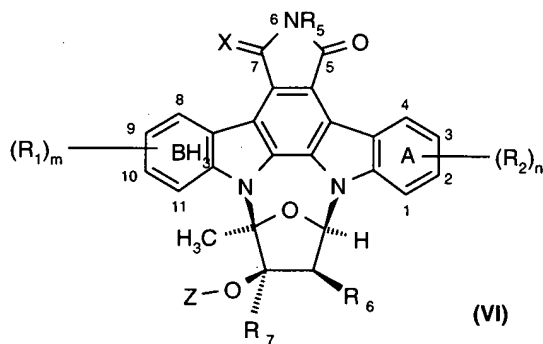


OU

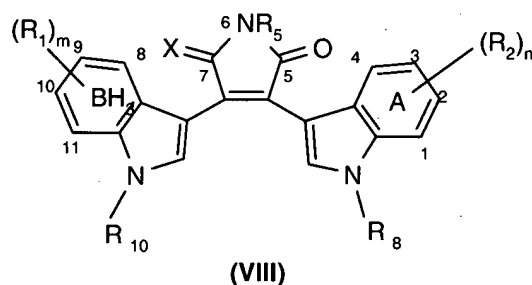
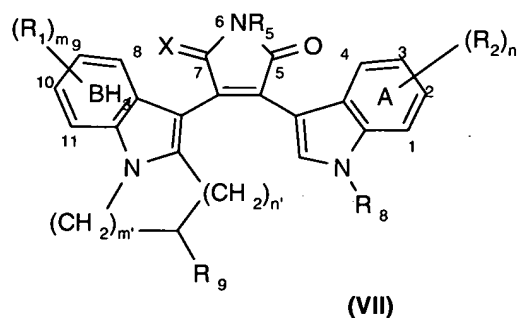


10

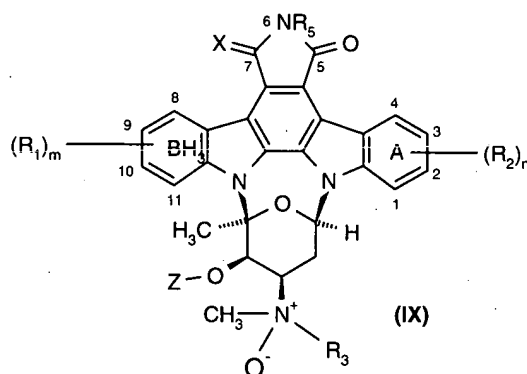
em que (V) é o derivado parcialmente hidrogenado do composto (IV), ou



OU



ou



ou

em que

- 5 R_1 e R_2 são, independentemente um do outro, alquila não substituída ou substituída, hidrogênio, halogênio, hidróxi, hidróxi eterificado ou esterificado, amino, amino mono ou dissubstituído, ciano, nitro, mercapto, mercapto substituído, carbóxi, carbóxi esterificado, carbamoíla, carmabomíla *N*-mono ou *N,N*-dissubstituída, sulfo, sulfonila substituído, aminossulfonila ou
- 10 aminossulfonila *N*-mono ou *N,N*-dissubstituída; n e m são, independentemente um do outro, um número de e incluindo 0 a e incluindo 4,
- n' e m' são, independentemente um do outro, um número de e incluindo 0 a e incluindo 4,
- 15 R_3 , R_4 , R_8 e R_{10} são, independentemente um do outro, hidrogênio, -O, acila com até 30 átomos de carbono, um radical alifático, carbocíclico ou carbocíclico alifático com até 29 átomos de carbono, em cada caso, um

radical heterocíclico ou heterocíclico alifático com até 20 átomos de carbono, em cada caso, e , em cada caso, até 9 heteroátomos, um acila com até 30 átomos de carbono em que R₄ pode também estar ausente ou se R₃ for acila com até 30 átomos de carbono, R₄ não será um acila;

5 p é 0, se R₄ estiver ausente, ou 1 se R₃ e R₄ estiverem ambos presentes e são, em cada caso, um dos radicais supramencionados;

 R₅ é hidrogênio, um radical alifático, carbocíclico ou carbocíclico alifático com até 29 átomos de carbono, em cada caso, ou um radical heterocíclico ou heterocíclico alifático com até 20 átomos de carbono, em cada caso, e, em cada caso, com até 9 heteroátomos ou acila com até 30 átomos de carbono;

 R₇, R₆ e R₉ são acila ou –(alquila inferior)-acila, alquila não substituída ou substituída, hidrogênio, halogênio, hidróxi, hidróxi eterificado ou esterificado, amino, amino mono ou dissubstituído, ciano, nitro, mercapto, mercapto substituído, carbóxi, carbonila, carbonildióxi, carbóxi esterificado, carbamoila, carbamoila *N*-mono ou *N,N*-dissubstituída, sulfo, sulfonila substituído, aminossulfonila ou aminossulfonila *N*-mono ou *N,N*-dissubstituída;

 X representa 2 átomos de hidrogênio, 1 átomo de hidrogênio e hidróxi, O ou hidrogênio e alcóxi inferior;

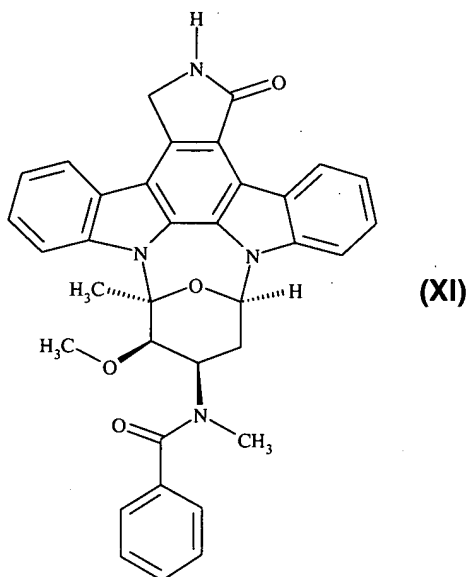
20 Z representa hidrogênio ou alquila inferior;

 e, ou as duas ligações caracterizadas pelas linhas onduladas estão ausentes no anel A e substituídas por 4 átomos de hidrogênio e as duas linhas onduladas no Anel B significam, cada uma, juntamente com a respectiva ligação paralela, uma ligação dupla, ou as duas ligações caracterizadas pelas linhas onduladas estão ausentes no anel B e substituídas por no total 4 átomos de hidrogênio e as duas linhas onduladas no anel A significam, cada uma juntamente com a respectiva ligação paralela, uma ligação dupla, ou em ambos os anéis A e B, todas as 4 ligações onduladas estão ausentes e são substituídas por no total 8 átomos de hidrogênio;

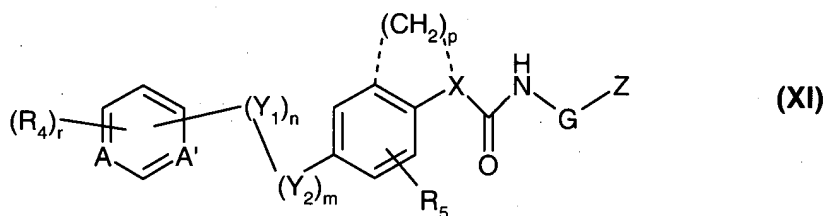
30 ou um sal do mesmo, se pelo menos um grupo formador de sal estiver presente.

 Preferencialmente o inibidor da FLT-3 é o N-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-

2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metóxi-9-metil-1-oxo-9,13-epóxi-1*H*,9*H*-diindol [1,2,3-*gh*:3',2',1'-*lm*]pirrol[3,4-*j*][1,7]benzodiazonin-11-*il*]-*N*-metilbenzamida da fórmula (X):



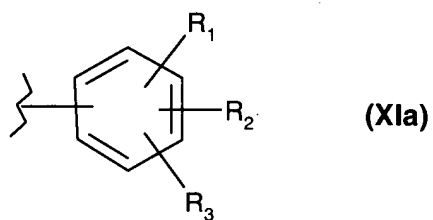
B. Compostos conforme descritos na patente WO 0,099771, por exemplo, derivados de diaril uréia da fórmula (XI):



em que,

G ou não está presente ou é um alqueno inferior ou C₃-C₅ cicloalqueno; e

Z é um radical da fórmula (XIa):

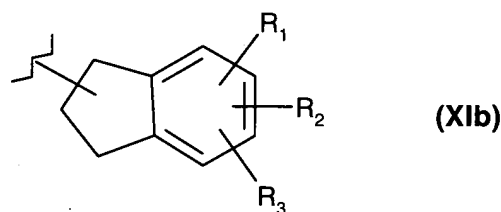


, ou

10

G não está presente e

Z é um radical da fórmula (XIb):



A é CH, N ou N→O e A' é N ou N→O, com a ressalva de que não mais do que um A e A' podem ser N→O;

n é 1 ou 2,

m é 0, 1 ou 2,

5 p é 0, 2 ou 3,

r é de 0 a 5,

X é NR se p for 0, em que R é hidrogênio ou uma porção orgânica, ou se p for 2 ou 3, X é nitrogênio, o qual juntamente com (CH₂)_p e as ligações, representadas pelas linhas tracejadas (interrompidas) (incluindo os

10 átomos aos quais estão ligadas) formam um anel, ou

X é CHK em que K é alquila inferior ou hidrogênio e p é zero, com a ressalva de que as ligações representadas por linhas tracejadas, se p for zero, estão ausentes;

Y₁ é O, S ou CH₂,

15 Y₂ é O, S ou NH, com a ressalva de que (Y₁)_n-(Y₂)_m não inclui grupos O-O, S-S, NH-O, NH-S ou S-O;

20 cada R₁, R₂, R₃ e R₅ são, independentemente dos outros, hidrogênio ou uma porção inorgânica ou orgânica, ou quaisquer dois dos mesmos formam em conjunto uma ponte ligando um alquilenos dióxi inferior por meio dos átomos de oxigênio, e a outra destas porção é hidrogênio ou uma porção inorgânica ou orgânica; e

R₄ (se presente, ou seja, se r não for zero) é um grupamento inorgânico ou orgânico;

25 ou um tautômero do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Exemplos de compostos da fórmula (XI) incluem:

- N-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-N-(4-etil-fenil)-uréia;
- N-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-N-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;

- *N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoretóxi)-3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-(4-(4-hidroxifenilamino)-pirimidin-6-il)-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetilfenil)-uréia;
- *N*-(4-(2-metil-piridin-4-il)-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- 5 • *N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-*N*-(4-n-propil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-*N*-(4-metil-fenil)-uréia;
- *N*-metil-*N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-*N*-(4-etil-fenil)-uréia;
- *N*-metil-*N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-metil-*N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-*N*-(4-n-propil-fenil)-uréia;
- 10 • *N*-metil-*N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-*N*-(4-metil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-*N*-(4-bromo-3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)-*N*-(3-metóxi-5-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-metil-fenil)-*N*-(4-n-propil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-metil-fenil)-*N*-(4-etil-fenil)-uréia;
- 15 • *N*-(4-piridin-4-il-metil-fenil)-*N*-(4-metil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-metil-fenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)acetil-(4-etil-fenil)-amida;
- *N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)acetil-(4-metil-fenil)-amida;
- *N*-(4-piridin-4-il-óxi-fenil)acetil-(4-n-propil-fenil)-amida;
- 20 • 5-(4-piridil-óxi)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)amino-carbonil-2,3-dihidroindol;
- 5-(4-piridil-óxi)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)amino-carbonil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina;
- *N*-(4-(4-cloropirimidin-6-il)-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetilfenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-oxifenil)-*N*-(4-fenil-3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- 25 • *N*-(4-piridin-4-il-oxifenil)-*N*-(4-(piperidin-1-il)-3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-oxifenil)-*N*-(4-(morfolino)-3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-oxifenil)-*N*-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-oxifenil)-*N*-(3-metóxi-4-fenil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-oxifenil)-*N*-(3-metóxi-4,5-(etilen-1,2-dióxi)-fenil)-uréia;
- 30 • *N*-(4-piridin-4-il-oxifenil)-*N*-(3-metóxi-4-(2,2,2-trifluoretóxi)-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-oxifenil)-*N*-(3-metóxi-4-piperidin-1-il-fenil)-uréia;
- *N*-(4-piridin-4-il-oxifenil)-*N*-(4-piperidin-1-il-fenil)-uréia;

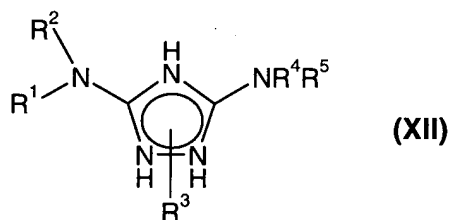
- *N*-(4-[2-(4-hidroxifenil)-amino-pirimidin-4-il]-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-[4-(4-sulfamoilfenil)-amino-pirimidin-6-il]-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- 5 • *N*-(4-[4-(4-carbamoilfenil)-amino-pirimidin-6-il]-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-[4-(4-(*N*-2-hidroxiethylcarbamoil)-fenil)-amino-pirimidin-6-il]-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-[4-(4-hidroxifenil)-amino-pirimidin-6-il]-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetil-4-
- 10 (2,2,2-trifluoretóxi)-fenil)-uréia;
- *N*-(4-(*N*-óxido-piridin-4-il)-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-(2-metoxipiridin-5-il)-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-(4-(2-piridon-5-il)-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-[4-((2-acetilamino)-piridin-4-il)-óxi]-fenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- 15 • *N*-[4-(piridin-4-il-óxi)-2-cloro-fenil]-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia;
- *N*-[4-(piridin-4-il-óxi)-2-metil-fenil]-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia; e
- *N*-(4-[4-(2-aminoetoxifenil)-amino-pirimidin-6-il]-oxifenil)-*N*-(3-trifluormetil-fenil)-uréia,

ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Os mais preferidos são

20 1-[4-(4-etil-piperazinil-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-3-[4-(6-metilamino-pirimidin-4-ilóxi-fenil)]-uréia; 1-[4-(2-amino-pirimidin-4-ilóxi)-fenil]-3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-uréia e 1-[4-(2-amino-pirimidin-4-ilóxi)-fenil]-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-uréia.

25 C. Compostos conforme descritos na patente WO 04/046120, por exemplo, compostos da fórmula (XII):

Um composto da fórmula (XI):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

em que,

R_1 é hidrogênio ou Y-R', em que Y é uma cadeia de C₁-C₆ alquilenamente opcionalmente substituído, em que até duas unidades de metileno são, opcional e independentemente, substituídas com -O-, -S-, -NR-, -OCO-,
 5 -COO- ou -CO-; toda vez que R ocorrer, ele é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alifático opcionalmente substituído e toda vez que R' ocorrer, ele é independentemente hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído, selecionado dentre um grupo C₁-C₆ alifático, um anel monocíclico contendo de 3 a 8 membros, saturado, parcialmente não saturado ou inteiramente não saturado, com 0-3 heteroátomos, independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou um sistema em anel bicíclico contendo de 8 a 12 membros, saturado, parcialmente não saturado ou inteiramente não saturado, com 0-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; ou quando R e R' ocorrerem, ou R ocorrer duas vezes ou R' ocorrer duas vezes, eles são considerados juntamente com o(s) átomo(s) aos quais estão ligados para formarem um anel monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído contendo de 3 a
 10 12 membros, saturado, parcialmente não saturado ou inteiramente não saturado, com 0-4 heteroátomos, independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre;
 15 20

R^2 é $-(T)_nAr^1$ ou $-(T)_nCi^1$, em que T é uma cadeia C₁-C₄ alquilideno, opcionalmente substituída, em que uma unidade de metileno de T é opcionalmente substituída por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-,
 -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-,
 25 -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂- ou -POR-;

n é 0 ou 1;

Ar^1 é um grupo arila opcionalmente substituído, selecionado dentre um anel monocíclico contendo de 5 a 6 membros ou um anel bicíclico contendo de 8 a 12 membros, com 0-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; e
 30

Ci^1 é um grupo opcionalmente selecionado dentre um anel mo-

5 nocíclico de 3 a 7 membros, saturado ou parcialmente não saturado, com 0-3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um sistema bicíclico em anel contendo de 8 a 12-membros, não saturado, com 0-5 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou

10 R^1 e R^2 , considerados juntos ao nitrogênio para formar um anel monocíclico contendo de 5 a 8 membros, opcionalmente substituído, ou um anel bicíclico contendo de 8 a 12 membros, saturado, parcialmente não saturado ou inteiramente não saturado, com 0-3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que Ar^1 , Ci^1 ou qualquer anel formado por R^1 e R^2 , considerados, juntos, são, cada um, independente e opcionalmente substituído com x ocorrências independentes de $Q-R^X$, em que x é 0-5, Q é uma ligação ou uma cadeia C_1-C_6 alquilideno, em que até duas unidades de metileno de Q são opcionalmente substituídas por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂- ou -POR-; e cada ocorrência de R^X é independentemente R' , halogênio, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'COR', NR'CONR'₂, NR'CO₂R', COR', CO₂R', OCOR', CON(R')₂, OCON(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, COCOR' ou COCH₂COR';

25 R^3 é ligado ao átomo de nitrogênio na posição 1 ou 2 do anel e é $(L)_mAr^2$ ou $(L)_mCi^2$, em que L é uma cadeia C_1-C_4 alquilideno, opcionalmente substituída, em que uma unidade de metileno de L é opcionalmente substituído por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂- ou -POR-;

m é 0 ou 1;

30 Ar^2 é um grupo arila opcionalmente substituído, selecionado dentre um anel monocíclico contendo de 5 a 6 membros ou bicíclico contendo de 8 a 12 membros, com 0-5 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; e

Ci^2 é um grupo opcionalmente substituído, selecionado dentre um anel monocíclico contendo de 3 a 7 membros, saturado ou parcialmente não saturado, com 0-3 heteroátomos independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um sistema bicíclico em anel contendo de 8 a 12 membros, saturado ou parcialmente não saturado, com 0-5 heteroátomos, independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que Ar^2 e Ci^2 são independente e opcionalmente substituídos com y ocorrências de $Z-R^Y$; em que y é 0-5, Z é uma ligação ou uma cadeia C_1-C_6 alquilideno, em que até duas unidades metileno de Z são opcionalmente substituídas por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂- ou -POR-; e cada ocorrência de R^Y é independentemente R', halogênio, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'COR', NR'CONR'₂, NR'CO₂R', COR', CO₂R', OCOR', CON(R')₂, OCON(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, COCOR' ou CO-CH₂COR';

R^4 é hidrogênio ou C_1-C_6 alquila, desde que, quando R^5 for hidrogênio, R^4 será hidrogênio também;

R^5 é hidrogênio, ou

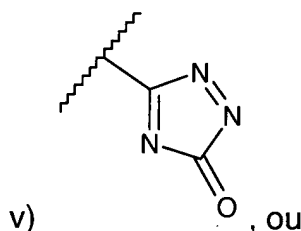
R^3 e R^5 , considerados juntos formam um grupo opcionalmente substituído, selecionado dentre um anel monocíclico contendo de 5 a 7 membros, saturado, parcialmente não saturado ou inteiramente não saturado com 0-3 heteroátomos selecionados independentemente dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, ou um sistema bicíclico em anel contendo de 8 a 10 membros, saturado, parcialmente não saturado ou inteiramente não saturado, com 0-3 heteroátomos, independentemente selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; e

em que qualquer anel formado por R^3 e R^5 considerados juntos, é opcionalmente substituído com até cinco substituintes, selecionados dentre $W-R^W$, em que W é uma ligação ou cadeia C_1-C_6 alquilideno, em que até duas unidades de metileno de W são opcional e independentemente substituídas por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-

, -NR₂CO₂-, -SO₂NR-, -NR₂SO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-,
 -NR₂SO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂- ou -POR-; e cada ocorrência de R^W é
 independentemente R', halogênio, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'COR',
 NR'CONR'₂, NR'CO₂R', COR', CO₂R', OCOR', CON(R')₂, OCON(R')₂, SOR',
 5 SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, COCOR' ou COCH₂COR', des-
 de que, quando:

a) R³ for fenila não substituída e R¹ for hidrogênio, então R² não
 será:

- 10 i) fenila não substituída;
 ii) piridila não substituída;
 iii) benzila substituída com o-OMe;
 iv) -(C=S)NH(C=O)fenila;



vi) -(C=S)NH-naftila ou -(C=O)NH-naftila; ou

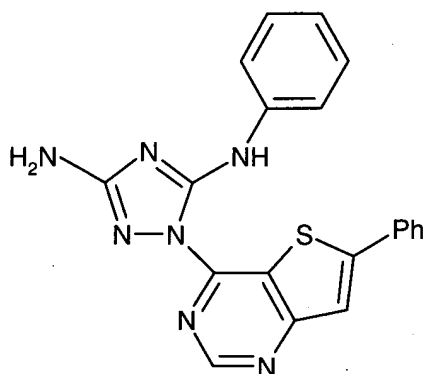
15 b) R³ for fenila substituída ou não substituída, então, R² não será
 fenila substituída na posição para com oxazol, tiazol, tiadiazol, oxadiazol,
 tetrazol, triazol, diazol ou pirrol;

20 c) R³ for fenila, piridila, pirimidinediona ou ciclohexila, e R¹ for
 hidrogênio, então, R² não será fenila simultaneamente substituída com uma
 ocorrência de OMe na posição meta, e uma ocorrência de oxazol na posição
 para;

d) R³ for 4-Cl fenila ou 3,4-Cl-fenila, então, R² não será p-Cl fenila;

25 e) R³ for pirimidinila substituída, então R² não será fenila não
 substituída, fenila substituída com p-OMe, fenila substituída com p-OEt ou fenila
 substituída com o-OMe, ou, quando R³ for 4-Me pirimidinila ou 4,6-dimetil-
 pirimidinila, então, R² não será fenila não substituída;

f) compostos da fórmula (XII) excluem:



g) R^2 for 3-piridinila e R^1 for hidrogênio, então, R^3 não será trime-
toxibenzoíla;

h) R^3 for opcionalmente fenila substituída e R^1 for hidrogênio,
então, R^2 não será $-(C=S)NH(C=O)$ fenila, $-(C=O)NH$ fenila, $-(C=S)NH$ fenila
5 ou $-(C=O)CH_2(C=O)-$ fenila;

i) R^1 for hidrogênio e R^2 for benzila não substituída, então, R^3
não será tiadiazol substituído com fenila opcionalmente substituída;

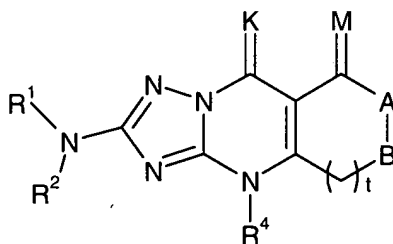
j) R^1 for hidrogênio, R^2 for piridila e R^3 for piridila, então, R^2 não
será substituído com um ou mais dentre CF_3 , Me, OMe, Br ou Cl;

10 k) R^1 for hidrogênio e R^2 for piridila, então, R^3 não será piridila
não substituída, quinolina não substituída, fenila não substituída ou isoquino-
lina não substituída;

l) R^1 for hidrogênio e R^2 for quinolina não substituída, então, R^3
não será piridila não substituída ou quinolina não substituída;

15 m) R^1 for hidrogênio e R^2 for isoquinolina não substituído ou naf-
tila não substituída, então, R^3 não será piridila não substituída;

n) compostos da fórmula (XII) excluem aqueles compostos com
a estrutura geral:



em que

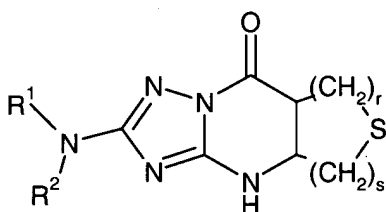
20

R^1 , R^2 e R^3 são conforme definidos acima;

M e K são O ou H₂, desde que K e M sejam diferentes, A e B sejam cada um -CH₂-, -NH-, -N-alquila-, N-aralquila-, -NCOR^a, -NCONHR^b ou -NCSNHR^b, em que R^a é alquila ou aralquila inferior; e R^b é um alquila, aralquila ou arila de cadeia reta ou ramificada que pode ser não substituída ou substituída com um ou mais substituintes alquila e/ou haloalquila;

5 ou substituída com um ou mais substituintes alquila e/ou haloalquila;

o) compostos da fórmula (XII) excluem aqueles compostos com a estrutura geral:

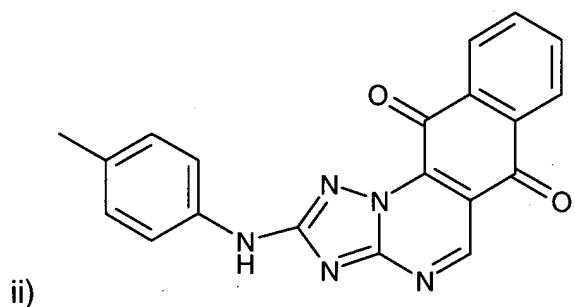
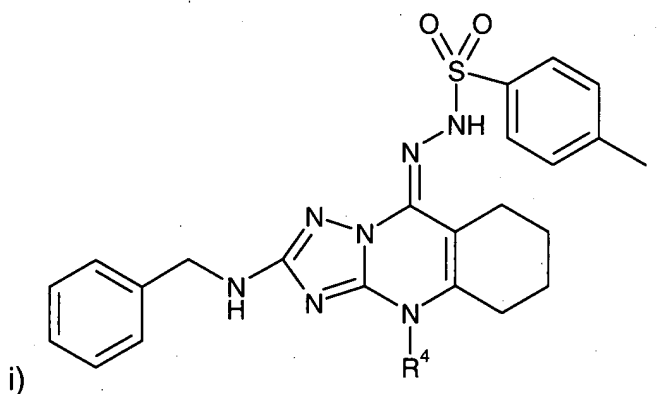


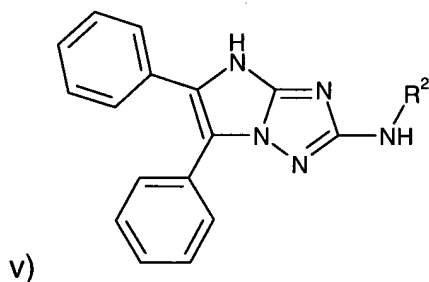
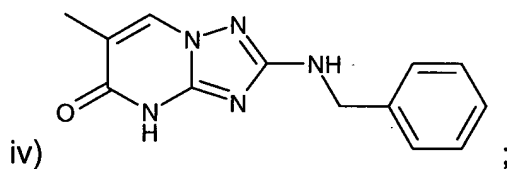
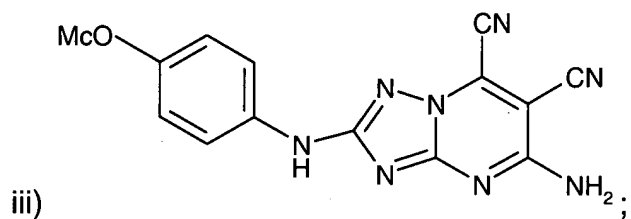
em que

R¹ e R² são conforme definidos acima; e

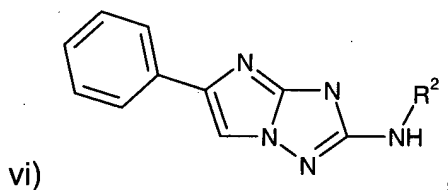
10 r e s são, cada um, independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4, desde que a soma de s e r seja pelo menos 1;

p) compostos da fórmula (XII) excluem qualquer um ou mais de todos os compostos seguintes:

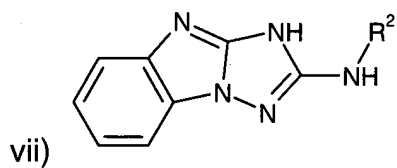




em que R^2 é $\text{NH}(\text{CH})(\text{Ph})\text{C}=\text{O}(\text{Ph})$;



em que R^2 é fenila não substituído ou fenila substituído com OMe, Cl ou Me;

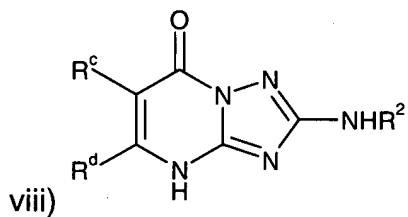


em que

R^2 é fenila não substituída ou fenila substituída com OMe, Cl, Me

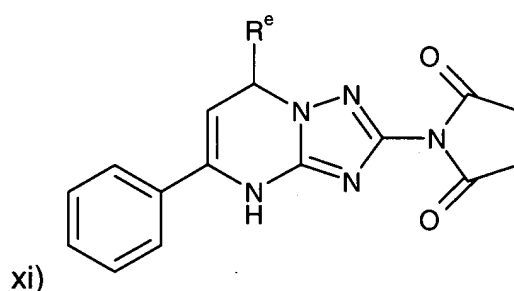
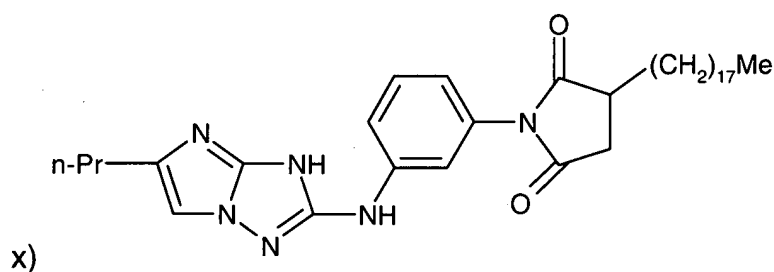
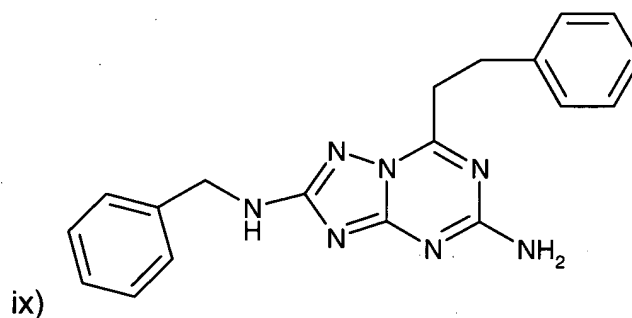
5 ou OMe, ou

R^2 é benzila não substituída;

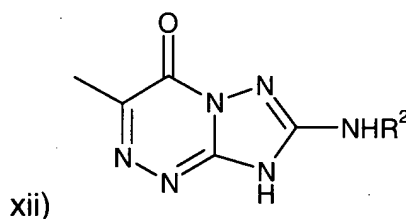


em que

R^2 é araquila opcionalmente substituída; e
 R^c e R^d são, cada um independentemente, Me, hidrogênio,
 CH_2Cl ou Cl;



em que R^e é fenila opcionalmente substituída;



5 em que R^2 é fenila opcionalmente substituída com Me, OMe, Br ou Cl; ou

q) quando

R^1 for hidrogênio; e

R^2 for fenila ou fenila opcionalmente substituída; e

m for 1, então, L não será -CO-, -COCH₂- ou -COCH=CH-.

10

Em cada caso acima em que tiverem sido feitas citações a pedidos de patentes, o objeto em questão relacionado aos compostos é aqui in-

corporado no presente pedido por referência. Da mesma forma são incluídos os sais farmacologicamente aceitáveis destes, os racematos, diastereoisômeros, enantiômeros e os tautômeros correspondentes, bem como, quando presente, as modificações de cristais correspondentes dos compostos descritos acima, por exemplo, solvatos, hidratos e polimorfos, os quais são descritos nas mesmas. Os compostos utilizados como ingredientes ativos nas combinações da invenção podem ser preparados e administrados conforme descrito nos documentos citados, respectivamente. Também incluído no escopo desta invenção, há a combinação de mais de dois ingredientes ativos distintos, conforme estipulado acima, ou seja, uma combinação farmacêutica dentro do escopo desta invenção poderia incluir três ingredientes ativos ou mais.

De acordo com os achados particulares da presente invenção, é provido:

1. Uma combinação farmacêutica compreendendo:
 - a) um composto pirimidil amino-benzamida da fórmula (I); e
 - b) pelo menos um inibidor da Flt-3.
2. Um método para tratamento ou prevenção de doença proliferativa em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a co-administração para o referido indivíduo, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto pirimidil-amino-benzamida da fórmula (I) e de um inibidor da Flt-3, por exemplo, conforme descrito acima.

Exemplos de doenças proliferativas incluem, entre outras, tumores, leucemias, psoríase, reestenose, esclerodermite e fibrose.

3. Uma combinação farmacêutica conforme definida abaixo de 1) acima, por exemplo, para uso em um método conforme definido abaixo de 2) acima.

4. Uma combinação farmacêutica conforme definida abaixo de 1) acima para uso no preparo de um medicamento a ser utilizado em um método conforme definido abaixo de 2) acima.

A utilidade da combinação da invenção em um método conforme

especificado acima no presente pode ser demonstrada em métodos de testes em animais, bem como na clínica, por exemplo, de acordo com os métodos descritos abaixo no presente.

5 Foi surpreendentemente descoberto agora que a combinação de um composto pirimidil amino-benzamida com um inibidor da Flt-3 possui propriedades terapêuticas que o torna particularmente útil como tratamento de doenças proliferativas.

10 Em outra concretização, a invenção presente provê um método para tratamento de doenças proliferativas, compreendendo a administração a um mamífero que necessita deste tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz da combinação de um composto pirimidil amino-benzamida com um inibidor da Flt-3, ou de sais farmacologicamente aceitáveis destes.

15 Preferencialmente, a presente invenção provê um método para tratamento de mamíferos, especialmente de seres humanos, que sofrem de doenças proliferativas, compreendendo a administração a um mamífero que necessita deste tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz da combinação de um composto pirimidil amino-benzamida com um inibidor da Flt-3, ou de sais farmacologicamente aceitáveis ou pró-fármacos destes.

20 Na presente invenção, o termo "tratamento" inclui não só tratamento profilático ou preventivo, como também tratamento curativo ou supressivo de doenças, incluindo tratamento de pacientes sob risco de contraírem a doença ou com suspeita de terem contraído a doença, bem como pacientes enfermos. Este termo inclui ainda o tratamento para o retardo da progressão da doença.

25 O termo "curativo", conforme utilizado no presente, significa eficácia no tratamento de episódios em curso, os quais envolvam doenças proliferativas.

O termo "profilático" significa a prevenção do aparecimento ou recorrência de doenças que envolvam doenças proliferativas.

30 O termo "retardo de progressão", conforme utilizado no presente, significa administração do composto ativo para pacientes em pré-estágio ou em uma fase precoce da doença a ser tratada, em que pacientes, por

exemplo, tenham recebido o diagnóstico de uma forma anterior que corresponda à doença ou quando pacientes estão em uma situação, por exemplo, durante um tratamento ou condição médica resultante de um acidente, segundo o qual é possível que uma doença correspondente se desenvolva.

5 Esta gama de propriedades imprevisíveis significa que o uso da combinação de um composto pirimidil amino-benzamida com um inibidor da Flt-3 é particularmente interessante para a produção de um medicamento para o tratamento de doenças proliferativas.

10 Para demonstrar que a combinação de um composto pirimidil amino-benzamida com um inibidor da Flt-3 é particularmente adequada para o tratamento de doenças proliferativas com boa margem terapêutica e outras vantagens, foram conduzidos estudos clínicos seguindo uma maneira conhecida para o versado na técnica.

A. Tratamento Combinado

15 Estudos clínicos adequados são, por exemplo, estudos abertos de escalonamento de dose em pacientes com doenças proliferativas. Estes estudos comprovam, particularmente, o sinergismo dos ingredientes ativos da combinação da invenção. Os efeitos benéficos podem ser determinados diretamente por meio dos resultados destes estudos, os quais são conhecidos para um versado na técnica. Estes estudos são particularmente adequados para comparar os efeitos de uma monoterapia com os ingredientes ativos e uma combinação da invenção. Preferencialmente, a dose do agente (a) é escalonada até que a Dose Máxima Tolerada seja atingida, e o agente (b) é administrado em uma dose fixa. Alternativamente, o agente (a) é administrado em uma dose fixa e a dose do agente (b) é escalonada. Cada paciente recebe doses do agente (a) diariamente ou de forma intermitente. A eficácia do tratamento pode ser determinada em estudos como estes após, por exemplo, 12, 18 ou 24 semanas avaliando-se pontuações de sintomas a cada 6 semanas.

30 A administração de uma combinação farmacêutica da invenção tem como resultado não só um efeito benéfico, por exemplo, um efeito terapêutico sinérgico em relação, por exemplo, ao alívio, retardo na progres-

são ou inibição dos sintomas, como também efeitos benéficos surpreendentes como, por exemplo, menos efeitos colaterais, melhora na qualidade de vida ou diminuição de morbidade, em comparação a uma monoterapia que aplica somente um dos ingredientes ativos utilizados na combinação da invenção.

Um outro benefício, por exemplo, é que doses mais baixas dos ingredientes ativos da combinação da invenção podem ser utilizadas, além de as doses poderem ser muitas vezes não só menores, mas também aplicadas com menos frequência, o que pode diminuir a incidência ou gravidade de efeitos colaterais. O mesmo de acordo com os desejos e necessidades dos pacientes a serem tratados.

Os termos "co-administração" ou "tratamento combinado", ou similares, conforme utilizados no presente, visam englobar a administração dos agentes terapêuticos selecionados para um único paciente e pretendem incluir regimes de tratamento nos quais os agentes não são administrados necessariamente pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

Um dos objetivos desta invenção é prover uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade da combinação da invenção, a qual é ao mesmo tempo terapeuticamente efetiva contra doenças proliferativas ou em sua prevenção. Nesta composição, o agente (a) e agente (b) podem ser administrados juntos, um após o outro ou separadamente em uma forma combinada de apresentação de dose unitária ou em duas formas de apresentação de dose unitária. A forma de apresentação de dose unitária pode ser também uma combinação fixa.

As composições farmacêuticas para administração separada do agente (a) e agente (b) ou para a administração em uma combinação fixa, ou seja, uma única composição galênica compreendendo, pelo menos, os dois componentes (a) e (b) que formam o par da combinação, de acordo com a invenção, podem ser preparadas de maneira própria conhecida e são aquelas adequadas para administração enteral, como oral ou retal, e parenteral para mamíferos (animais de sangue quente), incluindo seres humanos, compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de pelo menos

um único par da combinação farmacologicamente ativo, por exemplo, conforme indicado acima, ou em combinação com um ou mais veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, especialmente adequados para aplicação enteral ou parenteral.

5 Composições farmacêuticas adequadas contêm, por exemplo, em torno de 0,1% a aproximadamente 99,9%, preferencialmente em torno de 1% a aproximadamente 60%, do(s) ingrediente(s) ativo(s). Preparados farmacêuticos para a terapia combinada de administração enteral ou parenteral são, por exemplo, aquelas formas de apresentação de doses unitárias
10 como comprimidos revestidos por açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios, ou ampolas. Se não indicado de outra forma, estes são preparados de maneira por si só conhecida, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, granulação, revestimento com açúcar, dissolução ou liofilização. Será apreciado que o teor de cada par combinado contido em uma
15 dose individual de cada forma de apresentação não necessita por si só constituir uma quantidade efetiva, uma vez que a quantidade efetiva necessária pode ser atingida pela administração de diversas doses unitárias.

Particularmente, uma quantidade terapeuticamente efetiva de cada par da combinação da invenção pode ser administrada simultaneamente
20 ou em seqüência, além de em qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou sob a forma de uma combinação fixa. Por exemplo, o método de prevenção ou tratamento de doenças proliferativas, de acordo com a invenção, pode compreender (i) administração do primeiro agente (a) em uma forma livre ou de sal farmacêuticamente aceitável
25 e (ii) administração de um agente (b) em uma forma livre ou de sal farmacêuticamente aceitável, simultaneamente ou em qualquer ordem de seqüência, em quantidades conjunta e terapeuticamente efetivas, preferencialmente em quantidades efetivas em sinergia, por exemplo, em doses diárias ou intermitentes, correspondentes às quantidades descritas no presente. Cada
30 componente da combinação da invenção pode se administrado separadamente em tempos diferentes no decorrer da terapia ou concomitantemente em formas de combinação divididas ou isoladas. Ademais, o termo adminis-

tração abrange também o uso de um pró-fármaco de um componente da combinação que é convertido *in vivo* para o referido componente da combinação. Portanto, deverá ser entendido que esta invenção inclui também todos os regimes de tratamento simultâneos ou alternados, e o termo "administração" deverá ser interpretado de acordo.

As doses efetivas de cada componente combinado, empregado na combinação da invenção, podem variar na dependência do composto em particular ou composição farmacêutica empregada, do modo de administração, da condição que está sendo tratada, da gravidade da condição que está sendo tratada. Dessa forma, o regime de dose da combinação da invenção é selecionado de acordo com uma variedade de fatores, incluindo a via de administração e a função renal e hepática do paciente. Um clínico ou médico de capacidade comum pode determinar prontamente e prescrever a quantidade efetiva dos ingredientes ativos isolados necessária para aliviar, conter ou interromper o progresso da condição. A precisão ideal para se atingir a concentração dos ingredientes ativos na faixa que leva à eficácia sem toxicidade requer um regime que tenha como base a cinética da disponibilidade dos ingredientes ativos aos locais direcionados.

As doses diárias do agente (a) ou (b) variarão, evidentemente, na dependência de uma variedade de fatores, por exemplo, o composto escolhido, a condição em particular a ser tratada e o efeito desejado. De maneira geral, são obtidos resultados satisfatórios na administração do agente (a) em doses diárias da ordem de cerca de 0,03 a 5 mg/kg por dia, particularmente de 0,1 a 5 mg/kg por dia, por exemplo, de 0,1 a 2,5 mg/kg por dia, sob a forma de dose única ou em doses divididas. O agente (a) e agente (b) podem ser administrados por qualquer via convencional, particularmente por via enteral, por exemplo, por via oral, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas, soluções orais ou por via parenteral, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis. Formas adequadas de doses unitárias, para administração oral, compreendem de cerca de 0,02 a 50 mg de ingrediente ativo, geralmente de 0,1 a 30 mg, por exemplo, do agente (a) ou (b), juntamente com um ou mais diluentes ou veículos farmacologicamente

aceitáveis para os mesmos.

O agente (b) pode ser administrado para um ser humano em uma dose diária que varia de 0,5 a 1000 mg. Formas adequadas de dose unitária para administração oral compreendem de cerca de 0,1 a 500 mg de
5 ingrediente ativo, juntamente com um ou mais diluentes ou veículos farmacologicamente aceitáveis para o mesmo.

A administração de uma combinação farmacêutica da invenção resulta não só em um efeito benéfico, por exemplo, um efeito terapêutico sinérgico, por exemplo, em relação à inibição da proliferação não regulada
10 de células-tronco hematológicas ou o retardo da progressão de leucemias, como LMC (leucemia mielóide crônica) ou LMA (leucemia mielóide aguda), ou do crescimento de tumores, porém também de efeitos benéficos surpreendentes adicionais, por exemplo, menos efeitos colaterais, melhora de qualidade de vida ou diminuição de morbidade, em comparação a uma terapia
15 que aplica somente um dos ingredientes farmacologicamente ativos utilizados na combinação da invenção.

Um outro efeito benéfico, por exemplo, é ser possível utilizar doses mais baixas dos ingredientes ativos da combinação da invenção, é que as doses podem muitas vezes não só ser menores, mas também ser aplica-
20 das com menos frequência, ou podem ser utilizados de forma a diminuir a incidência de efeitos colaterais. O mesmo de acordo com os desejos e necessidades dos pacientes a serem tratados.

Combinações de um composto pirimidil amino-benzamida com um inibidor da Flt-3 podem ser combinadas, independentemente ou junto,
25 com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis e, opcionalmente, um ou mais outros adjuvantes farmacêuticos convencionais e administrados por via enteral, por exemplo, via oral, na forma de comprimidos, cápsulas, drágeas, etc., ou via parenteral, por exemplo, intraperitoneal ou intravenosa, na forma de soluções ou suspensões. As composições enterais e parente-
30 rais podem ser preparadas por meios convencionais.

A combinação de um composto piridimilamino benzamida com um inibidor da Flt-3 pode ser utilizada isoladamente ou combinada a pelo

menos um outro composto farmacologicamente ativo, indicado para uso nestas patologias. Estes compostos ativos podem ser combinados no mesmo preparado farmacêutico ou na forma de "kit de partes" de preparados combinados, no sentido de que os componentes da combinação podem ser dosados independentemente ou pelo uso de combinações fixas diferentes com quantidades distintas dos componentes da combinação, ou seja, simultaneamente ou em intervalos de tempo diferentes. Os componentes do kit de partes podem ser, a seguir, por exemplo, administrados simultânea ou cronologicamente escalonados, ou seja, em intervalos de tempo diferentes e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer componente do kit das partes. Exemplos não restritivos de compostos que podem ser citados para serem utilizados em combinação com a combinação de um composto pirimidil amino-benzamida com um inibidor da Flt-3 são fármacos citotóxicos de quimioterapia, como citosina arabinosídeo, daunorrubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, VP-16 ou imatinib, etc. Ademais, a combinação de um composto pirimidil amino-benzamida com um inibidor da Flt-3 poderia ser combinada com outros inibidores de transdução de sinal ou outros fármacos contra oncogênese com a expectativa de que pudesse resultar em uma sinergia significativa.

20 B. Doenças a serem tratadas

O termo "doença proliferativa" inclui, entre outros, tumores, psoríase, reestenose, esclerodermite e fibrose.

O termo "malignidade hematológica" refere-se particularmente a leucemias, especialmente aquelas que expressam Bcr-Abl, c-Kit ou Flt-3, e inclui, entre outras, leucemia mielóide crônica (LMC) e leucemia linfocítica aguda (LLA), especialmente a leucemia linfocítica aguda com cromossomo Philadelphia positivo (LLA Ph+), bem como leucemias resistentes a STI571. Especialmente preferido é o uso das combinações da presente invenção para leucemias, tais como CML ou AML.

30 O termo "doença de tumor sólido" significa especialmente câncer ovariano, câncer de mama, câncer do colo e geralmente do trato gastrintestinal, câncer da cérvix, câncer de pulmão, por exemplo, câncer de pulmão

de células pequenas e câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer da próstata ou sarcoma de Kaposi.

As combinações de acordo com a invenção que inibem as atividades da proteína quinase mencionada, especialmente tirosina proteína quinases, mencionadas acima e abaixo, podem, por conseguinte, ser utilizadas no tratamento de doenças dependentes de proteínas quinases. As doenças dependentes de proteína quinases são especialmente doenças proliferativas, tumores preferencialmente benignos ou especialmente malignos (por exemplo, carcinoma dos rins, fígado, glândulas adrenais, bexiga, mama, estômago, ovários, colo, reto, próstata, pâncreas, pulmões, vagina ou tiróide, sarcoma, glioblastomas e inúmeros tumores do pescoço e cabeça, bem como leucemias). Elas são capazes de promover a regressão de tumores e impedir a formação de metástases do tumor e o crescimento de metástases (além de micrometástases). Ademais, podem ser utilizadas na hiperproliferação epidérmica (por exemplo, psoríase), na hiperplasia da próstata e no tratamento de neoplasias, especialmente as de caráter epitelial, por exemplo, carcinoma mamário. É possível também utilizar as combinações da presente invenção no tratamento de doenças do sistema imunológico, na medida em que várias ou, especialmente, tirosina proteína quinases individualizadas estejam envolvidas; além disso, as combinações da presente invenção podem ser utilizadas também no tratamento de doenças do sistema nervoso central ou periférico quando a transmissão de sinal por pelo menos uma tirosina proteína quinase, especialmente selecionada daquelas especificamente mencionadas acima, estiver envolvida.

Na LMC, uma translocação cromossômica reciprocamente equilibrada nas células-tronco hematopoéticas (HSCs) produz o gene híbrido Bcr-Abl. Este codifica a proteína de fusão oncogênica Bcr-Abl. Enquanto que a ABL codifica uma tirosina proteína quinase rigorosamente regulada e que desempenha um papel fundamental na regulação da proliferação celular, aderência e apoptose, o gene da fusão Bcr-Abl codifica uma quinase estruturalmente ativada que transforma HSCs, levando à produção de um fenótipo

com proliferação clonal não regulada, redução da capacidade reduzida de aderência ao estroma da medula óssea e diminuição da resposta apoptótica a estímulos mutagênicos, permitindo que ocorra o acúmulo progressivo de transformações mais malignas. Os granulócitos resultantes não conseguem se desenvolver em linfócitos maduros e são liberados na circulação, levando a uma deficiência das células maduras e aumento da susceptibilidade à infecção. Foram descritos inibidores de Bcr-Abl que competem por ATP e impedem que a quinase ative vias mitogênicas e antiapoptóticas (por exemplo, P-3 quinase e STAT5), levando à morte das células com fenótipo Bcr-Abl e, desse modo, provendo uma terapia eficaz contra LMC. As combinações da presente invenção são, portanto, especialmente apropriadas para a terapia de doenças relacionadas com sua superexpressão, especialmente leucemias, como as leucemias, por exemplo, LMC ou LLA.

As combinações, de acordo com a invenção, que inibem a atividade da proteína quinase mencionadas, especialmente a proteína tirosina quinase mencionada acima e abaixo, pode então ser usada no tratamento de doenças dependentes de proteína quinase. Doenças dependentes de proteína quinase são especialmente doenças proliferativas, de tumores preferivelmente benignos ou especialmente malignos (por exemplo, carcinoma nos rins, fígado, glândulas adrenais, bexiga, tórax, estômago, ovários, cólon, reto, próstata, pâncreas, pulmões, vagina ou tireóide, sarcoma, glioblastomas e numerosos tumores no pescoço e cabeça, como também leucemias). Estas são capazes de provocar a regressão dos tumores e prevenir a formação de metástases tumorais e o crescimento de (também micro)metástases. Além disso, podem ser usadas em hiperproliferações epidermais (por exemplo, psoríase), em hiperplasia prostática e no tratamento de neoplasias, especialmente de caráter epitelial, por exemplo, carcinoma mamário. É também possível utilizar as combinações da presente invenção no tratamento de doenças do sistema imune enquanto todas ou, especialmente, proteína tirosina quinases individuais estão envolvidas, além disto, as combinações da presente invenção podem ser usadas também no tratamento de doenças do sistema nervoso central ou periférico, onde a transmissão

do sinal de pelo menos uma proteína tirosina quinase, especialmente selecionada daquelas mencionadas especificamente, é envolvida.

Flt3 (FMD - tipo tirosina quinase) é especialmente expressa em células progenitoras hematopoiéticas e da série linfóide e mielóide. A expressão anormal do gene de Flt3 tem sido documentada em ambas as leucemias adulta e infantil incluindo LMA, LMA com mielodisplasia trilinear (LMA/TMDS), LLA, LMC, e síndrome mielodisplásica (MDS), que são então as doenças preferidas para serem tratadas com compostos de formula (I). A ativação de mutações em Flt3 tem sido encontrada em aproximadamente 25-30% dos pacientes com LMA. Assim há uma evidência cumulativa para todas as Flt3 em leucemias humanas, e as combinações da presente invenção, como os inibidores de Flt3 são especialmente para o uso na terapia destes tipos de doenças (vide Tse e colaboradores, *Leukemia* 15(7), 1001-1010 (2001); Tomoki e colaboradores, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 48 (Suppl. 1), S27-S30 (2001); Birkencamp e colaboradores, *Leukemia* 15(12), 1923-1921 (2001); Kelly e colaboradores, *Neoplasia* 99(1), 310-318 (2002)).

Em LMC, uma translocação cromossomial balanceada reciprocamente em HSCs produz o gene híbrido BCR-ABL. O último codifica a proteína de fusão do BCR-ABL oncogênico. Enquanto ABL codifica a proteína tirosina quinase com forte regulação, a qual possui papel fundamental na regulação da proliferação celular, aderência e apoptose, o gene BCR-ABL de fusão codifica uma quinase constitutiva ativada, que transforma HSCs para produzir um fenótipo de proliferação clonal desregulada, com capacidade reduzida de aderir a células tronco e com reduzida resposta a apoptose estimulada por mutagênese, a qual permite a acumulação progressiva de mais transformações malignas. Os granulócitos resultantes fracassam ao se desenvolverem a linfócitos maduros e são liberados na circulação, levando a uma deficiência de células maduras e ao aumento da susceptibilidade a infecções. Inibidores ATP-competitivos de BCR-ABL têm sido descritos por prevenirem as vias de ativação mitogênica e anti-apoptótica das quinases (por exemplo, P-3 quinase e STAT5), levando a morte do fenótipo celular de BCR-ABL e assim fornecendo uma terapia eficaz contra LMC. As combina-

ções da presente invenção, úteis como inibidores BCR-ABL são especialmente apropriadas para a terapia de doenças relacionadas a sua super expressão, especialmente em leucemias, tal como as leucemias, por exemplo LMC ou LLA.

- 5 As combinações da presente invenção inibem primariamente o crescimento de vasos sangüíneos e são, desta forma, eficazes, por exemplo, contra diversas doenças associadas a angiogênese desequilibrada, especialmente doenças causadas por neovascularização, especialmente retinopatas, como retinopatia diabética ou degeneração de mácula relacionada a
- 10 envelhecimento, psoríase, hemangioblastoma, como hemangioma, distúrbios proliferativos de células mesangiais, como doenças renais crônicas e agudas, por exemplo, nefropatia diabética, nefrosclerose maligna, síndromes de microangiopatia trombótica ou rejeição de transplante, ou especialmente, doença renal inflamatória, como glomerulonefrite, especialmente glomerulo-
- 15 nefrite mesângio-proliferativa, síndrome urêmica hemolítica, nefropatia diabética, nefrosclerose hipertensiva, ateroma, reestenose arterial, doenças auto-imunes, diabetes, endometriose, asma crônica e, especialmente, doenças neoplásicas (tumores sólidos, porém também leucemias e outras malignidades hematológicas), como especialmente câncer de mama, câncer de colo, cânc-
- 20 cer de pulmão (especialmente, câncer de pulmão de células pequenas), câncer de próstata ou sarcoma de Kaposi. Combinações da presente invenção inibem o crescimento de tumores e são especialmente adequadas para a prevenção da disseminação metastática de tumores e o crescimento de micrometástases.

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação farmacêutica compreendendo:

- a) um composto pirimidil amino-benzamida da fórmula (I) e
- b) pelo menos um inibidor da Flt-3.

5 2. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o agente a) é selecionado dentre 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-*N*-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluormetil)fenil]benzamida ou sais do mesmo.

10 3. Combinação farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, em que o inibidor da Flt-3 é selecionado dentre *N*-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metóxi-9-metil-1-oxo-9,13-epóxi-1*H*,9*H*-diindol[1,2,3-*gh*:3',2',1'-*lm*]pirrol[3,4-*j*][1,7]benzodiazonin-11-il]-*N*-metilbenzamida; 1-[4-(4-etil-piperazinil-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-3-[4-(6-metilamino-pirimidin-4-ilóxi-fenil)-uréia; 1-[4-(2-amino-pirimidin-4-ilóxi)-fenil]-3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-uréia e 1-[4-(2-amino-pirimidin-4-ilóxi)-fenil]-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-uréia.

15 4. Método para preparo de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa compreendendo uma combinação farmacêutica como definida na reivindicação 1.

20 5. Método de acordo com a reivindicação 4, em que a doença proliferativa é leucemia.

 6. Método de acordo com a reivindicação 4, em que o agente a) é selecionado dentre 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pimidinil]amino]-*N*-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluormetil)fenil]benzamida.

25 7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o inibidor da Flt-3 é selecionado dentre *N*-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metóxi-9-metil-1-oxo-9,13-epóxi-1*H*,9*H*-diindol[1,2,3-*gh*:3',2',1'-*lm*]pirrol [3,4-*j*][1,7]benzodiazonin-11-il]-*N*-metilbenzamida; 1-[4-(4-etil-piperazinil-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-3-[4-(6-metilamino-pirimidin-4-ilóxi-fenil)-uréia; 1-[4-(2-amino-pirimidin-4-ilóxi)-fenil]-3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-uréia e 1-[4-(2-amino-pirimidin-4-ilóxi)-fenil]-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-uréia.

30

8. Método de tratamento ou prevenção de uma doença proliferativa em um indivíduo que necessita do mesmo, compreendendo a co-administração para o referido indivíduo, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um inibidor da Flt-3 e um composto pirimidil amino-benzamida da fórmula (I).

9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a doença proliferativa é leucemia.

10. Método de acordo com a reivindicação 8, em que o composto pirimidil amino-benzamida da fórmula (i) é selecionado dentre 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pimidinil]amino]-*N*-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluormetil)fenil]benzamida e sais do mesmo.

11. Método de acordo com a reivindicação 8, em que o inibidor da Flt-3 é selecionado dentre *N*-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metóxi-9-metil-1-oxo-9,13-epóxi-1*H*,9*H*-diindol[1,2,3-*gh*:3',2',1'-*lm*]pirrol[3,4-*jj*][1,7]benzodiazonin-11-il]-*N*-metilbenzamida; 1-[4-(4-etil-piperazinil-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-3-[4-(6-metilamino-pirimidin-4-ilóxi-fenil]-uréia; 1-[4-(2-amino-pirimidin-4-ilóxi)-fenil]-3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-uréia e 1-[4-(2-amino-pirimidin-4-ilóxi)-fenil]-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluormetil-fenil]-uréia.

12. Método para tratamento de leucemia, compreendendo a administração de uma combinação de:

a) 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-*N*-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluormetil)fenil] benzamida e sais do mesmo; e

b) um inibidor da Flt-3.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

A presente invenção refere-se a uma combinação farmacêutica compreendendo:

5

a) um composto pirimidil amino-benzamida e

b) um inibidor da Flt-3

e um método para o tratamento ou prevenção de uma doença proliferativa utilizando esta combinação.