



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

(21) PI 0923913-8 A2



(22) Data do Depósito: 10/12/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 11/08/2020

(54) Título: "DERIVADOS DE PIRIDAZINONA"

(51) Int. Cl.: C07D 403/10; C07D 403/14; C07D 417/10; A61K 31/506; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 07/01/2009 DE 10 2009 003 954.6.

(71) Depositante(es): MERCK PATENT GMBH.

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

(86) Pedido PCT: PCT EP2009008840 de 10/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/078910 de 15/07/2010

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

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRIDAZINONA. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I), em que D, R1, R2, R3, R4 são definidos como na reivindicação 1. Os compostos de acordo com a invenção são inibidores de tirosina quinase, especialmente inibidores de Met quinase, e podem ser usados, entre outros, para o tratamento de tumores.

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

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

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

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

Em particular, a presente invenção refere-se a compostos e ao uso de compostos, em que a inibição, regulação e/ou modulação de transdução de sinal por Met quinase desempenham um papel.
15

Um dos mecanismos principais pelos quais a regulação celular é efetuada, é através da transdução de sinais extracelulares do outro lado da membrana, que por sua vez modula séries de reação bioquímicas dentro da célula. A fosforilação de proteína representa um curso pelo qual são propagados sinais intracelulares de molécula para molécula, resultando finalmente
20 em uma resposta celular. Estas cascatas de transdução de sinal são altamente reguladas e frequentemente sobrepõem-se, como é evidente a partir da existência de muitas proteínas quinases, bem como fosfatases. A fosforilação de proteínas ocorre predominantemente em resíduos de serina, treonina ou tirosina, e proteína quinases foram, portanto classificadas por sua
25 especificidade de sítio de fosforilação, isto é, serina/treonina quinases e tirosina quinases. Uma vez que a fosforilação é um tal processo onipresente dentro da células, e uma vez que fenótipos celulares são largamente influenciados pela atividade destas séries de reação, acredita-se atualmente que
30 vários estados de doença e/ou doenças são atribuíveis a qualquer ativação anormal ou mutações funcionais nos componentes moleculares de cascatas de quinase. Consequentemente, foi dedicada atenção considerável à carac-

terização destas proteínas e compostos que são capazes de modular sua atividade (para uma revisão veja: Weinstein-Oppenheimer e outro *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

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

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

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

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

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

A presente invenção especificamente refere-se a compostos da fórmula I que inibem, regulam e/ou modulam a transdução de sinal por Met quinase, a composições que compreendem estes compostos, e a processos para o uso dos mesmos, para o tratamento de enfermidades e doenças induzidas por Met quinases, tais como angiogênese, câncer, formação de tumor, crescimento e propagação, arteriosclerose, doenças oculares, tais como degeneração macular induzida pela idade, neovascularização coroide e retinopatia diabética, doenças inflamatórias, artrite, trombose, fibrose, glome-

- rulonefrite, neurodegeneração, psoríase, reestenose, cura de ferimento, re-
jeição ao transplante, doenças metabólicas e doenças do sistema imune, da
mesma forma doenças autoimunes, cirrose, diabetes e doenças dos vasos
sanguíneos, da mesma forma instabilidade e permeabilidade e similares, em
5 mamíferos.

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

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

20 Os compostos da fórmula I, além disso podem ser usados para o isolamento e investigação da atividade ou expressão de Met quinase. Além disso, eles são particularmente adequados para o uso em métodos diagnósticos para doenças com relação à atividade de Met quinase desregulada ou perturbada.

25 Pode ser mostrado que, os compostos de acordo com a invenção têm uma ação antiproliferativa *in vivo* em um modelo de tumor de xenotransplante. Os compostos de acordo com a invenção são administrados a um paciente tendo uma doença hiperproliferativa, por exemplo para inibir o crescimento de tumor, reduzir a inflamação associada com uma doença linfoproliferativa, inibir rejeição ao transplante ou dano neurológico devido à
30 reparação de tecido, etc. Os presentes compostos são adequados para propósitos profiláticos ou terapêuticos. Quando aqui usado, o termo "tratamen-

to" é usado para referir-se igualmente a prevenção de doenças e tratamento de condições preexistentes. A prevenção de proliferação é obtida por administração dos compostos de acordo com a invenção antes do desenvolvimento de doença evidente, por exemplo para prevenir o crescimento de tumores, prevenir o crescimento metastático, diminuir reestenose associada com cirurgia cardiovascular, etc. Alternativamente, os compostos são usados para o tratamento de doenças progressivas estabilizando ou melhorando os sintomas clínicos do paciente.

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

A suscetibilidade de uma célula particular para o tratamento com os compostos de acordo com a invenção, pode ser determinada por testes *in vitro*. Tipicamente, uma cultura da célula é combinada com um composto de acordo com a invenção em várias concentrações durante um período de tempo, que é suficiente para permitir os agentes ativos induzir a morte celular ou inibir migração, normalmente entre aproximadamente uma hora e uma semana. O teste *in vitro* pode ser realizado usando células cultivadas de uma amostra de biópsia. As células viáveis que permanecem depois do tratamento são em seguida contadas.

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

Para identificação de um série de reação de transdução de sinal e para detecção de interações entre várias séries de reação de transdução

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

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

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

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

Há muitas doenças associadas com desregulação de proliferação celular e morte celular (apoptose). As condições de interesse incluem, porém não são limitadas ao seguinte. Os compostos de acordo com a invenção são adequados para o tratamento de várias condições, onde há proliferação e/ou migração de células do músculo liso e/ou células inflamatórias na camada íntima de um vaso, resultando em fluxo sanguíneo restrito através daquele vaso, por exemplo no caso de lesões oclusivas neoíntimas. Doenças vasculares de enxerto oclusivas de interesse incluem aterosclerose, doença vascular coronária após o enxerto, estenose de enxerto de veia, reestenose protética perianastomática, reestenose após a angioplastia ou colocação de *stent*, e similares.

TÉCNICA ANTERIOR

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

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

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

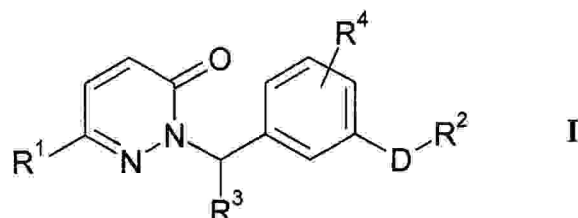
Outras piridazinonas são descritas como agentes cardiotônicos em US 4.397.854.

JP 57-95964 descreve outras piridazinonas.

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

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a compostos da fórmula I

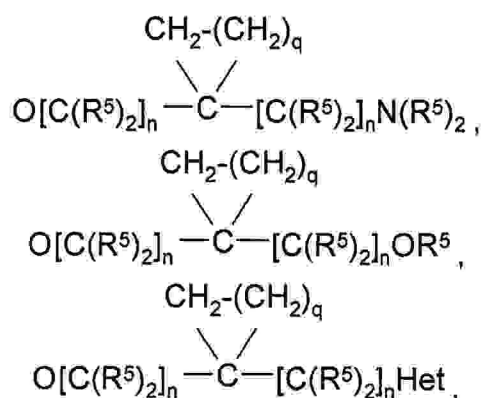


em que

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

R^1 denota OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $O[C(R^5)_2]_nHet$, $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $N(R^5)_2$, $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$, $NR^5[C(R^5)_2]_nHet$, $NR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_pOR^5$, $CONR^5[C(R^5)_2]_nHet$, $COHet$ ou COA ,

R^2 denota H, A, Hal, OH, OA, $N(R^5)_2$, $N=CR^5N(R^5)_2$, SR^5 , NO_2 , CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_mA$, $[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $[C(R^5)_2]_nHet$, $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $O[C(R^5)_2]_nHet$, $S[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $S[C(R^5)_2]_nHet$, $NR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NR^5[C(R^5)_2]_nHet$, $NHCON(R^5)_2$, $NHCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet$, $NHCO[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCO[C(R^5)_2]_nHet$, $CON(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_nHet$, $COHet$, COA , $O[C(R^5)_2]_nNR^5COZ$, $O[C(R^5)_2]_nNR^2COHet^1$, $O[C(R^5)_2]_nCyc[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $O[C(R^5)_2]_nCyc[C(R^5)_2]_nOR^5$, $O[C(R^5)_2]_nCyc[C(R^5)_2]_nHet^1$,



$O[C(R^5)_2]_nCR^5(NR^5)_2COOR^5$, $O[C(R^5)_2]_nNR^5CO[C(R^5)_2]_nNR^5COA$, $O[C(R^5)_2]_nNR^5COOA$, $O[C(R^5)_2]_nCO-NR^5-A$, $O[C(R^5)_2]_nCO-NR^5-[C(R^5)_2]_nHet^1$, $O[C(R^5)_2]_nCONH_2$, $O[C(R^5)_2]_nCONHA$, $O[C(R^5)_2]_nCONA_2$, $O[C(R^5)_2]_nCO-NR^5-[C(R^2)_2]_nN(R^5)_2$ ou $OCOA$,

Z denota $CR^5(NR^5)_2CR^5(OR^5)A$,

R^3 denota H ou A,

R^4 denota H, A ou Hal,

R^5 denota H ou A',

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

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

e/ou em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por grupos O, NH, S, SO, SO_2 e/ou $\text{CH}=\text{CH}$, ou

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

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

Cyc denota cicloalquileno, que tem 3-7 átomos de C,

10 Ar denota fenila, naftila ou bifenila, cada um dos quais são não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por Hal, A, OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, SR^5 , NO_2 , CN, COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, NR^5COA , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, CO-Het¹, $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{Het}^1$, NHCOOA, $\text{NHCON}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{Het}^1$, NHCONH $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{Het}^1$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$ e/ou $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{Het}^1$,

Het denota um heterociclo mono-, bi- ou tricíclico, saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por Hal, A, OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, SR^5 , NO_2 , CN, COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, NR^5COA , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, CO-Het¹, $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{Het}^1$, NHCOOA, $\text{NHCON}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{Het}^1$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{Het}^1$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{Het}^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA e/ou =O (oxigênio de carbonila),

25 Het¹ denota um heterociclo monocíclico saturado, que tem 1 a 2 átomos de N e/ou O, que podem ser mono- ou dissustituídos por A, OA, OH, Hal e/ou =O (oxigênio de carbonila),

Hal denota F, Cl, Br ou I,

30 m denota 0, 1 ou 2,

n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,

p denota 2, 3, 4, 5 ou 6,

q denota 1, 2, 3, 4 ou 5,

e sais farmacêuticamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações,

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

Derivados farmacêuticamente utilizáveis são considerados como referindo-se, por exemplo, aos sais dos compostos de acordo com a invenção, e da mesma forma denominados compostos de profármaco.

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

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

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

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

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

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" da mesma forma

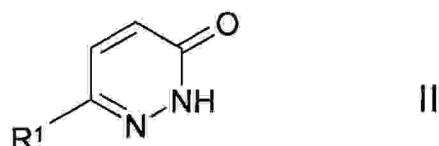
abrange as quantidades que são eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

A invenção da mesma forma refere-se ao uso de misturas dos compostos da fórmula I, por exemplo misturas de dois diastereômeros, por exemplo na relação 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000.

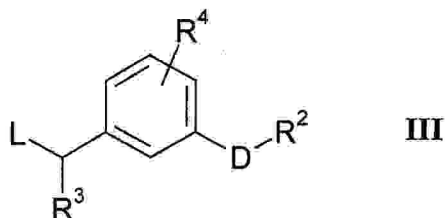
Estas são particularmente preferivelmente misturas de compostos estereoisoméricos.

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

a) um composto da fórmula II



em que R¹ tem o significado indicado na reivindicação 1, é reagido com um composto da fórmula III



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

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

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

e/ou uma base ou ácido da fórmula I é convertido em um de seus sais.

Acima e abaixo, os radicais D, R¹, R², R³ e R⁴ têm os significados indicados para a fórmula I, a menos que expressamente de outro modo

declarado.

A denota alquila, é não ramificada (linear) ou ramificada, e tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de C. A preferivelmente denota metila, além disso, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, além disso da mesma forma pentila, 1, 2 ou 3-metilbutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1, 2, 3 ou 4-metilpentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1 ou 2-etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila, também preferivelmente, por exemplo, trifluorometila.

A muito particularmente preferivelmente denota alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, preferivelmente metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila, trifluorometila, pentafluoroetila ou 1,1,1-trifluoroetila.

Alquila cíclica (cicloalquila) preferivelmente denota ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila.

A além disso denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C em que, além disso, um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por O. A portanto preferivelmente da mesma forma denota 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-metoxietila ou 3-metoxipropila.

A' denota alquila, que é não ramificada (linear) ou ramificada, e tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C. A' preferivelmente denota metila, além disso, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, além disso da mesma forma pentila, 1, 2 ou 3-metilbutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1, 2, 3 ou 4-metilpentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1 ou 2-etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila, além disso preferivelmente, por exemplo, trifluorometila.

A' muito particularmente preferivelmente denota metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, hexila ou trifluorometila.

R^1 preferivelmente denota OH, OA, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Ar}$, $\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ou $\text{NR}^5[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Ar}$.

R^2 denota preferivelmente $[C(R^5)_2]_n\text{Het}$ ou $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$.

R^3 preferivelmente denota H ou metila.

R^4 preferivelmente denota H.

R^5 preferivelmente denota H, metila, etila, propila ou butila, muito particularmente preferivelmente H ou metila.

n preferivelmente denota 0, 1 ou 2.

p preferivelmente denota 2 ou 3.

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

Ar denota, por exemplo, fenila, o-, m- ou p-tolila, o, m ou p-etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilamino-carbonil)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilamino) fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-etilamino) fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorofenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilsulfonil)fenila, o-, m- ou p-metilsulfanilfenila, o-, m- ou p-cianofenila, o-, m- ou p-carboxifenila, o-, m- ou p-metoxicarbonilfenila, o-, m- ou p-aminossulfonilfenila, também preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilfenilamino, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-fluoro-3-clorofenila, 2-fluoro-4-bromofenila, 2,5-difluoro-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxifenila, 3-cloro-4-acetamidofenila, 3-fluoro-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila.

Ar particularmente preferivelmente denota fenila.

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

Os radicais heterocíclicos podem da mesma forma ser parcialmente ou completamente hidrogenados.

Independente de outras substituições, Het desse modo também pode denotar, por exemplo, 2,3-di-hidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-di-hidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetraidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetraidro-2- ou -3-tienila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetraidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetraidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-di-hidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetraidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexaidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexaidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-di-

hidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluorometilenodióxi)fenila, 2,3-di-hidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou da mesma forma 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além disso preferivelmente 2,3-di-hidrobenzofuranila, 2,3-di-hidro-2-oxofuranila, 3,4-di-hidro-2-oxo-1H-quinazolinila, 2,3-di-hidrobenzoxazolila, 2-oxo-2,3-di-hidrobenzoxazolila, 2,3-di-hidrobenzimidazolila, 1,3-di-hidroindol, 2-oxo-1,3-di-hidroindol ou 2-oxo-2,3-di-hidrobenzimidazolila.

Het particularmente preferivelmente denota um heterociclo monocíclico aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não substituído ou mono- ou dissustituído por $[C(R^5)_2]_nHet^1$.

Het muito particularmente preferivelmente denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, onde os radicais podem da mesma forma ser mono- ou dissustituídos por $[C(R^5)_2]_nHet^1$.

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

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

D preferivelmente denota tiazoldi-ila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazinadi-ila, piridinadi-ila ou pirimidinadi-ila, onde os radicais também podem ser mono-, di- ou trissustituídos por Hal e/ou A, muito particularmente preferivelmente tiazoldi-ila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazinadi-ila, piridinadi-ila ou pirimidinadi-ila.

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

Ao longo da invenção, todos os radicais que ocorrem mais de

uma vez, podem ser idênticos ou diferentes, isto é, são independentes um do outro.

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

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

em Ia R^1 denota OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $N(R^5)_2$, $CON(R^5)_2$ ou $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$;

em Ib R^2 denota $[C(R^5)_2]_nHet$ ou $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$;

em Ic R^3 denota H ou metila;

em Id Ar denota fenila;

em Ie A denota alquila não ramificada ou ramificada, que tem 1-6 átomos de C,

em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, e/ou em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por O;

em If R^4 denota H;

em Ig Het denota um heterociclo monocíclico aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono- ou dissustituídos por $[C(R^5)_2]_nHet^1$;

em Ih Het denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, onde os radicais também podem ser mono- ou dissustituídos por $[C(R^5)_2]_nHet^1$;

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

em Ij D denota tiazoldi-ila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-

ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazinadi-ila, piridinadi-ila ou pirimidinadi-ila,

onde os radicais também podem ser mono-, di- ou trissubstituídos por Hal e/ou A;

5 em lk R^1 denota OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $N(R^5)_2$, $CON(R^5)_2$ ou $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$,

R^2 denota $[C(R^5)_2]_nHet$ ou $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,

R^3 denota H ou metila,

R^4 denota H,

10 R^5 denota H ou A' ,

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

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

e/ou em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por

15 O,

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

Ar denota fenila,

20 Het denota um heterociclo monocíclico aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono- ou disubstituídos por $[C(R^5)_2]_nHet^1$,

Het¹ denota piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais também podem ser mono- ou dissustituídos por =O e/ou A,

25 D denota tiazoldi-ila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazinadi-ila, piridinadi-ila ou pirimidinadi-ila,

onde os radicais também podem ser mono-, di- ou trissubstituídos por Hal e/ou A,

30 Hal denota F, Cl, Br ou I,

n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,

p denota 2, 3, 4, 5 ou 6;

em II

R^1 denota OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $N(R^5)_2$, $CON(R^5)_2$ ou NR^5
 $[C(R^5)_2]_nAr$,

R^2 denota $[C(R^5)_2]_nHet$ ou $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,

5 R^3 denota H ou metila,

R^4 denota H,

R^5 denota H ou A' ,

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

10 em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F,
 e/ou em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por
 O,

A' denota alquila não ramificada ou ramificada que tem 1-6 átomos de C,

15 Ar denota fenila,

Het denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, onde os radicais também podem ser mono- ou dissustituídos por $[C(R^5)_2]_nHet^1$,

20 Het¹ denota piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais também podem ser monosustituídos por A,

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

25 Hal denota F, Cl, Br ou I,

n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,

p denota 2, 3 ou 4;

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

30 Os compostos da fórmula I e da mesma forma os materiais de partida para sua preparação, além disso, são preparados por métodos conhecidos de per si, como descrito na literatura (por exemplo, nos trabalhos

padrão, tais como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos sob condições de reação que são conhecidas e adequadas para as referidas reações. O uso também pode ser feito aqui de variantes conhecidas de por si, que não são mencionadas aqui mais detalhadamente.

Compostos da fórmula I, podem ser obtido preferivelmente reagindo-se um composto da fórmula II com um composto da fórmula III.

Nos compostos da fórmula III, L preferivelmente denota OH, Cl, Br, I ou um grupo OH livre ou reativamente modificado, tal como, por exemplo, um éster ativado, uma imidazolidina ou alquilsulfonilóxi, que têm 1-6 átomos de C (preferivelmente metilsulfonilóxi ou trifluorometilsulfonilóxi) ou arilsulfonilóxi, que tem 6-10 átomos de C (preferivelmente fenil- ou p-tolilsulfonilóxi).

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

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

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

Exemplos de solventes inertes adequados são hidrocarbonetos, tal como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos clorados, tais como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorofórmio ou diclorometano; alcoóis, tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ou terc-butanol; éteres, tal como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano (THF) ou dioxano; éteres de glicol, tal como monometil ou monoetil éter de etileno glicol, dimetil éter de etileno glicol (diglicol); cetonas, tal como acetona ou butanona; amidas, tal como acetamida,

dimetilacetamida ou dimetilformamida (DMF); nitrilas, tal como acetonitrila; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido (DMSO); dissulfeto de carbono; ácidos carboxílicos, tal como ácido fórmico ou ácido acético; compostos de nitro, tal como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres, tal como acetato de etila ou misturas dos referidos solventes.

Preferência particular é dada ao etanol, tolueno, dimetoxietano ou THF.

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

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

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

por

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

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

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

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

Materiais de partida preferidos para a solvólise ou hidrogenólise são aqueles que contêm grupos amino e/ou hidroxila protegidos correspon-

- dentes em vez de um ou mais grupos amino e/ou hidroxila livres, preferivel-
 - mente aqueles que transportam um grupo de proteção de amino em vez de
 - um átomo de H ligado a um átomo de N, por exemplo, aqueles que adap-
 - tam-se à fórmula I, porém contém um grupo NHR' (em que R' denota um
 5 grupo de proteção de amino, por exemplo, BOC ou CBZ) em vez de um gru-
 po NH_2 .

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

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

O termo "grupo de proteção de amino" é conhecido em termos gerais e refere-se a grupos que são adequados para proteger (bloquear) um grupo amino contra reações químicas, porém são fáceis de remover depois que a reação química desejada fosse realizada em outro lugar na molécula.
 20 Típicos de tais grupos são, em particular, grupos acila, arila, aralcoximetila ou aralquila não substituídos ou substituídos. Uma vez que o grupo de proteção de amino são removidos depois da reação desejada (ou sequência de reação), seu tipo e tamanho não é além disso crucial; entretanto, preferência é dada àqueles tendo 1-20, em particular 1-8, átomos de C. O termo "grupo
 25 acila" deve ser entendido no mais amplo sentido com relação ao presente processo. Isto inclui grupos acila derivados de ácidos alifáticos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos carboxílicos ou ácidos sulfônicos, e, em particu-
 lar, grupos alcóxicarbonila, arilóxicarbonila e especialmente aralcoxicarboni-
 la. Exemplos de tais grupos acila são alcanóila, tais como acetila, propionila,
 30 butirila; aralcanóila, tal como fenilacetila; aroíla, tal como benzoíla ou tolíla;
 ariloxialcanóila, tais como POA; alcóxicarbonila, tais como metoxicarbonila, etoxicarbonila, 2,2,2-tricloroetoxicarbonila, BOC, 2-iodoetoxicarbonila; aral-

coxicarbonila, tal como CBZ ("carbobenzóxi), 4-metoxibenziloxycarbonila, FMOC; arilsulfonila, tal como Mtr, Pbf ou Pmc. Grupos de proteção de amino preferidos são BOC e Mtr, além disso CBZ, Fmoc, benzila e acetila.

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

Os compostos da fórmula I são liberados de seus derivados funcionais - dependendo do grupo de proteção usado - por exemplo usando ácidos fortes, vantajosamente usando TFA ou ácido perclórico, porém da mesma forma usando outros ácidos inorgânicos fortes, tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tal como ácido tricloroacético ou ácidos sulfônicos, tais como ácido benzeno ou p-toluenossulfônico. A presença de um solvente inerte adicional é possível, porém nem sempre necessário. Solventes inertes adequados são preferivelmente orgânicos, por exemplo, ácidos carboxílicos, tal como ácido acético, éteres, tal como tetraidrofurano ou dioxano, amidas, tal como DMF, hidrocarbonetos halogenados, tal como diclorometano, além disso da mesma forma alcoóis, tal como metanol, etanol ou isopropanol, e água. Misturas dos solventes anteriormente mencionados são além disso adequadas. TFA é preferivelmente usado em excesso sem adição de um solvente adicional, ácido perclórico é preferivelmente usado na forma de uma mistura de ácido acético e ácido

perclórico a 70% na relação 9:1. As temperaturas de reação para a clivagem estão vantajosamente entre cerca de 0 e cerca de 50°, preferivelmente entre 15 e 30° (temperatura ambiente).

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

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

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

Grupos de proteção hidrogenoliticamente removíveis (por exemplo, CBZ ou benzila) podem ser clivados, por exemplo, por tratamento com hidrogênio na presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de metal nobre, tal como paládio, vantajosamente em um suporte, tal como carbono). Solventes adequados aqui são aqueles indicados acima, em particular, por exemplo, alcoóis, tal como metanol ou etanol ou amidas, tal como DMF. A hidrogenólise é geralmente realizado em temperaturas entre cerca de 0 e 100° e pressões entre cerca de 0,1 e 20 MPa (1 e 200 bar), preferivelmente a 20-30° e 0,1 - 1 MPa (1-10 bar). A hidrogenólise do grupo CBZ sucede-se bem, por exemplo, em Pd/C a 5 a 10% em metanol ou usando formiato de amônio (em vez de hidrogênio) em Pd/C em metanol/DMF a 20-30°.

Sais farmacêuticos e outras formas

Os referidos compostos de acordo com a invenção podem ser usados em sua forma de não sal final. Por outro lado, a presente invenção da mesma forma abrange o uso destes compostos na forma de seus sais

farmaceuticamente aceitáveis, que podem ser derivados de vários ácidos orgânicos e inorgânicos e bases, por procedimentos conhecidos na técnica. Formas de sal farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I são preparadas na maioria das vezes por métodos convencionais. Se o

5 composto da fórmula I contém um grupo carboxila, um de seus sais adequados pode ser formado reagindo-se o composto com uma base adequada para produzir o sal de adição de base correspondente. Por exemplo, tais bases são hidróxidos de metal de álcali, incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metal alcalinoterroso, tais

10 como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal de álcali, por exemplo etóxido de potássio e propóxido de sódio; e várias bases orgânicas, tais como piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Os sais de alumínio dos compostos da fórmula I estão igualmente incluídos. No caso de certos compostos da fórmula I, sais de adição de ácido podem ser formados

15 tratando estes compostos com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo haletos de hidrogênio, tal como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio ou iodeto de hidrogênio, outros ácidos minerais e sais correspondentes dos mesmos, tal como sulfato, nitrato ou fosfato e similares, e alquil- e monoarilsulfonatos, tais como etanossulfonato,

20 toluenossulfonato e benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e sais correspondentes dos mesmos, tais como acetato, trifluoroacetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato e similares. Consequentemente, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I incluem o seguinte: acetato, adipato, alginato, argi-

25 nato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, di-hidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, galacterato (de ácido místico), galacturonato, glicoeptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato,

30 hemissuccinato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidreto, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato,

metanossulfonato, metilbenzoato, monoidrogenofosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, porém isto não representa uma restrição.

5 Além disso, os sais de base dos compostos de acordo com a invenção incluem sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, ferro (III), ferro (II), lítio, magnésio, manganês (III), manganês (II), potássio, sódio e zinco, porém não são pretendidos para representas uma restrição. Dos sais acima mencionados, é dada preferência a amônio; os sais de metal de álcali, sódio e
10 potássio, e os sais de metal alcalinoterroso, cálcio e magnésio. Sais dos compostos da fórmula I, que são derivados de bases não tóxicas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, da mesma forma incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, e resinas permutadora
15 de íon básicas, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenzilaetilenodiamina (benzatina), dicicloexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etileno-diamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glicamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glicamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, puri-
20 nas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), porém isto não é pretendido para representar uma restrição.

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

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

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

Os sais de adição de ácido de compostos básicos da fórmula I são preparados pondo a forma de base livre em contato com uma quantidade suficiente do ácido desejado, causando a formação do sal de uma maneira convencional. A base livre pode ser regenerada pondo a forma de sal em contato com a base e isolando a base livre de uma maneira convencional. As formas de base livre diferem em um certo aspecto, das formas de sal correspondentes dos mesmos, com respeito a certas propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares; para os propósitos da invenção, entretanto, os sais do contrário correspondem às respectivas formas de base livre dos mesmos.

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

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

pondem às respectivas formas de ácido livre dos mesmos.

Se um composto de acordo com a invenção contiver mais de um grupo que é capaz de formar sais farmaceuticamente aceitáveis deste tipo, a invenção da mesma forma abrange sais múltiplos. Por exemplo, as formas de sal múltiplas típicas incluem, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, dissódio e tricloridrato, porém isto não é pretendido para representar uma restrição.

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

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

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

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

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

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

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

Cápsulas são produzidas preparando-se uma mistura de pó como descrito acima e carregando-se cápsulas de gelatina moldadas com isto. Deslizantes e lubrificantes, tais como, por exemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietileno

- glicol em forma sólida, podem ser adicionados à mistura de pó antes da ope-
- ração de enchimento. Um disintegrante ou solubilizante, tal como, por exem-
- plo, ágar-ágar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio, podem igualmen-
5 te ser adicionados para melhorar a disponibilidade do medicamento depois da cápsula ter sido tomada.

Além disso, se desejado ou necessário, aglutinantes, lubrifican-
tes e desintegrantes adequados, bem como corantes podem igualmente ser
incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina,
açúcares naturais, tais como, por exemplo, glicose ou beta-lactose, adoçan-
10 tes feitos de milho, borracha natural e sintética, tal como, por exemplo, acá-
cia, tragacanto ou alginato de sódio, mecarboximetilcelulose, polietileno gli-
col, ceras, e similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem
incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoa-
to de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Os desintegrantes
15 incluem, sem estarem restritos a estes, amido, metilcelulose, ágar, bentonita,
goma xantana e similares. Os comprimidos são formulados, por exemplo,
preparando-se uma mistura de pó, granulando-se ou prensando-se a seco a
mistura, adicionando um lubrificante e um desintegrante e prensando-se a
mistura inteira para produzir os comprimidos. Uma mistura de pó é prepara-
20 da misturando-se o composto fragmentado em uma maneira adequada com
um diluente ou uma base, como descrito acima, e opcionalmente com um
aglutinante, tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, um alginato, gelati-
na ou polivinil pirrolidona, um retardante de dissolução, tal como, por exem-
plo, parafina, um acelerador de absorção, tal como, por exemplo, um sal
25 quaternário, e/ou um absorvente, tal como, por exemplo, bentonita, caulim
ou fosfato de dicálcio. A mistura de pó pode ser granulada umectando-a com
um aglutinante, tal como, por exemplo, xarope, pasta de amido, mucilagem
de acácia ou soluções de celulose ou materiais de polímero e prensando-a
através de uma peneira. Como uma alternativa para granulação, a mistura
30 de pó pode ser conduzida através de uma máquina de comprimido produ-
zindo pedaços de forma não uniforme, que são quebrados para formar os
grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados por adição de ácido esteárico,

um sal de estearato, talco ou óleo mineral a fim de prevenir a aderência aos moldes de fundição de comprimido. A mistura lubrificada é em seguida prensada para produzir os comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção podem também ser combinados com um excipiente inerte de fluxo livre e em seguida prensados diretamente para produzir os comprimidos sem realizar as etapas de granulação ou prensagem a seco. Uma camada protetora transparente ou opaca consistindo em uma camada de selagem de verniz, uma camada de açúcar ou material de polímero e uma camada de brilho de cera podem estar presentes. Os corantes podem ser adicionados a estes revestimentos para poder diferenciar-se entre as unidades de dosagem diferentes.

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

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

Os compostos da fórmula I e sais dos mesmos também podem ser administrados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como, por exemplo, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados de

vários fosfolipídios, tal como, por exemplo, colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

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

As formulações farmacêuticas adaptadas para administração transdérmica podem ser administradas como emplastos independentes para contato estendido, íntimo com a epiderme do recipiente. Desse modo, por exemplo, o ingrediente ativo pode ser liberado do emplastro por iontoforese, como descrito em termos gerais em *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

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

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

Formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica ao

olho incluem colírios, nos quais o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, em particular um solvente aquoso.

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

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

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração nasal na qual a substância de veículo é um sólido compreendem um pó grosso tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 20-500 microns, 10 que são administrados de maneira em que a inalação seja absorvida, isto é, por inalação rápida por meio das passagens nasais de um recipiente contendo o pó sustentado próximo ao nariz. Formulações adequadas para administração como *spray* nasal ou gotas para o nariz com um líquido como substância de veículo abrangem soluções de ingrediente ativo em água ou 15 óleo.

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

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

Formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas compreendendo antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos, por meio dos 25 quais a formulação é tornada isotônica com o sangue do recipiente a ser tratado; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem compreender meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser administradas em recipientes de dose única ou de múltiplas doses, por exemplo, 30 ampolas e frascos selados, e armazenadas em estado seco por congelamento (liofilizado), de forma que apenas a adição do líquido de portador estéril, por exemplo água para propósitos de injeção, imediatamente antes

do uso ser necessário. Soluções e suspensões de injeção preparadas de acordo com a receita podem ser preparadas de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

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

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

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

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

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

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

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

e uma quantidade eficaz de um outro ingrediente ativo de medicamento em forma dissolvida ou liofilizada.
15

USO

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

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

Também abrangido é o uso dos compostos de acordo com a reivindicação 1 de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença na qual a angiogênese está implicada.

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

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

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

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

Métodos para o tratamento ou prevenção de doenças oculares, tais como retinopatia diabética e degeneração macular induzido pela idade, são da mesma maneira parte da invenção. O uso para o tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias, tais como artrite reumatoide, psoríase, dermatite de contato e reação por hipersensibilidade atrasada, bem como o
30 tratamento ou prevenção de patologias ósseas do grupo osteossarcoma,

osteoartrite e raquitismo, da mesma maneira incluem-se no escopo da presente invenção.

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

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

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

Preferência é dada aqui à Met quinase.

Preferência é dada ao uso de compostos da fórmula I, e sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que são influenciadas por inibição de tirosina quinases pelos compostos de acordo com a reivindicação 1.

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

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

O tumor sólido é selecionado preferivelmente a partir do grupo

de tumores do pulmão, do epitélio escamoso, da bexiga, do estômago, dos rins, de cabeça e pescoço, do esôfago, da cerviz, da tireoide, do intestino, do fígado, do cérebro, da próstata, do trato urogenital, do sistema linfático, do estômago e/ou da laringe.

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

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

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

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

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/de dano ao DNA e
25 combinações dos mesmos, quando usados na oncologia médica, tais como agentes de alquilação (por exemplo, cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda nitrogenada, melfalano, cloroambucila, bussulfano e nitrosoureas); antimetabólitos (por exemplo, antifolatos tais como fluoropirimidinas como 5-fluorouracila e tegafur, raltitrexede, metotrexato, citosina arabinosídeo, hidroxiureia e gencitabina); antibióticos antitumour (por exemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimetabólicos

(por exemplo, vinca alcaloides, como vincristina, vimblastina, vindesina e vinorelbina, e taxoides, como taxol e taxotero); inibidores de topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas, como etoposídeo e teniposídeo, ansacrina, topotecana, irinotecana e camptotecina) e agentes de diferenciação celular (por exemplo, ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico e fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, tais como antioestrogênios (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), sub-reguladores do receptor de estrogênio (por exemplo, fulvestrante), antian-drogênios (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ci-proterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserrelina, leuprorrelina e busserrelina), progesteronas (por exemplo, ace-tato de megestrol), inibidores de aromatase (por exemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores de 5 α -redutase, tal como finaste-rida;

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

(iv) inibidores da função do fator de crescimento, por exemplo tais inibidores incluem anticorpos do fator de crescimento, anticorpos do re-ceptor de fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbb2 trastu-zumabe [Herceptin[®]] e o anticorpo anti-erbb1 cetuximabe [C225]), inibidores de farnesil transferase, inibidores de tirosina quinase e inibidores de seri-na/treonina quinase, por exemplo, inibidores da família do fator de cresci-mento epidérmico (por exemplo, inibidores tirosina quinase da família de EGFR, tais como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi) quinazolin-4-amina (gefitinibe, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxie-tóxi)quinazolin-4-amina (erlotinibe, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por exem-plo, inibidores da família do fator de crescimento derivado de plaqueta e por exemplo inibidores da família do fator de crescimento de hepatócito;

(v) agentes antiangiogênicos, tais como aqueles que inibem os efeitos do fator de crescimento endotelial vascular, (por exemplo, o anticorpo

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

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

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

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

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

Os medicamentos de Tabela 1 abaixo são preferivelmente, porém não exclusivamente, combinados com os compostos da fórmula I.

<u>Tabela 1</u>		
Agentes de alquilação	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfan	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalane	Estramustina fosfato
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Streptozocina
	Clorambucil	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de Platina	Cisplatin	Carboplatin
	Oxaliplatin	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatin	Lobaplatin (Aetema)
	Carboxifalato platinum Tetraplatin	Satraplatin (Johnson Matthey)
	Orniplatin	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Iproplatin	SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
Antimetabólitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxicoformicina
	5-Fluoruracil	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexeda
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluordesoxicitidina	Irofulven (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	
		Etinilcitidina (Taiho)

Tabela 1

Inibidores de topoisomerase	Amsacrina Epirrubicina Etoposídeo Teniposídeo ou Mitoxantrona Irinotecana (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharmna) Rebeccamicina análogo (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharmna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecan mesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumor	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Deoxirrubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomycin) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicinpa Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantron (Novantron)	Amonafide Azonafide Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de Bleomicina (Blenoxan) Ácido de Bleomicina Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina	SB 408075 (GlaxoSmith-Kline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics)

Tabela 1

	Vincristina	tics)
	Vinorelbina	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesine	A 105972 (Abbott)
	Dolastatina 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rizoxina (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)
	Cemadotina (BASF)	ER-86526 (Eisai)
	RPR 109881A (Aventis)	Combretastatina A4 (BMS)
	TXD 258 (Aventis)	Iso-homo-halichondrina-B (PharmaMar)
	Epotilona B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)
	Vinflunina (Fabre)	AVLB (Prescient Neuro-Pharma)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	Azaepotilona B (BMS)
	BMS 247550 (BMS)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4- Profármaco (OXIGENE)
	BMS 188797 (BMS)	
	Taxoprexina (Protarga)	Dolastatin-10 (NrH)
		CA-4 (OXIGENE)
Inibidores de aromatase	Aminoglutetimida	Exemestano
	Letrozole	Atamestano (BioMedicines)
	Anastrozole	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestano	
Inibidores de timidilato sintase	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de DNA	Trabectedin (PharmaMar)	Mafosfamida (Baxter International)
	Glufosfamida (Baxter International)	
		Apaziquona (Spectrum)

Tabela 1		
	Albumin + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Pharmaceuticals) O6-Benzilguanina (Pall-gent)
Inibidores de farnesiltransferase	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnibe (Johnson & Johnson) Perililálcool (DOR Bio-Pharma)
Inibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar- Tricloridrato (Eli Lilly) Dicitrato de Biricodar (Vertex)
Inibidores de histona acetiltransferase	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloiximetilbutirato (Titan) Depsipeptídeo (Fujisawa)
Inibidores de metaloproteínase / Inibidores de ribonucleosídeo redutase	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de Gallium (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/ antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas do receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonista dos receptores do ácido retinóico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)

Tabela 1

Imunomoduladores	Interferon	Terapia de Dexosoma (Anosys)
	Oncofago (Antigenics)	
	GMK (Progenics)	Pentrix (Australian Cancer Technology)
	Vacina de Adenocarcinoma (Biomira)	JSF-154 (Tragen)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	Vacina de Câncer (Inter-cell)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	
	PEP-005 (Peplin Biotech)	Norelina (Biostar)
	Vacina de Synchronovax (CTL Immuno)	BLP-25 (Biomira)
	Vacina de Melanoma (CTL Im-muno)	MGV (Progenics)
	Vacina de p21-RAS (GemVax)	13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonais e anti-hormonais	Estrógenos	Prednisona
	Estrógenos Conjugados	Metilprednisolona
	Etinilestradiol	Prednisolona
	Clorotrianisen	Aminoglutetimida
	Clorotrianisen	Leuprolida
	Idenestrol	Cetrorelix
	Caproato de Hidroxiprogesterona	Bicalutamida
	Medroxiprogesterona	Flutamida
	Testosterona	Octreotídeo
	Testosteronpropionato	Nilutamida
	Fluoximesterona	MitotanoP-04 (Novogen)
	Metiltestosterona	2-Metoxiestradiol (Entre-Med)
	Dietilstilbestrol	Arzoxifen (Eli Lilly)
	Megestrol	
	Tamoxifen	
	Toremofin	
	Dexametasona	

Tabela 1			
Agentes fotodinâmicos	Talaporfina (Light Sciences)		Pd- Bacteriofeoforbid (Yeda)
	Teralux (Theratechnologies)		
	Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)		Lutetium- Texafirin (Pharmacyclics)
			Hipericin
Inibidores de tirosina quinase	Imatinib (Novartis)		Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	(Su-	CEP- 701 (Cephalon)
			CEP-751 (Cephalon)
	ZD1839 (AstraZeneca)		MLN518 (Millenium)
	Erlotinib (Oncogene Science)		PKC412 (Novartis)
	Canertjnib (Pfizer)		Fenoxodiol O
	Squalamina (Genaera)		Trastuzumab (Genentech)
	SU5416 (Pharmacia)		C225 (ImClone)
	SU6668 (Pharmacia)		rhu-Mab (Genentech)
	ZD4190 (AstraZeneca)		MDX-H210 (Medarex)
	ZD6474 (AstraZeneca)		2C4 (Genentech)
	Vatalanib (Novartis)		MDX-447 (Medarex)
	PKI166 (Novartis)		ABX-EGF (Abgenix)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)		IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-509 (Wyeth)		
	EKB-569 (Wyeth)		
Vários agentes	SR-27897 (inibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)		BCX-1777 (Inibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)		Ranpirnase (Estimulantes de Ribonuclease, Alfacell)
	Alvocidib (inibidor de CDK, Aventis)		Galarrubicina (inibidor da síntese de RNA, Dong-A)
	CV-247 (Inibidor de COX-2, Ivy Medical)		Tirapazamina (agente de redução, SRI International)
	P54 (inibidor de COX-2, Phyto-pharm)		N- Acetilcisteina (Agente de redução, Zambon)
	CapCell™ (Estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic)		R-Flurbiprofen (inibidor de NF-capaB, Encore)

Tabela 1

GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inibidor de NF-capaB, Active Biotech)
G17DT imunogen (Inibidor de gastrina, Aphton)	Seocalcitol (agonista do receptor da Vitamina-D, Leo)
Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (DNA antagonista, TransMolecular)
PI-88 (Inibidor de heparanase, Progen)	Eflornitina (inibidor de ODC, ILEX Oncology)
Tesmilifen (Antagonista de Histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (Inibidor de Osteoclastos, Yamanoichi)
Histamina (Agonista do receptor de histamina-H2, Maxim)	Indisulam (Estimulantes de p53, Eisai)
Tiazofurin (Inibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidin (PPT inibidor, PharmaMar)
Cilengitida (Antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (Anticorpo CD20, Genentech)
SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticorpo de CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (inibidor de mTOR quinase, Wyeth)	PG2 (Realçador de hematopoese, Pharmagenesis)
Exisulind (Inibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (Irrigação oral de Triclosan, Endo)
CP-461 (Inibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (Profármaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (Inibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (Agente de sarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (Inibidor do ativador de plasminogênio, Willex)	TransMID-107™ (Immunotoxine, KS Biomedix)
PBI-1402 (Estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (Promotor de apoptose, Procyon)
Bortezomib (Inibidor de proteassoma, Millennium)	Doranidazole (Promotor de apoptose, Pola)
SRL-172 (Estimulantes de célula T, SR Pharma)	CHS-828 (cytotoxic agent, Leo)
TLK-286 (Inibidor de glutational-S-transferase, Telik)	Ácido trans-retinoico (Diffe-
PT-100 (Agonista do fator de	

Tabela 1

	crescimento, Point Therapeutics) Midostaurina (Inibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (Estimulantes de PKC, GPC Biotech) CDA-II (Promotor de apoptose, Everlife) SDX-101 (Promotor de apoptose, Salmedix) Ceflatonina (Promotor de apoptose, ChemGenex)	rentiator, NIH) MX6 (Promotor de apoptose, MAXIA) Apomina (Promotor de apoptose, ILEX Oncology) Urocidina (Promotor de apoptose, Bioniche) Ro-31-7453 (Promotor de apoptose, La Roche) Brostalicina (Promotor de apoptose, Pharmacia)
Agentes de alquilação	Ciclofosfamida Busulfan Ifosfamida Melphalan Hexametilmelamina Chlorambucil Dacarbazine Carmustine	Lomustin Procarbazin Altretamin Fosfato de Estramustina Mecloretamina Streptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de Platina	Cisplatina Oxaliplatina Spiroplatina Carboxifthalatoplatinum Tetraplatina Ormiplatina Iproplatina	Carboplatina ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatina (Aetema) Satraplatina (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabólitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina

Tabela 1

	5-Fluoruracil	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexede
	6-Mercaptopurina	Hydroxyurea
	6-Thioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluordesoxycytidine	Irofulven (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitidina (Taiho)
Inibidores de topoisomerase	Amsacrina	Rubitecan (SuperGen)
	Epirrubicina	Exatecan mesylate (Daiichi)
	Etoposídeo	Quinamed (ChemGenex)
	Teniposídeo or Mitoxantrona	Gimatecan (Sigma- Tau)
	Irinotecana (CPT-11)	Diflomotecan (Beaufour-Ipsen)
	7-Etil-10-hidroxicamptotecina	TAS-103 (Taiho)
	Topotecan	Elsamitrucin (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
	Pixantrona (Novuspharma)	BNP-1350 (BioNumerik)
	Análogo da Rebeccamicina(Exelixis)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	BBR-3576 (Novuspharma)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumor	Dactinomicina (Actinomycin D)	Amonafideo
	Doxorrubicina (Adriamycin)	Azonafideo
	Deoxirrubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorrubicina (Daunomycin)	Losoxantrona
	Epirubicina	Sulfato de Bleomicina(Blenoxan)
	Terarrubicina	Ácido de Bleomicina
	Idarrubicina	

Tabela 1

	Rubidazon	Bleomicina A
	Plicamycinp	Bleomicina B
	Porfiromicina	MitomicinaMEN-10755
	Cianomorfolinodoxorubicina	(Menarini)
	Mitoxantron (Novantron)	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmith-Kline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	Colchicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rhizoxin (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	Combretastatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Iso-homo-halicondrin-B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	Epotilona B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	Azaepotilona B (BMS)
	Vinflunine (Fabre)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	CA-4-profármaco (OXIGENE)
	BMS 247550 (BMS)	Dolastatina-10 (NrH)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4 (OXIGENE)
	BMS 188797 (BMS)	
	Taxoprexina (Protarga)	

Tabela 1		
Inibidores de aro- matase	Aminoglutetimida	Exemestana
	Letrozol	Atamestana (BioMedicines)
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestana	
Inibidores de timidi- lato sintase	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de DNA	Trabectedina (PharmaMar)	Mafosfamida (Baxter Inter- national)
	Glufosfamida (Baxter Internati- onal)	Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals)
	Albumina + 32P (Isotope Solu- tions)	O6-Benzilguanina (Pali- gent)
	Timectacina (NewBiotics)	
	Edotreotídeo (Novartis)	
Inibidores de farne- sil transferase	Arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnibe (Johnson & Johnson)
	lonafarniba (Schering-Plough)	Perililálcool (DOR Bio- Pharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
Inibidores de bom- ba	CBT-1 (CBA Pharma)	Zosuquidar- Tricloridrato (Eli Lilly)
	Tariquidar (Xenova)	
	MS-209 (Schering AG)	Dicitrato de Biricodar (Ver- tex)
Inibidores de histo- naacetiltransferase	Tacedinalina (Pfizer)	Pivaloiloximetilbutirato (Ti- tan)
	SAHA (Aton Pharma)	
	MS-275 (Schering AG)	Depsipeptídeo (Fujisawa)
Inibidores de meta- loproteinase	Neovastat (Aeterna Laboratori- es)	CMT -3 (CollaGenex)
Inibidores de ribo- nucleosídeo reduta- se	Marimastat (British Biotech)	BMS-275291 (Celltech)
	Maltolato de Gallium (Titan)	Tezacitabine (Aventis)
		Didox (Molecules for Heal- se)

<u>Tabela 1</u>		
	Triapine (Vion)	th)
Agonistas/ antago- nistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas do receptor de endote- lina-A	Atrasentana (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonista dos recep- tores do ácido reti- noico	Fenretinida (Johnson & John- son) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Imunomoduladores	Interferona Oncofago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacina de Adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacina de Synchronovax (CTL Immuno) Vacina de Melanoma (CTL Im- muno) Vacina de p21-RAS (GemVax)	Terapia de Dexosome (A- nosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacina de Cancer (Inter- cell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Tera (Vasogen)
Agentes hormonais e anti-hormonais	Estrógenos Estrógenos Conjugados Etin- lestradiol Clorotrianisen Idenestrol Caproato de Hidroxiprogeste- rona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolide Goserelin Leuporelin

<u>Tabela 1</u>			
	Medroxiprogesterona	Cetrorelix	
	Testosterona	Bicalutamida	
	Testosteronpropionato	Flutamida	
	Fluoximesterona	Octreotideo	
	Metiltestosterona	Nilutamida	
	Dietilstilbestrol	Mitotano	
	Megestrol	P-04 (Novogen)	
	Tamoxifen	2-Metoxiestradiol (Entre-Med)	
	Toremofin	Arzoxifen (Eli Lilly)	
	Dexametasone		
Agentes fotodinâmicos	Talaporfin (Light Sciences)	Pd-Bacteriofeoforbida (Yeda)	
	Teralux (Theratechnologies)		
	Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Lutetium-Texafirin (Pharmacyclics)	
		Hipericina	
Inibidores de tirosina quinase	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)	
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cephalon)	
	ZD1839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)	
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)	
	Canertjnib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)	
	Squalamina (Genaera)	Fenoxodiol O	
	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)	
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)	
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)	
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)	
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)	
	PK1166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)	
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)	
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)	
	EKB-569 (Wyeth)		

Tabela 1

Vários agentes	SR-27897 (inibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (Inibidor de PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnase (Estimulantes de Ribonuclease, Alfacell)
	Alvocidib (inibidor de CDK, Aventis)	Galarrubicina (inibidor da síntese de RNA, Dong-A)
	CV-247 (Inibidor de COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente de redução, SRI International)
	P54 (inibidor de COX-2, Phyto-pharm)	N-Acetylcystein (Agente de redução, Zambon)
	CapCell™ (Estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofeno (inibidor de NF-capaB, Encore)
	GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inibidor de NF-capaB, Active Biotech)
	G17DT immunogen (Inibidor de gastrina, Aphton)	Seocalcitol (agonista do receptor da Vitamina-D, Leo)
	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (DNA antagonista, TransMolecular)
	PI-88 (Inibidor de heparanase, Progen)	Eflornitina (inibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Tesmilifeno (Antagonista de Histamina, YM BioSciences)	Ácido minodrônico (Inibidor de Osteoclastos, Yam-nouchi)
	Histamina (Agonista do receptor de histamina-H2, Maxim)	Indisulam (Estimulantes de p53, Eisai)
	Tiazofurina (Inibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidin (PPT inibidor, PharmaMar)
	Cilengitide (Antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (Anticorpo CD20, Genentech)
	SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticorpo de CD33, Wyeth Ayerst)
	CCI-779 (inibidor de mTOR quinase, Wyeth)	PG2 (Realçador de hematopoese, Pharmagenesis)
	Exisulind (Inibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (Irrigação oral de Triclosan, Endo)
	CP-461 (Inibidor de PDE-V, Cell Pathways)	

Tabela 1

AG-2037 (Inibidor de GART, Pfizer)	Triacetyluridina (Profármaco de uridina, Wellstat)
WX-UK1 (Inibidor do ativador de plasminogênio, Willex)	SN-4071 (Agente de sarcoma, Signature BioScience)
PBI-1402 (Estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxine, KS Biomedix)
Bortezomib (Inibidor de proteassoma, Millennium)	PCK-3145 (Promotor de apoptose, Procyon)
SRL-172 (Estimulantes de célula T, SR Pharma)	Doranidazol (Promotor de apoptose, Pola)
TLK-286 (Inibidor de glutathione-S-transferase, Telik)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
PT-100 (Agonista do fator de crescimento, Point Therapeutics)	Ácido trans-retinoico (Differentiator, NIH)
Midostaurin (Inibidor de PKC, Novartis)	MX6 (Promotor de apoptose, MAXIA)
Briostatin-1 (Estimulantes de PKC, GPC Biotech)	Apomina (Promotor de apoptose, ILEX Oncology)
CDA-II (Promotor de apoptose, Everlife)	Urocidina (Promotor de apoptose, Bioniche)
SDX-101 (Promotor de apoptose, Salmedix)	Ro-31-7453 (Promotor de apoptose, La Roche)
Ceflatonin (Promotor de apoptose, ChemGenex)	Brostalicina (Promotor de apoptose, Pharmacia)

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

5 ENSAIOS

Os compostos da fórmula I descritos nos exemplos foram testados pelos ensaios descritos abaixo e descobriu-se possuírem atividade inibidora de quinase. Outros ensaios são conhecidos da literatura e podem ser facilmente realizados pela pessoa versada na técnica (ver, por exemplo, Dhanabal e outro, *Cancer Res.* 59:189-197; Xin e outro, *J. Biol. Chem.*

274:9116-9121; Sheu e outros, *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk e outro, *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone e outro, *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia e outros, *In Vitro* 18:538- 549).

Medida da atividade de Met quinase

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

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

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

Método de *Flashplate* (Met quinase)

25 As placas teste usadas são placas de microtítulo Flashplate® de 96 poços de Perkin Elmer (Cat. No. SMP200). Os componentes da reação de quinase descritos abaixo são pipetados na placa de ensaio. A Met quinase e o substrato poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1), são incubados durante 3 hrs em temperatura ambiente com ^{33}P -ATP radioativamente rotulado na presença e ausência das substâncias teste em um volume total de 100 µl.

A reação é terminada usando 150 µl de uma solução de EDTA a 60 mM. Depois da incubação durante mais 30 min. em temperatura ambiente, os sobrenadantes são filtrados com sucção, e as poços são lavadas três vezes com 200 µl de solução de NaCl 0,9% a cada tempo. A medida da radioatividade ligada é realizada por meio de um instrumento de medição de cintilação (Topcount NXT, Perkin-Elmer).

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

Condições reacionais de quinase por poço:

30 µl de tampão de ensaio

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

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

50 µl de mistura de Met quinase/substrato em tampão de ensaio; (10 ng de enzima/poço, 50 ng de pAGLT/poço)

Soluções usadas:

- Tampão de ensaio:

HEPES a 50 mM

cloreto de magnésio a 3 mM

ortovanadato de sódio a 3 µM

cloreto de manganês(II) a 3 mM

ditiotretol a 1 mM (DTT)

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

- Solução de interrupção:

Titriplex III a 60 mM (EDTA)

- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met quinase: Upstate, Cat. No. 14-526, Matéria-Prima 1 µg/10

µl; atividade de especificação 954 U/mg;

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

Testes *In vivo*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Métodos de HPLC:

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

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

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

0,5 a 3,5 min: 99:01--- > 0:100

10 3,5 a 4,5 min: 0:100

Coluna: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4,6

Comprimento de onda: 220nm

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

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

15 0,0 a 0,2 min: 99:01

0,2 a 3,8 min: 99:01--- > 0:100

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

Coluna: Chromolit Performance RP18e; 100 mm de comprimento,

Diâmetro interno 3 mm

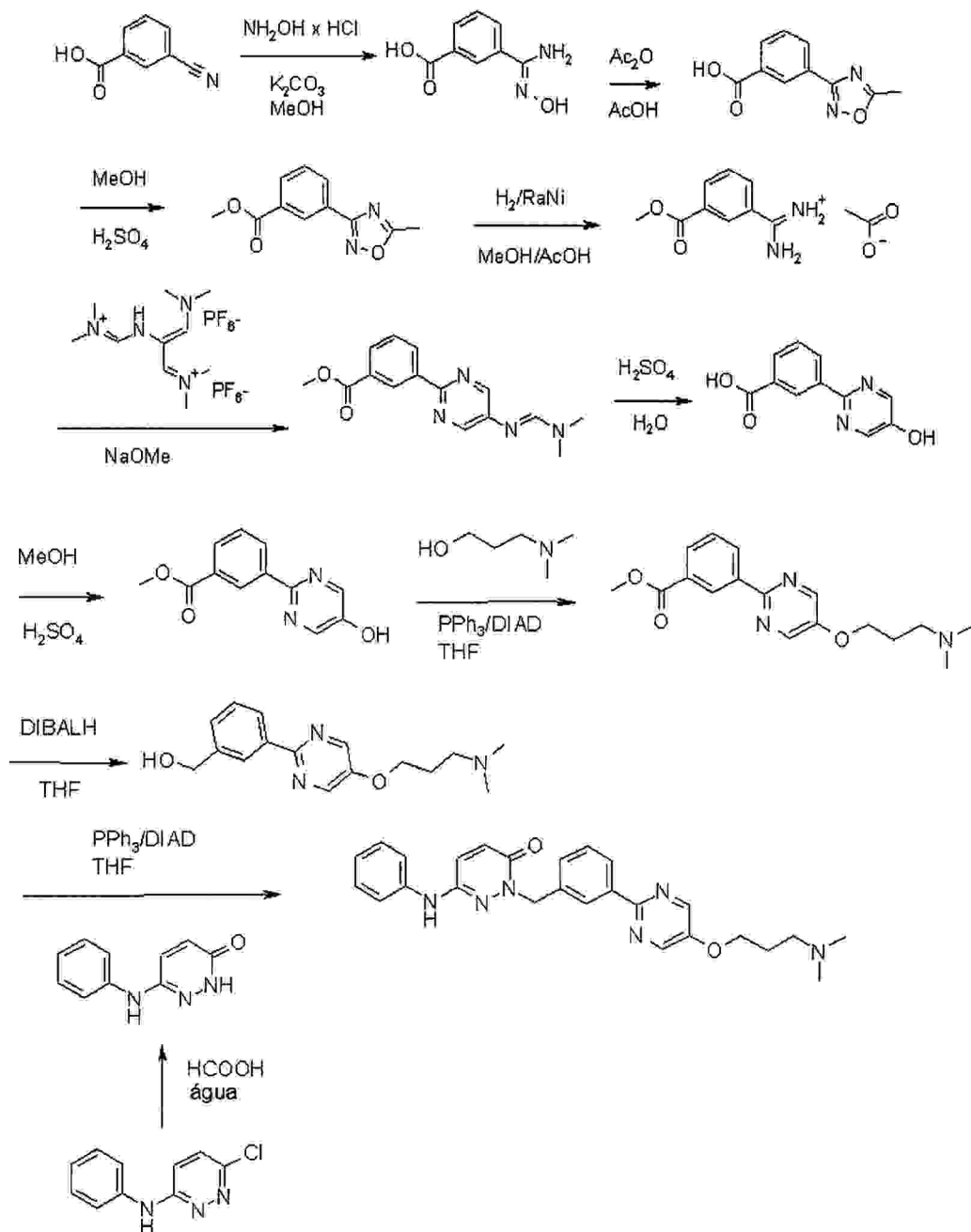
20 Comprimento de onda: 220nm

Tempo de retenção T_R em minutos [min].

Exemplo 1

A preparação de 2-{3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il] benzil}-6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona ("A1") é realizada analogamente ao se-

25 guinte esquema



1.1 1382 g (10,0 mols) de carbonato de potássio são adicionados em porções com agitação a uma suspensão, mantido a 30°C, de 500 g (3,40 mols) de ácido 3-cianobenzoico em 8 l de metanol. 695 g (10,0 mols) de cloreto de hidroxilamônio são adicionados subsequentemente em pequenas porções a uma temperatura interna de 40-45°C. A mistura reacional é em seguida aquecida até a fervura durante 15 horas. A mistura reacional é evaporada em vácuo, o resíduo é dissolvido em água e acidificado usando

ácido clorídrico aquoso a 37%. O precipitado formado é filtrado com sucção, lavado com água e seco em vácuo: ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil) benzoico como cristais incolores; ESI 181.

1.2 Uma mistura de 614 g (3,41 mols) de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)benzoico, 756 ml (8,0 mols) de anidrido acético e 2 l de ácido acético é aquecida a uma temperatura de 118°C durante 14 horas. A mistura reacional é resfriada a 6°C e filtrada com sucção. O resíduo é apreendido em 2 l de água, filtrado com sucção e bem lavado com água. O resíduo é recristalizado a partir de etanol/água: ácido 3-(5-metil-1,2,4-oxa diazol-3-il) benzoico como cristais incolores; ponto de fusão 225°; ESI 205.

1.3 7,83 ml (147 mmols) de ácido sulfúrico concentrado são adicionados a uma suspensão de 30,0 g (147 mmols) de ácido 3-(5-metil-1,2,4-oxa diazol-3-il)benzoico em 150 ml de metanol, e a mistura é aquecida até a fervura durante 18 horas. A mistura reacional é resfriada em um banho de gelo, água é adicionada, e a mistura reacional é filtrada com sucção e bem lavada com água: metil 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato como cristais incolores; ESI 219.

1.4 150 ml de ácido acético, 150 ml de água e 50 g de níquel de Raney umidificado com água são adicionados a uma solução de 327 g (1,47 mol) de metil 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato em 3 l de metanol, e a mistura é hidrogenada durante 18 horas em temperatura ambiente e pressão atmosférica. O catalisador é filtrado, e o filtrado é evaporado. O resíduo é apreendido em terc-butil metil éter, aquecido até a fervura e filtrado com sucção. O resíduo é seco em vácuo: acetato de 3-metoxycarbonilbenzamidínio como cristais incolores; ESI 179.

1.5 2,2 l de uma solução de metóxido de sódio recentemente preparada a 1,5 M são adicionados gota a gota com agitação a uma suspensão de 259 g (1,09 mol) de acetato de 3-metoxycarbonilbenzamidínio e 528 g (1,08 mol) de diexafluorofosfato de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimoniometil]vinilamino}metileno)dimetilamônio (preparada de acordo com C. B. Dousson e outro, Synthesis 2005, 1817) em 1 l de metanol. A mistura reacional é em seguida aquecida a 60°C durante o curso de 40 minutos, e mantida nesta

temperatura durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida resfriada em temperatura ambiente, diluída com 10 l de diclorometano e lavada três vezes com 5 l de água cada vez. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é recristalizado a partir de acetato de etila: 3-[5-(dimetilaminometilenoamino) pirimidin-2-il]benzoato de metila como cristais beges; ponto de fusão 140°, ESI 285.

1.6 160 ml (2,88 mols) de ácido sulfúrico concentrado são adicionados a uma suspensão de 103,5 g (364 mmols) de 3-[5-(dimetilaminometilenoamino)pirimidin-2-il]benzoato de metila em 1,3 l de água, e a mistura é aquecida até a fervura durante 4 horas. A mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente, diluída com água e filtrada com sucção. O resíduo é lavado com água e seco em vácuo: ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)benzoico como cristais castanhos; ESI 217.

1.7 32,7 ml (445 mmols) de cloreto de tionila são adicionados a uma suspensão de 88,0 g (366 mmols) de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)benzoico em 1,4 l de metanol, e a mistura é aquecida a 80°C durante 2 horas. 20 ml (276 mmols) de cloreto de tionila e, depois de 2 horas, novamente 10 ml (138 mmols) de cloreto de tionila são em seguida adicionados. Depois de cada adição, a mistura reacional é agitada a 80°C durante 2 horas. A mistura reacional é evaporada até um volume de cerca de 300 ml em vácuo. O precipitado formado é filtrado e seco em vácuo: 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)benzoato de metila como cristais castanhos; ESI 231.

1.8 Uma solução, mantida sob nitrogênio, de 6,1 g (26,5 mmols) de metil-(5-hidroxipirimidin-2-il)benzoato, 10,5 g (39,8 mmols) de trifenilfosfina e 4,76 ml (39,8 mmols) de 3-(dimetilamino)-1-propanol em 200 ml de THF é resfriada em um banho de gelo, e 8,21 ml (39,8 mmols) de di-isopropilazodicarboxilato são lentamente adicionados gota a gota com agitação. Depois de agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional é evaporada em vácuo. O resíduo é dividido entre diclorometano e solução de hidrogenossulfato de potássio aquosa saturada. A fase aquosa é separada, trazida para um pH de 12 usando solução de hidróxido de sódio aquosa saturada e extraída duas vezes com diclorometano. A fase orgânica é seca

em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado em uma coluna em sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente: 3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzoato de metila como cristais incolores; ESI 316.

5 1.9 200 ml de uma solução a 1M de hidreto de di-isobutilalúminio em THF são adicionados gota a gota com agitação a uma solução, mantida sob nitrogênio, de 12,6 g (40,0 mmols) de 3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzoato de metila em 200 ml de THF. Depois que a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, 10 ml de uma solução de sulfato de sódio aquosa saturada são adicionados gota a gota. O precipitado formado é filtrado com sucção e lavado com diclorometano. O filtrado é seco em sulfato de sódio e evaporado. O resíduo é apreendido em uma mistura de dietil éter e éter de petróleo. O precipitado formado é filtrado com sucção, lavado com éter de petróleo e seco em vácuo: {3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]fenil}metanol como cristais incolores; ponto de fusão 95-97°; ESI 288.

10

15

1.10 14 ml de água são adicionados a uma solução de 2,14 g (10,0 mmols) de 3-cloro-6-anilino-2H-piridazina (preparada de acordo com F. Yoneda e outro, Chem. Pharm. Bull. 11, 740-744, 1963) em 14 ml de ácido fórmico, e a mistura é agitada a 100°C durante 11 dias. A mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente. O precipitado formado é filtrado com sucção, lavado com água e seco em vácuo: 6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona como cristais amarelados; ESI 188.

20

1.11 122 mg (0,65 mmol) de 6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona e 199 mg (0,75 mmol) de trifetilfosfina são adicionados a uma solução de 144 mg (0,50 mmol) de {3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]fenil} metanol em 5 ml de THF. A suspensão formada é resfriada em um banho de gelo, e 155 µl (0,75 mmol) de azodicarboxilato de di-isopropila são lentamente adicionados gota a gota. Depois de agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional é evaporada, e o resíduo é cromatografado em uma coluna em sílica-gel com diclorometano/metanol como eluente. As frações contendo produto são combinadas, evaporadas e cristalizadas

25

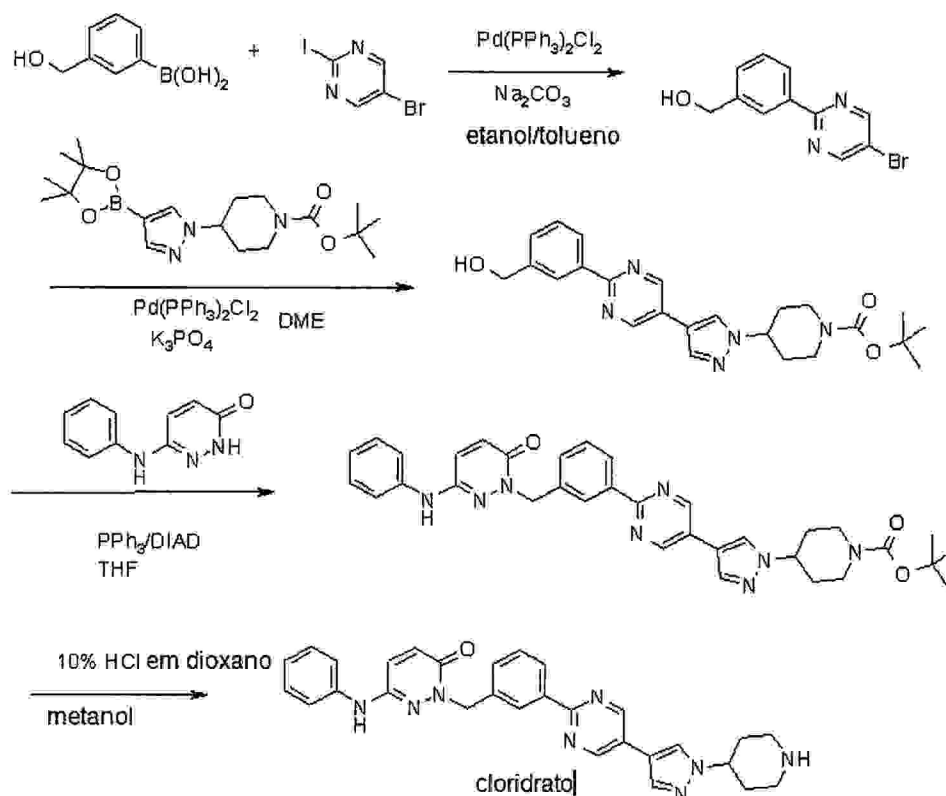
30

usando terc-butil metil éter: 2-{3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il] benzil}-6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona como cristais amarelados; ESI 457

^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] 1,91 (quinteto, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,41 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,49 (m, 4H), 8,23 (dt, $J_1 = 6,9$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,02 (bs, 1H).

Exemplo 2

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



2.1 Uma solução de 70,0 g (660 mmols) de carbonato de sódio em 325 ml de água é adicionado a uma solução, mantida sob nitrogênio, de 95,0 g (332 mmols) de 5-bromo-2-iodopirimidina em 325 ml de tolueno, e a mistura é aquecida a 80°C. 2,3 g (3,3 mmols) de cloreto de bis (trifilfosfina)paládio(II) são adicionados, e uma solução de 50,0 g (329 mmols)

de ácido 3-(hidroximetil)benzenoborônico em 650 ml de etanol é adicionada subsequentemente gota a gota. A mistura reacional é agitada a 80°C durante 18 horas. A mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente e filtrada. 1 l de acetato de etila e 1 l de água são adicionados ao filtrado. A fase orgânica é separada, seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é recristalizado a partir de 2-propanol: [3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil] metanol como cristais amarelos pálidos; ESI 265,267.

2.2 4,25 g (20,0 mmols) de triidrato de fosfato de tripotássio são adicionados a uma suspensão, mantida sob nitrogênio, de 2,65 g (10,0 mmols) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]metanol e 3,96 g (10,5 mmols) de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (preparada de acordo com WO 2007/066187), e a mistura é aquecida a 80°C. 843 mg de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) são adicionados, e a mistura reacional é agitada a 80°C durante 18 horas. A mistura reacional é resfriada em temperatura ambiente, água e diclorometano são adicionados, e a mistura reacional é filtrada. A fase orgânica do filtrado é separada, seca em sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é cromatografado em uma coluna em sílica-gel com diclorometano/metanol: 4-{4-[2-(3-hidroximetilfenil) pirimidin-5-il]pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butila como cristais incolores; ESI 436.

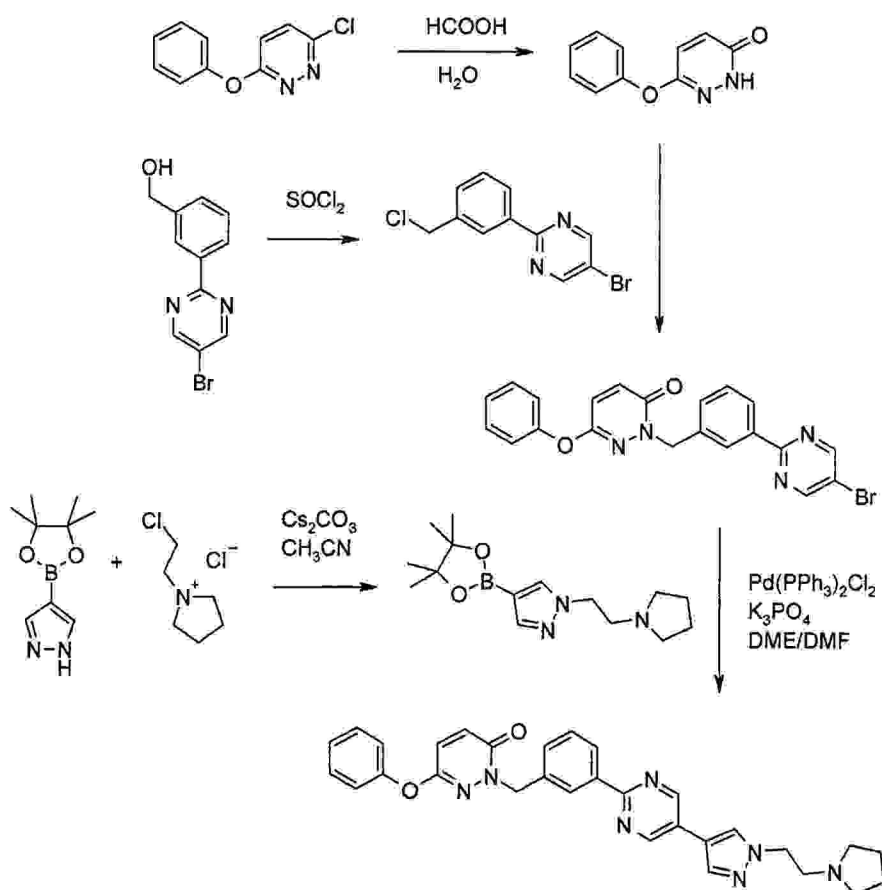
2.3 Uma solução de 196 mg (1,05 mmol) de 6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona, 592 mg (1,36 mmol) de terc-butil 4-{4-[2-(3-hidroximetilfenil) pirimidin-5-il]pirazol-1-il}piperidina-1-carboxilato e 412 mg (1,57 mmol) de tri-fenilfosfina em 10 ml de THF é resfriada em um banho de gelo, e 311 µl (1,57 mmol) de azodicarboxilato de di-isopropila são adicionados gota a gota. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura é evaporada, e o resíduo é cromatografado em uma coluna em sílica-gel com diclorometano / metanol como eluente: 4-(4-{2-[3-(6-oxo-3-fenilamino-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-5-il}pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como cristais amarelos; ESI 605.

2.4 Uma suspensão de 341 mg (0,564 mmol) de 4-(4-{2-[3-(6-oxo-3-fenilamino-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-5-il}pirazol-1-il) piperidi-

na-1-carboxilato de terc-butila em uma mistura de 5 ml de HCl a 10% em dioxano e 1 ml de metanol é aquecido brevemente até a fervura. A mistura é permitida resfriar, o precipitado formado é filtrado com sucção e lavado com terc-butil metil éter: cloridrato de 6-fenilamino-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2-il]ona como cristais amarelados; ESI 505; ^1H -RMN (d_6 -DMSO): δ [ppm] 2,25 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 6,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,53 (m, 4H), 8,18 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,17 (m, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,33 (bs, 1H), 9,42 (m, 1H).

Exemplo 3

A preparação de 6-fenóxi-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-ietil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona ("A3") é realizada analogamente ao seguinte esquema



(15,0 mmols) de 3-cloro-6-fenoxipiridazina em 21 ml de ácido fórmico, e a mistura é aquecida a 95°C durante 85 horas. A mistura reacional é resfriada e trazida para um pH de 6 usando solução de hidróxido de sódio aquosa a 23%. O precipitado formado é filtrado com sucção, lavado com água e seco em vácuo, produzindo 6-fenóxi-2H-piridazin-3-ona como cristais incolores; ESI 189.

3.2 116 g (438 mmols) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)fenil]metanol são adicionados em porções com agitação em 159 ml (2,19 mols) de cloreto de tionila mantido a 30°C. A solução de reação formada é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional é evaporada. O resíduo é apreendido em tolueno e reevaporado. Este procedimento é repetido três vezes. O resíduo é recristalizado a partir de tolueno: 5-bromo-2-(3-clorometilfenil) pirimidina como cristais incolores; ponto de fusão 148°; ESI 283, 285, 286.

3.3 2,59 g (9,14 mmols) de 5-bromo-2-(3-clorometilfenil) pirimidina e 2,84 g (8,70 mmols) de carbonato de césio são adicionados a uma suspensão de 1,64 g (8,70 mmols) de 6-fenóxi-2H-piridazin-3-ona em 17,5 ml de DMF, e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Água é adicionada à mistura reacional. O precipitado formado é filtrado com sucção, lavado com água e seco em vácuo, produzindo 2-[3-(5-bromo pirimidin-2-il)benzil]-6-fenóxi-2H-piridazin-3-ona como cristais incolores; ESI 435, 437.

3.4 Uma solução de 10,0 g (50,5 mmols) de pirazol-4-boronato de pinacolila é dissolvida em 100 ml de acetonitrila, e 17,5 g (101 mmols) de cloridrato de N-(2-cloroetil)pirrolidina e 49,4 g (152 mmols) de carbono de césio são adicionados. A suspensão formada é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional é filtrada com sucção e lavada com acetonitrila. O filtrado é evaporado e dividido em acetato de etila e solução de cloreto de sódio saturado. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio e evaporada: 1-(2-pirrolidin-1-iletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como óleo laranja pálido, que gradualmente cristaliza-se;

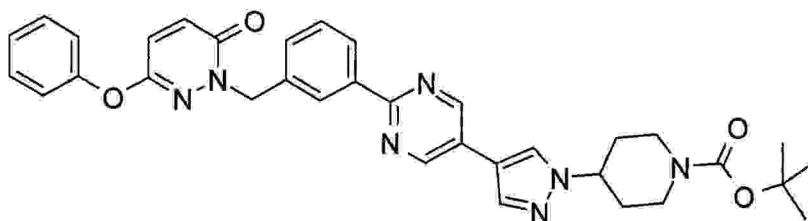
¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] 1,25 (s, 12H), 1,65 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,79

(t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

3.5 Uma suspensão de 218 mg (0,50 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)benzil]-6-fenóxi-2H-piridazin-3-ona, 251 mg (0,75 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-iletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (teor 87%) e 230 mg (1,00 mmol) de triidrato de fosfato de tripotássio em 2 ml de 1,2-dimetoxietano e 1 ml de DMF é aquecido a 85°C sob nitrogênio. 35,0 mg (0,05 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) e 9 µl (0,07 mmol) de trietilamina são em seguida adicionados e agitados a 85°C durante 42 horas. A mistura reacional é dividida em THF e solução de cloreto de sódio saturada. A fase orgânica é seca em sulfato de sódio, evaporada e cromatografada em uma coluna em sílica-gel com metanol / terc-butil éter como eluente, produzindo 6-fenóxi-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}benzil)-2H-piridazin-3-ona como material amorfo amarelado; ESI 520.

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ [ppm] 1,68 (m, 4H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,32 (m, 4H), 4,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,15 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,29 (bs, 1H), 8,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,16 (s, 2H).

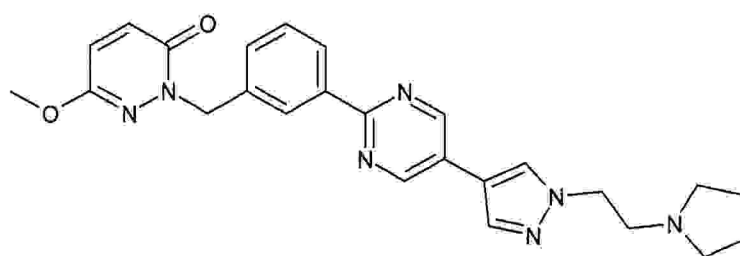
O composto seguinte é preparado analogamente:



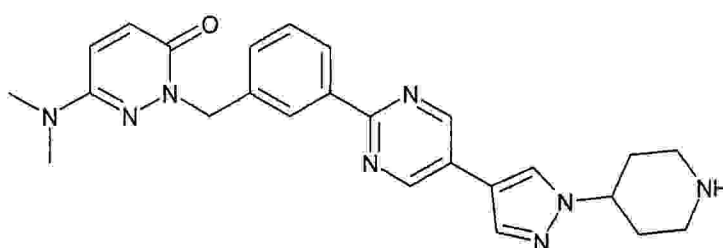
4-(4-{2-[3-(6-oxo-3-fenóxi-6H-piridazin-1-ilmetil)fenil]pirimidin-5-il}pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila.

Este é convertido em cloridrato de 6-fenóxi-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona ("A4") analogamente ao Exemplo 2 usando dioxano/HCl.

Os seguintes compostos são obtidos analogamente ao Exemplo

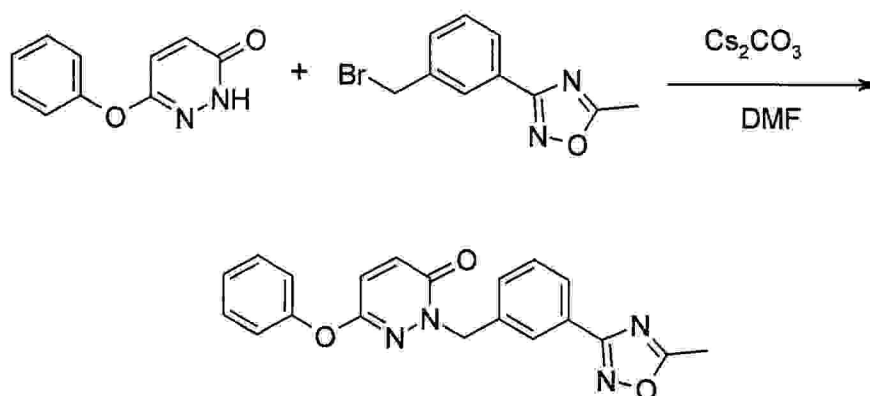


"A5"

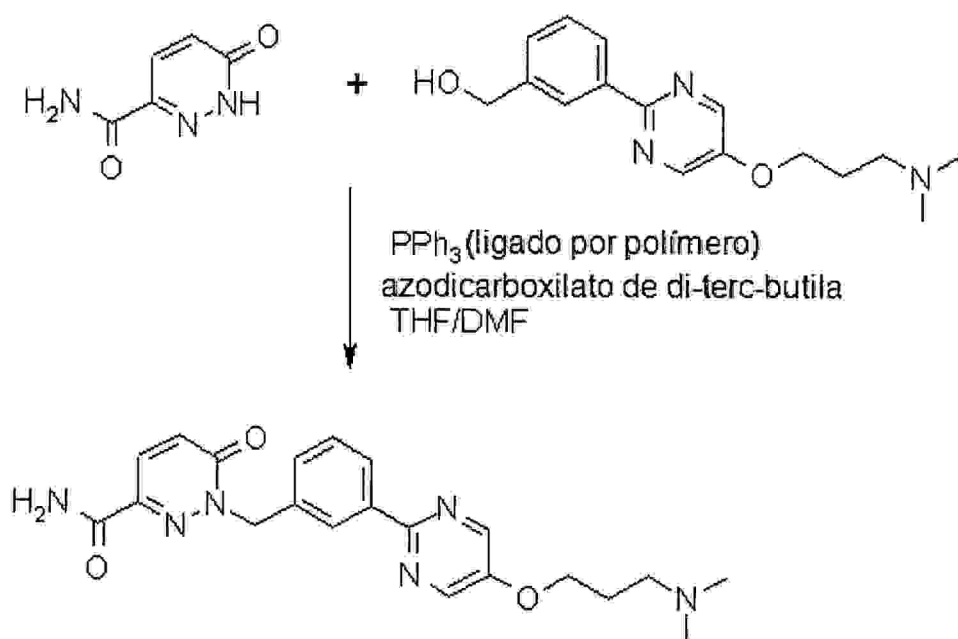


"A6".

O composto 2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil]-6-fenóxi-2H-piridazin-3-ona ("A7") é preparado de acordo com o seguinte esquema de tese:



- 5 Preparação de 1-{3-[5-(3-dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il] ben-
zil}-6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxamida ("A8")



261 mg de trifetilfosfina ligado por polímero e 184 mg (0,783 mmol) de azodicarboxilato de di-terc-butila são adicionados a uma solução de 72,6 mg (0,522 mmol) de 6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxamida (preparação de acordo com King, McMillan, J. Am. Chem. Soc. 74, pág., 3222, 1952) e 150 mg (0,522 mmol) de {3-[5-(3-dimetilaminopropóxi) pirimidin-2-il]fenil}metanol amida em 3 ml de THF e 1 ml de DMF. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, em seguida filtrada através de kieselguhr, e o filtrado é evaporado. O resíduo é purificado por HPLC preparativa: trifluoroacetato de 1-{3-[5-(3-dimetilaminopropóxi) pirimidin-2-il]benzil}-6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-3-carboxamida como óleo incolor; ESI 409;

¹H-RMN (d6-DMSO): δ [ppm] 2,15 (m, 2H), 2,83 (d, J = 4 Hz, 6H), 3,25 (m, 2H), 4,28 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,88 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,97 (bs, 1H), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,29 (bs, 1H), 8,65 (s, 2H), 9,39 (bs, 1H).

Dados farmacológicos

Inibição de Met quinase

Tabela 1

Composto No.	IC ₅₀ (enzima)	IC ₅₀ (célula)
"A1"	A	B
"A2"	A	B
"A3"	A	B
"A4"	B	B
"A8"	B	B

IC₅₀: 1 nM-0,1 µM = A

0,1 µM – 10 µM = B

> 10 µM = C

Os exemplos seguintes referem-se a medicamentos:

5 Exemplo A: Frascos de injeção

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

10 Cada frasco de injeção contém 5 mg de ingrediente ativo.

Exemplo B: Supositórios

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

15

Exemplo C: Solução

Uma solução é preparada de 1 g de um ingrediente ativo da fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 ml de água bidestilada. O pH é ajustado para 6,8, e a solução é preparada em 1 l e esterilizada por irradiação. Esta solução pode ser usada na forma de colírios.

20

Exemplo D: Unguento

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

25 Exemplo E: Comprimidos

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

Exemplo F: Drágeas

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

Exemplo G: Cápsulas

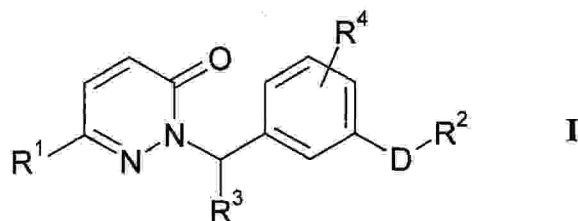
2 kg de ingrediente ativo da fórmula I são introduzidos em cápsulas de gelatina duras de uma maneira convencional de um tal modo que cada cápsula contém 20 mg do ingrediente ativo.

Exemplo H: Ampolas

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

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula I



em que

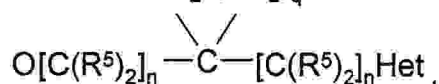
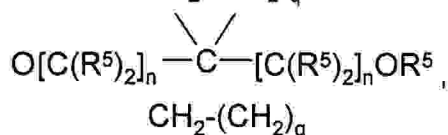
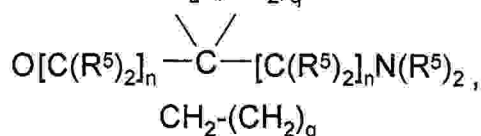
D denota um heterociclo insaturado ou aromático de cinco ou
5 seis membros, que tem 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não
substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por Hal e/ou A,

R¹ denota OH, OA, O[C(R⁵)₂]_nAr, O[C(R⁵)₂]_nHet, O[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂,
N(R⁵)₂, NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr, NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet, NR⁵[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, COOR⁵, CON
(R⁵)₂, CONR⁵[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, CONR⁵[C(R⁵)₂]_pOR⁵, CONR⁵[C(R⁵)₂]_nHet, CO-
10 Het ou COA,

R² denota H, A, Hal, OH, OA, N(R⁵)₂, N=CR⁵N(R⁵)₂, SR⁵, NO₂,
CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, SO₂N(R⁵)₂, S(O)_mA, [C(R⁵)₂]_nN
(R⁵)₂, [C(R⁵)₂]_nHet,

O[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, O[C(R⁵)₂]_nHet, S[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, S[C(R⁵)₂]_nHet,
15 NR⁵[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, -NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet, NHCON(R⁵)₂, NHCONH[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂,
NHCONH[C(R⁵)₂]_nHet, NHCO[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NHCO[C(R⁵)₂]_nHet, CON(R⁵)₂,
CONR⁵[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, CONR⁵[C(R⁵)₂]_nHet, COHet, COA,

O[C(R⁵)₂]_nNR⁵COZ, O[C(R⁵)₂]_nNR²COHet¹,
O[C(R⁵)₂]_nCyc[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂,
20 O[C(R⁵)₂]_nCyc[C(R⁵)₂]_nOR⁵, O[C(R⁵)₂]_nCyc[C(R⁵)₂]_nHet¹,
CH₂-(CH₂)_q



- $$\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{CR}^5(\text{NR}^5)_2\text{COOR}^5,$$

$$\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{NR}^5\text{CO}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{NR}^5\text{COA}, \text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{NR}^5\text{COOA}, \text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{CO-NR}^5\text{-A},$$

$$\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{CO-NR}^5\text{-}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1, \text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{CONH}_2, \text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{CONHA}, \text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{CONA}_2,$$
- 5 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{CO-NR}^5\text{-}[\text{C}(\text{R}^2)_2]_n\text{N}(\text{R}^5)_2$ or $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{COA}$,
 Z denota $\text{CR}^5(\text{NR}^5)_2\text{CR}^5(\text{OR}^5)\text{A}$,
 R^3 denota H ou A,
 R^4 denota H, A ou Hal,
 R^5 denota H ou A',
- 10 A denota alquila não ramificada ou ramificada, que tem 1-10 átomos de C,
em que 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br,
e/ou em que um ou dois grupos CH_2 podem ser substituídos por
- 15 grupos O, NH, S, SO, SO_2 e/ou $\text{CH}=\text{CH}$,
ou
alquila cíclica, que tem 3-7 átomos de C, nos quais 1-7 átomos de H podem ser substituídos por OH, F, Cl e/ou Br,
- A' denota alquila não ramificada ou ramificada, que tem 1-6 átomos de C, nos quais 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F,
- 20 Cyc denota cicloalquilenos, que tem 3-7 átomos de C,
Ar denota fenila, naftila ou bifenila, cada uma das quais são não substituídas ou mono-, di- ou trissubstituídas por Hal, A, OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, SR^5 , NO_2 , CN, COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, NR^5COA , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, CO-Het^1 ,
- 25 $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{N}(\text{R}^5)_2$, $[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$, NHCOOA , $\text{NHCON}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_p\text{N}(\text{R}^5)_2$ e/ou $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^1$,
- Het denota um heterociclo mono-, bi- ou tricíclico, saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser
- 30 não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por Hal, A, OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, SR^5 , NO_2 , CN, COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, NR^5COA , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,

CO-Het¹, [C(R⁵)₂]_n N(R⁵)₂, [C(R⁵)₂]_nHet¹, O[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, O[C(R⁵)₂]_nHet¹,
 NHCOOA, NHCON(R⁵)₂, NHCOO[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NHCOO[C(R⁵)₂]_nHet¹,
 NHCONH[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NHCONH[C(R⁵)₂]_nHet¹, OCONH[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂,
 OCONH[C(R⁵)₂]_nHet¹, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA e/ou =O (oxigênio de carbonila),

Het¹ denota um heterociclo monocíclico saturado, que tem 1 a 2 átomos de N e/ou O, que podem ser mono- ou dissubstituídos por A, OA, OH, Hal e/ou =O (oxigênio de carbonila),

Hal denota F, Cl, Br ou I,

m denota 0, 1 ou 2,

n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,

p denota 2, 3, 4, 5 ou 6,

q denota 1, 2, 3, 4 ou 5,

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

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, em que

R¹ denota OH, OA, O[C(R⁵)₂]_nAr, N(R⁵)₂, CON(R⁵)₂ ou NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr,

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

3. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

R² denota [C(R⁵)₂]_nHet ou O[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂,

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

4. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1a 3, em que

R³ denota H ou metila,

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

5. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que

Ar denota fenila,

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

6. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 em que

5 A denota alquila não ramificada ou ramificada, que tem 1-6 átomos de C,

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

e/ou em que um ou dois grupos CH₂ podem ser substituídos por O,

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

7. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 em que

R⁴ denota H,

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

8. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 em que

20 Het denota um heterociclo monocíclico aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono- ou dissustituídos por [C(R⁵)₂]_nHet¹,

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

25 9. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1a 8 em que

Het denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, onde os radicais também podem ser mono- ou dissustituídos por [C(R⁵)₂]_nHet¹,

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

10. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 em que

Het¹ denota piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais também podem ser mono- ou dissustituídos por =O e/ou A,

e sais farmacologicamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

11. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 em que

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

onde os radicais também podem ser mono-, di- ou trissustituídos por Hal e/ou A,

e sais farmacologicamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

12. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 em que

R¹ denota OH, OA, O[C(R⁵)₂]_nAr, N(R⁵)₂, CON(R⁵)₂ ou NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr,

R² denota [C(R⁵)₂]_nHet ou O[C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂,

R³ denota H ou metila,

R⁴ denota H,

R⁵ denota H ou A',

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

em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, e/ou em que um ou dois grupos CH₂ podem ser substituídos por O,

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

Ar denota fenila,

Het denota um heterociclo monocíclico aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono- ou dis-

substituídos por $[C(R^5)_2]_n\text{Het}^1$,

Het¹ denota piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais também podem ser mono- ou dissustituídos por =O e/ou A,

5 D denota tiazoldi-ila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazinadi-ila, piridinadi-ila ou pirimidinadi-ila,

onde os radicais também podem ser mono-, di- ou trissustituídos por Hal e/ou A,

10 Hal denota F, Cl, Br ou I,

n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,

p denota 2, 3, 4, 5 ou 6,

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

15 13. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 em que

R¹ denota OH, OA, $O[C(R^5)_2]_n\text{Ar}$, $N(R^5)_2$, $\text{CON}(R^5)_2$ ou NR^5
 $[C(R^5)_2]_n\text{Ar}$,

R² denota $[C(R^5)_2]_n\text{Het}$ ou $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,

20 R³ denota H ou metila,

R⁴ denota H,

R⁵ denota H ou A',

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

25 em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F,

e/ou em que um ou dois grupos CH₂ podem ser substituídos por O,

A' denota alquila não ramificada ou ramificada, que tem 1-6 átomos de C,

30 Ar denota fenila,

Het denota pirazolila, piridinila, pirimidinila, furila, tienila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila ou isoxazolila, onde os radicais também

podem ser mono- ou dissustituídos por $[C(R^5)_2]_n\text{Het}^1$,

Het¹ denota piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, oxazolidinila ou imidazolidinila, onde os radicais também podem ser monosustituídos por A,

5 D denota tiazoldi-ila, tiofenodi-ila, furandi-ila, pirroldi-ila, oxazoldi-ila, isoxazoldi-ila, oxadiazoldi-ila, pirazoldi-ila, imidazoldi-ila, tiadiazoldi-ila, piridazinadi-ila, pirazínadi-ila, piridinadi-ila ou pirimidinadi-ila,

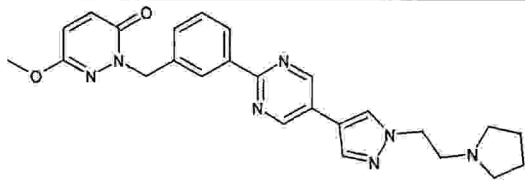
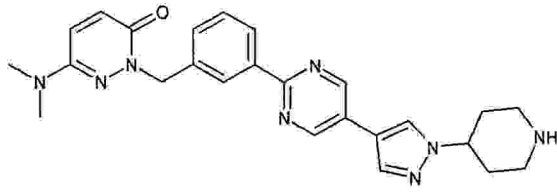
Hal denota F, Cl, Br ou I,

n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,

10 p denota 2, 3 ou 4,

e sais farmacologicamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

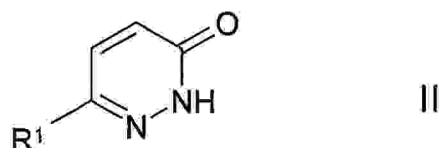
14. Compostos de acordo com a reivindicação 1, selecionou do grupo

No.	Estrutura e/ou Nome
"A1"	2-{3-[5-(3-Dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzil}-6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona
"A2"	6-Fenilamino-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona
"A3"	6-Fenóxi-2-{3-[5-[1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona
"A4"	6-Fenóxi-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) pirimidin-2-il]benzil}-2H-piridazin-3-ona
"A5"	
"A6"	
"A7"	2-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil]-6-fenóxi-2H-piridazin-3-ona
"A8"	1-{3-[5-(3-Dimetilaminopropóxi)pirimidin-2-il]benzil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida

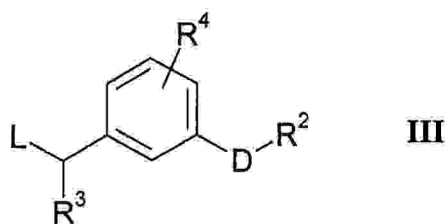
e sais farmacêuticamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

15 15. Processo para a preparação de compostos da fórmula I de como definidos nas reivindicações 1a 14 e sais farmacêuticamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, caracterizados pelo fato de que

a) um composto da fórmula II



10 em que R¹ tem o significado indicado na reivindicação 1, é reagido com um composto da fórmula III



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

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

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

uma base ou ácido da fórmula I é convertido em um de seus sais.

20 16. Medicamentos que compreendem pelo menos um composto da fórmula I como definido nas reivindicações 1 a 14 e/ou sais farmacêuticamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

17. Uso de compostos como definidos nas reivindicações 1a 14

e sais farmaceuticamente utilizáveis, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças em que a inibição, regulação e/ou modulação de transdução de sinal de quinase desempenha um papel.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças que são influenciadas por inibição de Met quinase pelos compostos como definidos nas reivindicações 1a 12.

19. Uso de acordo com a reivindicação 17 ou 18, onde a doença a ser tratada é um tumor sólido.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, onde o tumor sólido origina-se do grupo de tumores do epitélio escamoso, da bexiga, do estômago, dos rins, da cabeça e pescoço, do esôfago, da cerviz, da tireoide, do intestino, do fígado, do cérebro, da próstata, do trato urogenital, do sistema linfático, do estômago, da laringe e/ou do pulmão.

21. Uso de acordo com a reivindicação 19, onde o tumor sólido origina-se do grupo leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de pequenas células, câncer pancreático, glioblastomas e carcinoma de mama.

22. Uso de acordo com a reivindicação 20, onde o tumor sólido origina-se do grupo adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de pequenas células, câncer pancreático, glioblastomas, carcinoma de cólon e carcinoma de mama.

23. Uso de acordo com a reivindicação 17 ou 18, onde a doença a ser tratada é um tumor sanguíneo e do sistema imune.

24. Uso de acordo com a reivindicação 23, onde o tumor origina-se do grupo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfática aguda e/ou leucemia linfática crônica.

25. Medicamentos que compreendem pelo menos um composto da fórmula I como definido nas reivindicações 1 a 14 e/ou sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos

mesmos em todas as relações, e pelo menos um outro ingrediente ativo de medicamento.

26. Conjunto (*kit*) que consiste em pacotes separados de

5 (a) uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I como definido nas reivindicações 1 a 14 e/ou sais farmaceuticamente utilizáveis e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e

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

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE PIRIDAZINONA"**.

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I), em que D, R¹, R², R³, R⁴ são definidos como na reivindicação 1. Os compostos de acordo com a invenção são inibidores de tirosina quinase, especialmente inibidores de Met quinase, e podem ser usados, entre outros, para o tratamento de tumores.