



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

(21) **PI0711628-4 A2**

(22) Data de Depósito: 06/04/2007  
(43) Data da Publicação: 06/12/2011  
(RPI 2135)



\* B R P I 0 7 1 1 6 2 8 A 2 \*

(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/5355  
A61K 31/53  
A61K 31/497  
A61K 31/513  
C07D 413/12  
C07D 413/14  
C07D 253/065  
C07D 487/04  
C07D 471/04  
A61P 35/00

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 15/05/2006 US 60/747,258

(73) **Titular(es):** Irm LLC

(72) **Inventor(es):** Guobao Zhang, Nathanael Schiander Gray, Pingda Ren, Shuli You, Taebo Sim, Xing Wang, Yongping Xie, Yun He

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007008699 de 06/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/136465de 29/11/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO COMPOSTO. Descritos são os compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, e métodos de empregar tais compostos para tratar ou prevenir doença ou distúrbios associados com a atividade de cinase desregulada ou anormal, particularmente doenças ou distúrbios que envolvem atividade anormal de cinases tais como Abi, ALK, AMPK, Aurora, Axi, Bcr-Abl, BIK, Bmx, BRK, BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDKI, CHK2, CKI, CK2, CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphBI, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Fíti, Fit3, FMS, Fyn, GSK3I3, IGF-1R, IKKcx, 1KK13, IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1ctI, JNK2a, KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEKI, MET, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, NLK, p7OS6K, PAK2, PDGFR, PDGFRcx, PDK1, Pim-2, PIK3, PKA, PKBa, PKCcx, PKCteta, PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, ROCK-II, Ron, Ros, RskI, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, WNK3, e ZAP-70.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO COMPOSTO".

REFERÊNCIA CRUZADA

5 Este pedido reivindica o benefício do Pedido provisional dos Estados Unidos número de série 60/747.258 depositado em 15 de maio de 2006, o qual é incorporado por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 Compostos, métodos de preparar tais compostos, composições farmacêuticas e medicamentos compreendendo tais compostos, e métodos de empregar tais compostos para tratar ou prevenir doenças ou condições associadas com atividade anormal de cinases são descritos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 As proteínas cinases representam uma grande família de proteínas, que desempenham um papel central na regulação de uma ampla variedade de processos celulares e mantendo o controle sobre a função celular. Uma lista, não-limitante, parcial destas cinases inclui: tirosina cinases receptoras tais como cinase receptora do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF-R), cinase receptora para fator de célula tronco, c-kit, receptor  
20 do fator de crescimento de nervo, trkB, e o receptor do fator de crescimento de fibroblasto, FGFR3; tirosina cinases não-receptoras tais como Abl e a cinase de fusão BCR-Abl, Fes, Lck e Syk; e serina/treonina cinases tais como b-RAF, MAP cinases (por exemplo, MKK6) e SAPK2 $\beta$ . Atividade de cinase anormal foi observada em muitos estados de doença incluindo distúrbios  
25 proliferativos malignos ou benignos bem como doenças resultantes da ativação inapropriada dos sistemas nervoso e imune.

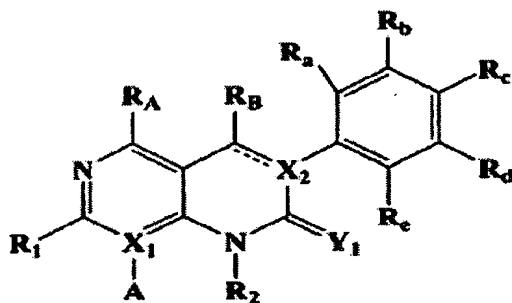
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

30 Descritos são compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de empregar tais compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados com atividade de cinase desregulada ou anormal, particularmente doenças que envolvem atividades normais de cinases tais como Abl, ALK, AMPK, Aurora, Axl, Bcr-Abl, BIK,

Bmx, BRK, BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDK1, CHK2, CK1, CK2, CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphB1, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, Flt3, FMS, Fyn, GSK3 $\beta$ , IGF-1R, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1 $\alpha$ 1, JNK2 $\alpha$ , KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, MET, MKK4, MKK6,  
 5 MST2, NEK2, NLK, p70S6K, PAK2, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDK1, Pim-2, Plk3, PKA, PKB $\alpha$ , PKC $\alpha$ , PKCteta, PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, ROCK-II, Ron, Ros, Rsk1, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, WNK3, e ZAP-70.

Descritos são compostos moleculares pequenos que previnem  
 10 doenças ou distúrbios associados com atividade de cinases desreguladas ou anormais, particularmente doenças ou distúrbios que envolvem a ativação anormal da cinase de FGFR.

Em um aspecto estão os compostos tendo a estrutura da Fórmula (I):



Fórmula I

15

em que:

cada um de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>A</sub>, e R<sub>B</sub> é independentemente -H, -OH, amino, halogênio, -R', -OR', -C(O)R', -C(O)OR', -S(O)<sub>0-2</sub>R', -NR'R'', -NR'''NR'R'', -NHCOR', amina alifática, amina aromática, -R'''OR',

20

-R'''C(O)OR', ou -R'''C(O)NR'R'',

onde R' é selecionado de -H, C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila opcionalmente substituída, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>5-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila; R'' é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar

25

C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila; R''' é uma ligação, C<sub>1-6</sub> alquilenos, ou arileno;

em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila, e heterocicloalquila de R', R'', ou a combinação de R' e R'', é opcionalmente substituída por de um a três radicais independentemente selecionados de halo, hidróxi, nitro, ciano, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com hidróxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>1-6</sub> alquila halo-substituída, e C<sub>1-6</sub> alcóxi halo-substituído;

5 cada um de X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> é independentemente C ou N;

A é opcional, e quando presente é -H, -OH, amino, -NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, halogênio, ou C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, onde R<sub>x</sub> é selecionado de -H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>2-8</sub> alquenila, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, and C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila; R<sub>y</sub> é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R<sub>x</sub> e R<sub>y</sub> juntos com o átomo de nitrogênio para formar C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila;

10 Y<sub>1</sub> é S, O, ou NR<sub>z</sub>, onde R<sub>z</sub> é selecionado do grupo consistindo em -H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>2-8</sub> alquenila, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e acila;

15 cada um de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, e R<sub>e</sub> é independentemente -H, -OH, amino, halogênio, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>1-8</sub> alcóxi, -OCO-C<sub>1-8</sub> alquila, -COR<sub>f</sub>, -COOR<sub>f</sub>, -CONR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, -N(R<sub>f</sub>)COR<sub>g</sub>, ou -C<sub>1-6</sub> alquil-NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, onde cada um de R<sub>f</sub> e R<sub>g</sub> é independentemente -H, C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>1-8</sub> alcóxi opcionalmente substituído, C<sub>2-8</sub> alquenila opcionalmente substituída, C<sub>3-10</sub> cicloalquila opcionalmente substituída, ou C<sub>3-10</sub> cicloalcóxi opcionalmente substituído;

20 contanto que pelo menos um de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, e R<sub>e</sub> seja C<sub>1-8</sub> alcóxi e pelo menos um de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, e R<sub>e</sub> é -CONR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>; e um sal farmaceuticamente aceitável, N-óxido farmaceuticamente aceitável, metabólito farmaceuticamente ativo, pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável deste.

Em uma outra modalidade alternativa, Y<sub>1</sub> é O ou S. Em uma outra modalidade alternativa, X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = N. Em uma outra modalidade alternativa, X<sub>1</sub> é N e X<sub>2</sub> é C. Em uma outra modalidade alternativa, X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = C. Quando X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = C, em uma outra modalidade alternativa, A é -H, -OH, amino, ou C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída.

30

Em uma outra modalidade alternativa,  $R_1$  é -H, -OH, amino, -R', -OR', -NR'R'', -NR'''NR'R'', ou -NHCOR', onde R' é selecionado de -H,  $C_{1-8}$  alquila opcionalmente substituída,  $C_{2-8}$  alquenila opcionalmente substituída,  $C_{5-12}$  aril- $C_{0-6}$  alquila,  $C_{5-12}$  heteroaril- $C_{0-6}$  alquila,  $C_{3-12}$  cicloalquil- $C_{0-6}$  alquila, e  $C_{3-12}$  heterocicloalquil- $C_{0-6}$  alquila; R'' é -H ou  $C_{1-8}$  alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar  $C_{3-10}$  heterocicloalquila ou  $C_{5-10}$  heteroarila; R''' é uma ligação,  $C_{1-6}$  alquilenos, ou arileno.

Em uma outra modalidade alternativa,  $R_1$  é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado do grupo consistindo em -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_{3-10}$  heterocicloalquil- $C_{0-4}$  alquila. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_1$  é selecionado do grupo consistindo em

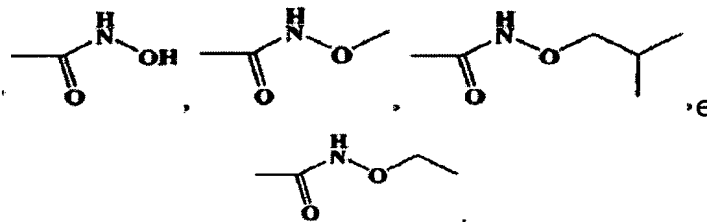
Em uma outra modalidade alternativa,  $R_2$  é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado do grupo consistindo em -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_{3-10}$  heterocicloalquil- $C_{0-4}$  alquila. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_2$  é -R' ou -OR', onde R' é selecionado do grupo consistindo em -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_{3-10}$  heterocicloalquil- $C_{0-4}$  alquila. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_2$  é -H, -OH,  $C_{1-6}$  alquila, ou  $C_{1-6}$  alcóxi. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_2$  é -H ou  $C_{1-6}$  alquila.

Em uma outra modalidade alternativa,  $R_A$  é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado do grupo consistindo em -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_{3-10}$  heterocicloalquil- $C_{0-4}$  alquila. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_A$  é -H, -OH,  $C_{1-6}$  alquila, ou  $C_{1-6}$  alcóxi. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_A$  é -H.

Em uma outra modalidade alternativa,  $R_B$  é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado do grupo consistindo em -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$

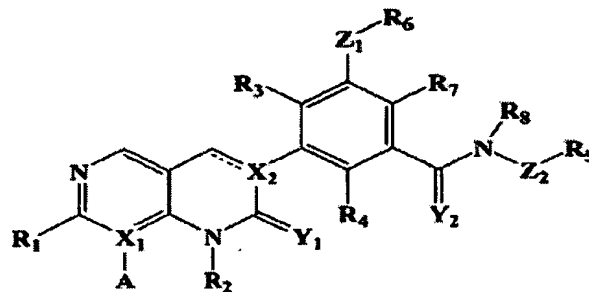
10 heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila. Em uma outra modalidade alternativa, RB é -H, -OH, C<sub>1-6</sub> alquila, ou C<sub>1-6</sub> alcóxi. Em uma outra modalidade alternativa, RB é -H.

5 Em uma outra modalidade alternativa, um de Ra, Rb, Rc, Rd, e Re é C<sub>1-8</sub> alcóxi e um de Ra, Rb, Rc, Rd, e Re é -CONRfRg, onde cada um de Rf e Rg é independentemente -H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>1-8</sub> alcóxi, C<sub>2-8</sub> alquenila, C<sub>3-10</sub> cicloalquila, ou C<sub>3-10</sub> cicloalcóxi. Em uma outra modalidade alternativa, um de Ra, Rb, Rc, Rd, e Re é selecionado do grupo consistindo em



10 Em uma outra modalidade alternativa, cada um de Ra e Re é independentemente -H ou halogênio.

Em outro aspecto estão os compostos tendo a estrutura da Fórmula (II):



Fórmula (II)

em que:

15 cada um de R<sub>1</sub>, e R<sub>2</sub> é independentemente -H, -OH, amino, halogênio, -R', -OR', -C(O)R', -C(O)OR', -S(O)<sub>0-2</sub>R', -NR'R'', -NR'''NR'R'', -NHCOR', amina alifática, amina aromática, -R'''OR', -R'''C(O)OR', ou R'''C(O)NR'R'', onde R' é selecionado de -H, C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila opcionalmente substituída, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>5-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquil; R'' é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar  
20 C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila; R''' é uma ligação, C<sub>1-6</sub> alquilenos,

ou arileno;

em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila, e heterocicloalquila de R', R'', ou a combinação de R' e R'', é opcionalmente substituída por de um a três radicais independentemente selecionados de halo, hidróxi, nitro, ciano, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com hidróxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>1-6</sub> alquila halo-substituída, e C<sub>1-6</sub> alcóxi halo-substituído;

cada um de X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> é independentemente C ou N;

A é opcional, e quando presente é -H, -OH, amino, -NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, halogênio, ou C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída; onde R<sub>x</sub> é selecionado de H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>2-8</sub> alquenila, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila; R<sub>y</sub> é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R<sub>x</sub> e R<sub>y</sub> juntos com o átomo de nitrogênio para formar C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila;

cada um de Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> é independentemente S, O, ou NR<sub>z</sub>, onde R<sub>z</sub> é selecionado do grupo consistindo em -H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>2-8</sub> alquenila, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e acila;

cada um de Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub> é independentemente S ou O;

cada um de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, e R<sub>7</sub> é independentemente -H, -OH, amino, halogênio, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>1-8</sub> alcóxi, -OCO-C<sub>1-8</sub> alquila, -COR<sub>f</sub>, -COOR<sub>f</sub>, -CONR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, -N(R<sub>f</sub>)COR<sub>g</sub>, ou -C<sub>1-6</sub> alquil-NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>,

onde cada um de R<sub>f</sub> e R<sub>g</sub> é independentemente -H, C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila opcionalmente substituída, ou C<sub>3-10</sub> cicloalquila opcionalmente substituída;

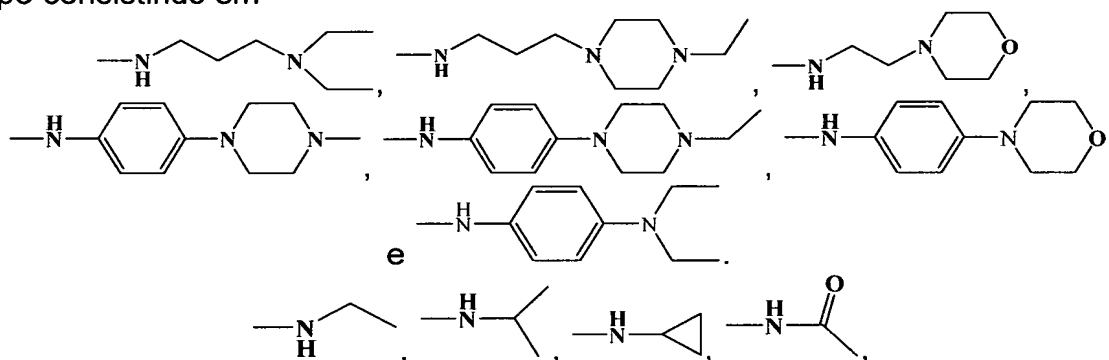
cada um de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, e R<sub>8</sub> é independentemente -H, -OH, ou C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída; e um sal farmaceuticamente aceitável, N-óxido farmaceuticamente aceitável, metabólito farmaceuticamente ativo, pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável deste.

Em uma outra modalidade alternativa, Z<sub>1</sub> é O. Em uma outra modalidade alternativa, Z<sub>2</sub> é O. Em uma outra modalidade alternativa, Y<sub>1</sub> é O ou S. Em uma outra modalidade alternativa, Y<sub>2</sub> é O ou S. Em uma outra modalidade alternativa, X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = N. Em uma outra modalidade alternativa, X<sub>1</sub> é

N e  $X_2$  é C. Em uma outra modalidade alternativa,  $X_1 = X_2 = C$ . Quando  $X_1 = X_2 = C$ , em uma outra modalidade alternativa, A é -H, -OH, amino, ou  $C_{1-8}$  alquila opcionalmente substituída.

Em uma outra modalidade alternativa,  $R_1$  é -H, -OH, amino, -R', -OR', -NR'R'', -NR'''NR'R'', ou -NHCOR', onde R' é selecionado de -H,  $C_{1-8}$  alquila opcionalmente substituída,  $C_{2-8}$  alquenila opcionalmente substituída,  $C_{5-12}$  aril- $C_{0-6}$  alquila,  $C_{5-12}$  heteroaril- $C_{0-6}$  alquila,  $C_{3-12}$  cicloalquil- $C_{0-6}$  alquila, e  $C_{3-12}$  heterocicloalquil- $C_{0-6}$  alquila; R'' é -H ou  $C_{1-8}$  alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar  $C_{3-10}$  heterocicloalquila ou  $C_{5-10}$  heteroarila; R''' é -H ou  $C_{1-8}$  alquila, ou R' e R''' juntos com o átomo de nitrogênio para formar  $C_{3-10}$  heterocicloalquila ou  $C_{5-10}$  heteroarila; R''' é uma ligação,  $C_{1-6}$  alquilenos, ou arileno.

Em uma outra modalidade alternativa,  $R_1$  é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado do grupo consistindo em -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_{3-10}$  heterocicloalquil- $C_{0-4}$  alquila. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_1$  é selecionado do grupo consistindo em

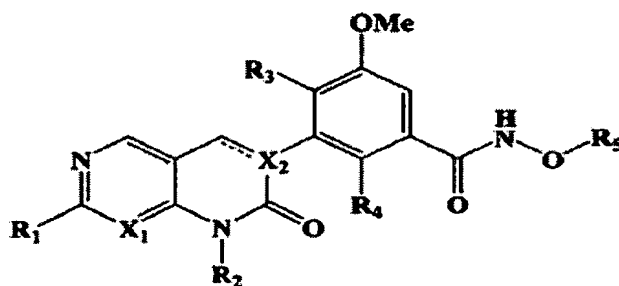


Em uma outra modalidade alternativa,  $R_2$  é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado do grupo consistindo em -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_{3-10}$  heterocicloalquil- $C_{0-4}$  alquila. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_2$  é -R' ou -OR', onde R' é selecionado do grupo consistindo em -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_3$ -

10 heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila. Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>2</sub> é -H, -OH, C<sub>1-6</sub> alquila, ou C<sub>1-6</sub> alcóxi. Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>2</sub> é -H ou C<sub>1-6</sub> alquila.

Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>3</sub> é -H, -OH, halogênio,  
 5 C<sub>1-8</sub> alquila, ou C<sub>1-8</sub> alcóxi. Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>3</sub> é -H. Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>4</sub> é -H, -OH, halogênio, C<sub>1-8</sub> alquila, ou C<sub>1-8</sub> alcóxi. Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>4</sub> é -H. Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>5</sub> é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila. Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>6</sub> é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila. Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>7</sub>  
 10 é -H, -OH, halogênio, C<sub>1-8</sub> alquila ou C<sub>1-8</sub> alcóxi. Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>7</sub> é -H. Em uma outra modalidade alternativa, R<sub>8</sub> é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila. Em uma outra modalidade alternativa, cada um de R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> é independentemente -H ou halogênio.

Em outro aspecto, estão os compostos tendo a estrutura da Fórmula (III):  
 15



Fórmula (III)

em que:

R<sub>1</sub> é -H, -R', -OR', -NR'R'', -NR'''NR'R'', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado de -H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>7-10</sub> aril-  
 20 C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>5-10</sub> heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquil; R'' é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila; R''' é uma ligação, C<sub>1-6</sub> alquileno, ou arileno;  
 em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila, e heterocicloalquila de R', R''',  
 25 ou a combinação de R' e R'', é opcionalmente substituída por de um a três radicais independentemente selecionados de halo, hidróxi, nitro, ciano, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com hidróxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>2-6</sub> alquenila, ha-

lo-substituído- $C_{1-6}$  alquila, e halo-substituído- $C_{1-6}$  alcóxi;

$R_2$  é -H, -OH, halogênio,  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída, ou  $C_{1-6}$  alcóxi opcionalmente substituída;

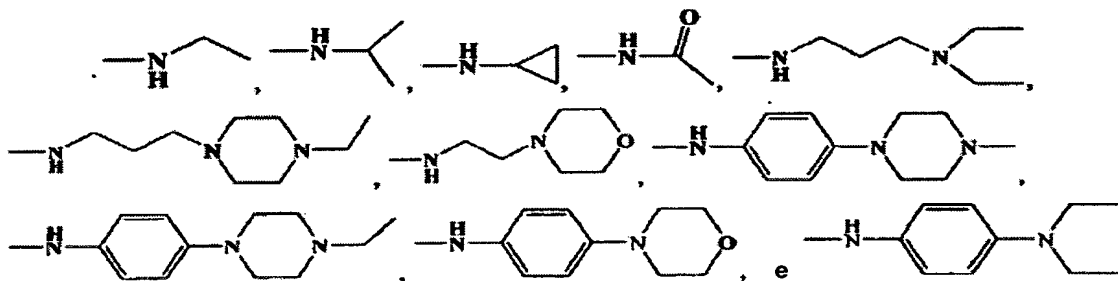
cada um de  $X_1$  e  $X_2$  é independentemente C ou N;

- 5 cada um de  $R_3$  e  $R_4$  é independentemente -H, -CH<sub>3</sub>, halogênio, ou alcóxila;  
 $R_5$  é -H ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída; e um sal farmaceuticamente aceitável, N-óxido farmaceuticamente aceitável, metabólito farmaceuticamente ativo, pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável deste.

- 10 Em uma outra modalidade alternativa, em que  $X_1 = X_2 = N$ . Em uma outra modalidade alternativa,  $X_1$  é N e  $X_2$  é C. Em uma outra modalidade alternativa,  $X_1$  é CH e  $X_2 = C$ .

- Em uma outra modalidade alternativa,  $R_1$  é -H, -R', -OR', -NR'R'', -NR'''NR'R'', ou -NHCOR', onde R' é selecionado de -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_{3-10}$  heterocicloalquil- $C_{0-4}$  alquil; R'' é -H ou  $C_{1-8}$  alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar  $C_{3-10}$  heterocicloalquila ou  $C_{5-10}$  heteroarila; R''' é uma ligação,  $C_{1-6}$  alquileno, ou arileno.
- 15

- Em uma outra modalidade alternativa,  $R_1$  é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado de -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_{3-10}$  heterocicloalquil- $C_{0-4}$  alquila. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_1$  é selecionado do grupo consistindo em
- 20

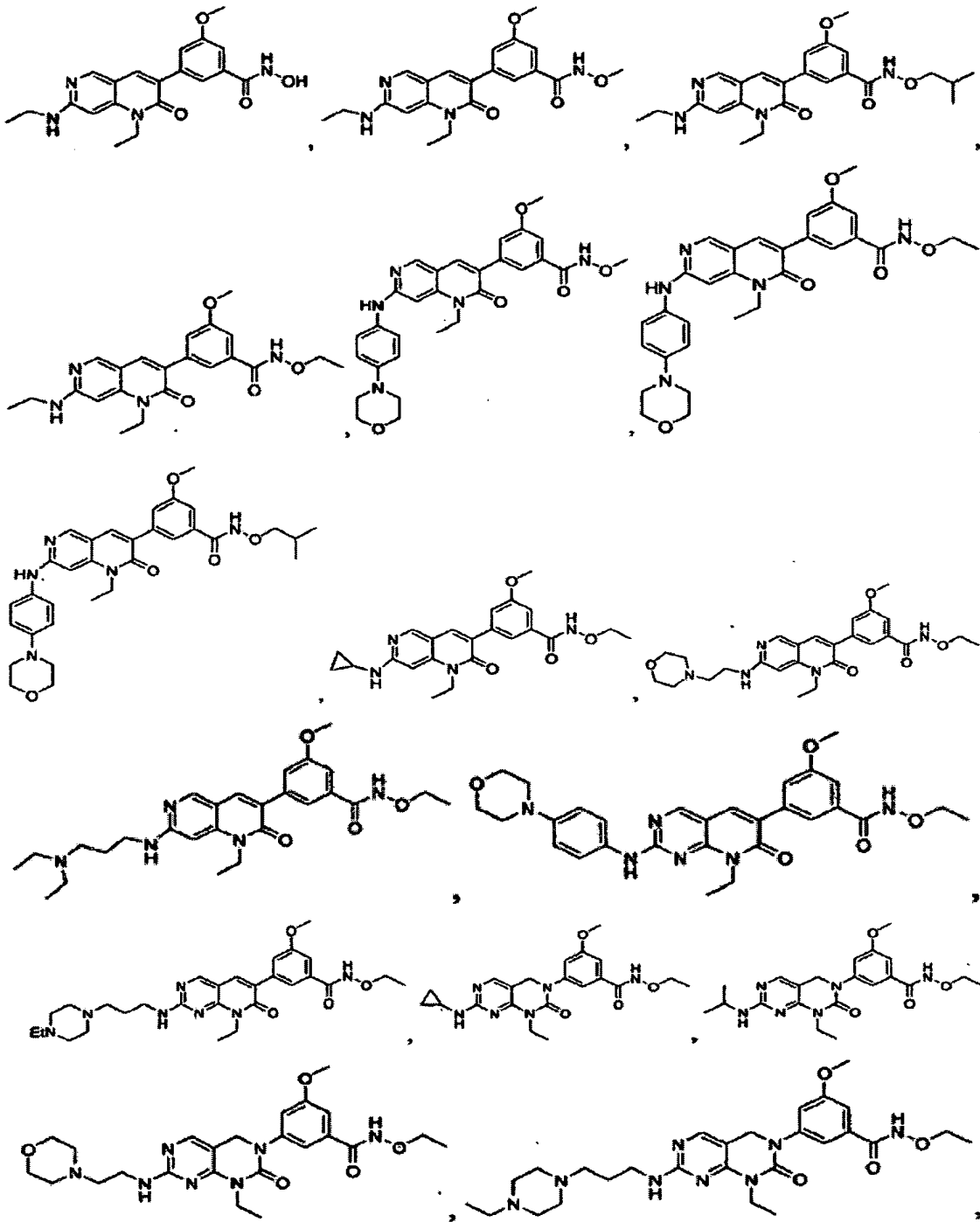


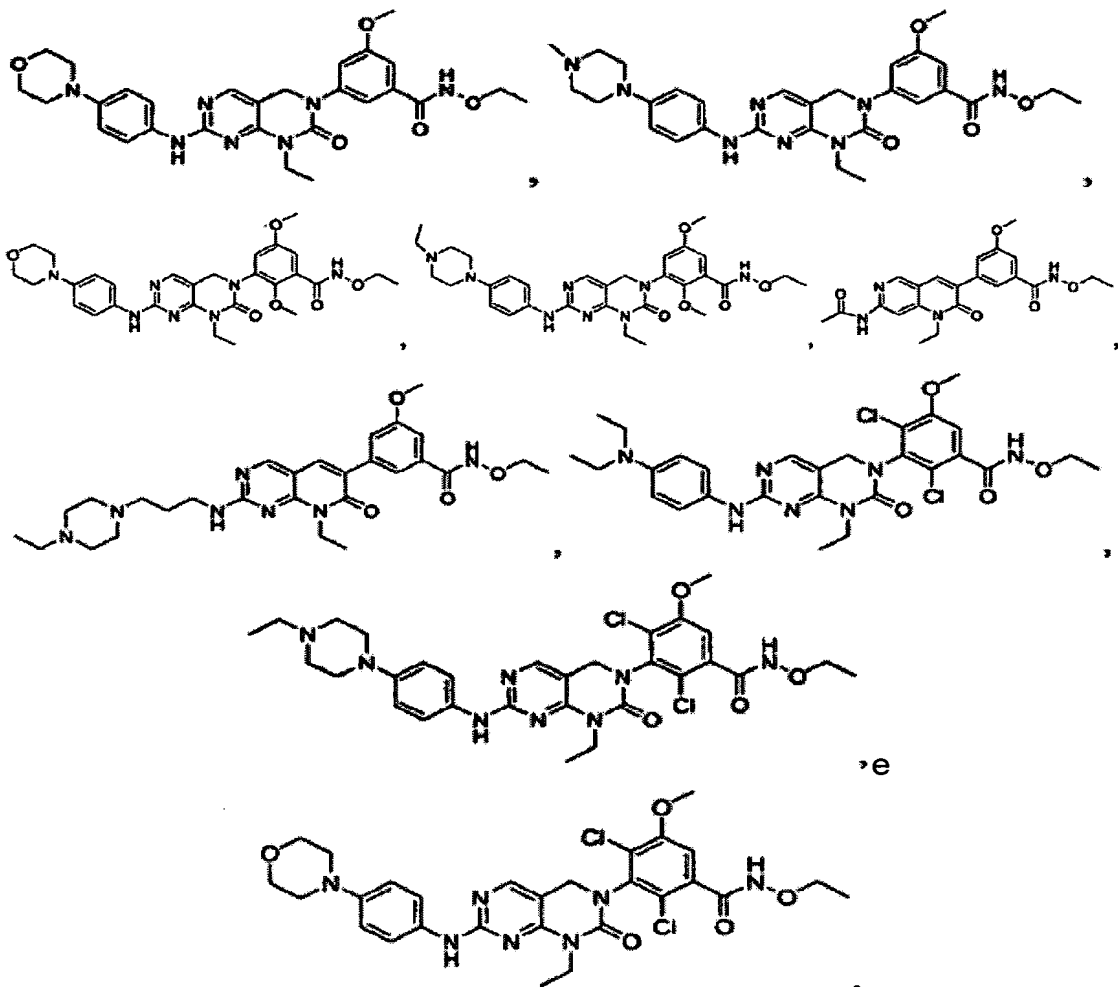
Em uma outra modalidade alternativa,  $R_2$  é -H ou  $C_{1-6}$  alquila.

- 25 Em uma outra modalidade alternativa,  $R_3$  é -H ou -CH<sub>3</sub>. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_4$  é -H ou -CH<sub>3</sub>. Em uma outra modalidade alternativa,  $R_5$  é -H ou  $C_{1-6}$  alquila. Em uma outra modalidade alternativa, cada um de  $R_3$  e

R<sub>4</sub> é independentemente -H ou halogênio.

Em uma outra modalidade alternativa, o composto é selecionado do grupo consistindo em:





Em outro aspecto, estão as composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto da Fórmula (I), (II), ou (III), seu respectivo N-óxido ou outros derivados farmacêuticamente aceitáveis, ou isômeros individuais e misturas de isômeros destes, em mistura com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em outro aspecto, estão os métodos para tratar uma doença em um na qual a inibição da atividade de cinase pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia e/ou sintomologia da doença, método qual compreende administrar ao animal uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto da Fórmula (I), (II), ou (III), seu respectivo N-óxido ou outros derivados farmacêuticamente aceitáveis ou isômeros individuais e misturas de isômeros destes.

Em uma outra modalidade alternativa, a cinase é selecionada do grupo consistindo em Abl, ALK, AMPK, Aurora, Axl, Bcr-Abl, BIK, Bmx, BRK, BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDK1, CHK2, CK1, CK2, CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphB1, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, Flt3, FMS, Fyn, GSK3 $\beta$ ,  
5 IGF-1R, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1 $\alpha$ 1, JNK2 $\alpha$ , KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, MET, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, NLK, p7<sub>0</sub>S6K, PAK2, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDK1, Pim-2, Plk3, PKA, PKB $\alpha$ , PKC $\alpha$ , PKCteta, PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, ROCK-II, Ron, Ros, Rsk1, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, WNK3, e  
10 ZAP-70. Em uma outra modalidade alternativa, a cinase é selecionada do grupo consistindo em Abl, BCR-Abl, Bmx, c-Raf, Csk, Fes, FGFR, Flt3, Ikk, IR, JNK, Lck, Mkk, PKC, PKD, Rsk, SAPK, Syk, Trk, BTK, Src, EGFR, IGF, Mek, Ros e Tie2.

Em outro aspecto, está o emprego de um composto da Fórmula  
15 (I), (II), ou (III), na fabricação de um medicamento para tratar uma doença em um animal no qual a atividade de cinase contribui para a patologia e/ou sintomologia da doença.

Em uma outra modalidade alternativa, a cinase é selecionada do grupo consistindo em Abl, ALK, AMPK, Aurora, Axl, Bcr-Abl, BIK, Bmx, BRK,  
20 BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDK1, CHK2, CK1, CK2, CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphB1, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, Flt3, FMS, Fyn, GSK3 $\beta$ , IGF-1R, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1 $\alpha$ 1, JNK2 $\alpha$ , KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, MET, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, NLK, p70S6K, PAK2, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDK1, Pim-2, Plk3, PKA, PKB $\alpha$ , PKC $\alpha$ , PKCteta, PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, ROCK-II, Ron, Ros, Rsk1,  
25 SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, WNK3, e ZAP-70. Em uma outra modalidade alternativa, a cinase é selecionada do grupo consistindo em Abl, BCR-Abl, Bmx, c-Raf, Csk, Fes, FGFR, Flt3, Ikk, IR, JNK, Lck, Mkk, PKC, PKD, Rsk, SAPK, Syk, Trk, BTK, Src, EGFR, IGF,  
30 Mek, Ros e/ou Tie<sub>2</sub>.

Em uma outra modalidade alternativa, a doença é selecionada do grupo consistindo em leucemia mielóide crônica (CML), leucemia linfocíti-

ca aguda, reimplantação de células da medula óssea purificadas, ateroscle-  
rose, trombose, gliomas, sarcomas, câncer de próstata, câncer de cólon,  
câncer de mama, e câncer de ovário, câncer de pulmão de célula pequena,  
psoríase, escleroderma, fibrose, proteção de células-tronco após tratamento  
5 de agentes quimioterapêuticos, asma, transplante alogênico, rejeição de te-  
cido, bronquiolite obliterativa (OB), restenose, tumores de Wilms, neuroblas-  
tomas, células de câncer epitelial mamárias, displasia tanatofórica, interrup-  
ção do crescimento, desenvolvimento ósseo anormal, cânceres tipo mielo-  
ma, hipertensão, retinopatia diabética, psoríase, sarcoma de Kaposi, neo-  
10 vascularização crônica devido à degeneração macular, artrite reumatóide,  
hemangioma infantil, artrite reumatóide, outras doenças autoimunes, agre-  
gação de plaqueta induzida por trombina, distúrbios de imunodeficiência,  
alergias, osteoporose, osteoartrite, doenças neurodegenerativas, isquemia  
hepática, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, outras do-  
15 enças do coração, Tumorigênese mediada por HTLV-1, hiperplasia, fibrose  
pulmonar, angiogênese, estenose, choque de endotoxina, nefrite glomerular,  
insultos genotóxicos, inflamação crônica, e outras doenças inflamatórias.

Em outro aspecto, estão os processos para preparar um com-  
posto correspondente à Fórmula (I), (II), ou (III), seu respectivo N-óxido ou  
20 outros derivados farmacologicamente aceitáveis tais como derivados de pró-  
fármaco, ou isômeros individuais e misturas de isômeros destes.

#### INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

A não ser que de outro modo estabelecido, todas as publicações  
e pedidos de patente mencionados neste relatório estão incorporados aqui  
25 por referência na mesma medida como se cada publicação individual ou pe-  
dido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser  
incorporado por referência.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A proteína de fusão BCR-Abl é um resultado de uma transloca-  
30 ção recíproca que funde o proto-oncogene Abl com o gene Bcr. BCR-Abl é  
em seguida capaz de transformar B-células através do aumento da atividade  
mitogênica. Este aumento resulta em uma redução da sensibilidade para

apoptose, bem como alterar a adesão e guiamento orientado de células progenitoras de CML. Descritos são compostos, composições e métodos para o tratamento de doenças relacionadas com atividades anormais de cinases, particularmente Abl, ALK, AMPK, Aurora, Axl, Bcr-Abl, BIK, Bmx, BRK, BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDK1, CHK2, CK1, CK2, CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphB1, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, Flt3, FMS, Fyn, GSK3 $\beta$ , IGF-1R, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1 $\alpha$ 1, JNK2 $\alpha$ , KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, MET, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, NLK, p70S6K, PAK2, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDK1, Pim-2, Plk3, PKA, PKB $\alpha$ , PKC $\alpha$ , PKC $\delta$ , PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, ROCK-II, Ron, Ros, Rsk1, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, WNK3, e ZAP-70. Por exemplo, leucemia e outros distúrbios proliferativos relacionados com BCR-Abl podem ser tratados através da inibição de formas mutantes e tipo silvestres de Bcr-Abl.

#### 15 Certas Terminologias Químicas

A menos que de outro estabelecido, os seguintes termos utilizados neste pedido, incluindo o relatório e reivindicações, têm as definições dadas abaixo. Deve-se observar que, como utilizado no relatório e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um, uma," "uns, umas" e "o, a" incluem os referentes plurais, a menos que o contexto dite claramente de outro modo. A definição de termos de química padrão pode ser encontrada em palavras de referência, incluindo Carey e Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) e B (2001), Plenum Press, Nova Iorque. A menos que de outro modo indicado, métodos convencionais de espectroscopia de massa, RMN, HPLC, química de proteína, bioquímica, técnicas de DNA recombinante e farmacologia, dentro do conhecimento da técnica são empregados.

O termo "grupo alquenila", como aqui utilizado, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto tendo uma ou mais ligações duplas nela. A ligação dupla de um grupo alquenila pode ser não conjugada ou conjugada a outro grupo não saturado. Grupos alquenila adequados incluem, porém não estão limitados a, grupos (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alquenila, tais como vinila, alila, butenila, penteni-

la, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila, 2-etilhexenila, 2-propil-2-butenila, 4-(2-metil-3-buteneno)-pentenila. A porção alquenila pode ser cadeia ramificada, linear, ou cíclica (em cujo caso, ela seria também conhecida como um grupo "cicloalquenila"), e pode ser não-substituída ou substituída.

5 O termo "alcóxi" como utilizado aqui, inclui -O-(alquila), onde a alquila é como definido aqui. A título de exemplo apenas, C<sub>1-6</sub> alcóxi inclui, porém não está limitado a, metóxi, etóxi, e similares. Um grupo alcóxi pode ser não-substituído ou substituído.

O termo "alquila", como utilizado aqui, refere-se a um grupo de  
10 hidrocarboneto tendo de 1 a 10 átomos de carbono e pode incluir aspectos linear, ramificado, cíclico, saturado e/ou insaturado. Onde quer que apareça aqui, uma faixa numérica tal como "1 a 10" refere-se a cada número inteiro na faixa mencionada; por exemplo, "1 a 10 átomos de carbono" ou "C<sub>1-10</sub>" ou "(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)" significa que o grupo alquila pode consistir em 1 átomo de carbono,  
15 no, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., até e incluindo 10 átomos de carbono, embora a presente definição também abranja a ocorrência do termo "alquila" onde nenhuma faixa numérica é designada. A porção alquila pode ser um grupo "alquila saturada", que significa que ele não contém quaisquer porções alceno ou alquina. Grupos alquila saturados representati-  
20 ves incluem, porém não estão limitados a, metila, etila, n-propila, isopropila, 2-metil-1-propila, 2-metil-2-propila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-3-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 2-metil-1-pentil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 2,2-dimetil-1-butila, 3,3-dimetil-1-butila, 2-etil-1-butila, butila, isobutila, sec-butila, t-butila, n-pentila,  
25 isopentila, neopentila, e n-hexila, e grupos alquila mais longos, tais como heptila, e octila. A porção alquila pode também ser uma porção "alquila insaturada", que significa que ela contém pelo menos uma porção alceno ou significa que ela contém pelo menos uma porção alceno ou alquina. Uma porção "alqueno" refere-se a um grupo consistindo em pelo menos dois átomos  
30 de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, e uma porção "alquina" refere-se a um grupo consistindo em pelo menos dois átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Grupos alquila

insaturados representativos incluem, porém não estão limitados a, etenila, propenila, butenila e similares. Um grupo alquila pode ser não-substituído ou substituído. Os grupos alquila substituída incluem, porém não estão limitados a, grupos alquila substituída por halogênio, tal como, a título de exemplo apenas, trifluorometila, pentafluoroetila, e similares.

O termo "alquilamina", como utilizado aqui, refere-se ao grupo -N(alquil)<sub>x</sub>H<sub>y</sub>, onde x e y são selecionados do grupo x=1, y=1 e x=2, y=0. Quando x=2, os grupos alquila, empregados juntos, podem opcionalmente formar um sistema de anel cíclico e ainda quando x=2, os grupos alquila podem ser iguais ou diferentes. Um grupo alquilamina pode ser não-substituído ou substituído.

O termo grupo "alquinila", como utilizado aqui, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto tendo uma ou mais ligações triplas nela. A ligação tripla de um grupo alquinila pode ser não-conjugada ou conjugada a outro grupo insaturado. Grupos alquinila adequados incluem, porém não estão limitados a, grupos (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinila, tais como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, metilpropinila, 4-metil-1-butinila, 4-propil-2-pentinila, e 4-butil-2-hexinila. A porção alquinila pode ser ramificada ou de cadeia linear, e pode ser não-substituída ou substituída.

O termo "amida", como utilizado aqui, refere-se a uma porção química com a fórmula -C(O)NHR ou -NHC(O)R, onde R é selecionado do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, arila, e heterocíclica (ligador através de um carbono de anel). As amidas podem ser formadas de qualquer cadeia lateral de amina ou carboxila nos compostos descritos aqui. Os procedimentos e grupos específicos para formar tais amidas são conhecidos por aqueles versados na técnica e podem facilmente ser encontrados em fontes de referência, tais como Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, 1999, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade. Um grupo amida pode ser não-substituído ou substituído.

O termo "aromático" ou "arila", como utilizado aqui, refere-se a uma estrutura de anel fechado que tem pelo menos um anel tendo um sis-

tema pi elétron conjugado e inclui tanto grupos arila carbocíclicos quanto arila heterocíclicos (ou "heteroarila" ou "heteroaromático"). O grupo aromático carbocíclico ou heterocíclico pode conter de 5 a 20 átomos de anel. O termo inclui grupos monocíclico ou policíclico de anel fundido (isto é, anéis que compartilham pares adjacentes de átomos de carbono). Um grupo aromático pode ser não-substituído ou substituído.

O termo "arilóxi", como aqui utilizado, inclui grupo -O-arila, em que a arila é como definido aqui. Um grupo arilóxi pode ser não-substituído ou substituído.

O termo "ligação" ou "ligação simples", como utilizado aqui, refere-se a uma ligação covalente entre dois átomos, qualquer dos quais pode ser parte de uma porção maior.

Os termos "carbocíclicos" ou "cicloalquila", como utilizado aqui, refere-se a um composto que contém uma ou mais estruturas de anel covalentemente fechadas, e que os átomos formando a estrutura do anel são todos átomos de carbono. Um tal grupo pode ter de 3 a 20 átomos de carbono de anel e ser saturado, parcialmente anel insaturado, ou totalmente insaturado monocíclico, bicíclico fundido, espirocíclico, policíclico em ponte ou policíclico compreendendo átomos de carbono e hidrogênio. Grupos alquila carbocíclicos incluem, porém não estão limitados à, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, e ciclooctila. Um grupo aromático carbocíclico inclui, porém não está limitado à, fenila, tolila, antracênila, fluorenila, indenila, azulenila, e naftila, bem como porções carbocíclicas benzo-fundidas tal como, a título de exemplo apenas, dibenzosuberenona, e dibenzossuberona. Um grupo carbocíclico pode ser não-substituído ou substituído.

O termo "éster", como utilizado aqui, refere-se a uma porção química com a fórmula -COOR, onde R é selecionado do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, arila, e heterocíclica (ligada através de um carbono de anel). Qualquer cadeia lateral hidróxi ou carboxila nos compostos descritos aqui pode ser esterificada. Os procedimentos e grupos específicos para formar tais ésteres são conhecidos por aqueles versados na técnica e podem facilmente ser encontrados em fontes de referência tal como Greene e

Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, 1999, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade. Um grupo de éster pode ser não-substituído ou substituído.

5 Os termos "heteroalquila" "heteroalquenila" e "heteroalquinila", como utilizado aqui, incluem porções alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituídas e que têm um ou mais átomos de cadeia esquelética selecionados de um átomo exceto carbono, por exemplo, oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo ou combinações destes. Um grupo "heteroalquila" "heteroalquenila" e "heteroalquinila" pode ser não-substituído ou substituído.

10 Os termos "heteroarila" ou, alternativamente, "heteroaromático", como utilizado aqui, refere-se a um grupo arila que inclui um ou mais heteroátomos de anel selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre. A título de exemplo, uma porção "heteroaromática" ou "heteroarila" contendo N refere-se a um grupo aromático em que pelo menos um dos átomos esqueléticos do  
15 anel é um átomo de nitrogênio. Um grupo heteroarila policíclico pode ser fundido ou não-fundido. Um grupo heteroarila pode ser não-substituído ou substituído.

O termo "heterocíclico", como utilizado aqui, refere-se às estruturas de anel em que a estrutura de anel contém pelo menos um átomo selecionado de nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Exemplos de grupos aromáticos heterocíclicos incluem, porém não estão limitados a, acridinila, benzo[1,3]dioxol, benzimidazolila, benzindazolila, benzoisooxazolila, benzoquisazolila, benzofuranila, benzofurazanila, benzopiranila, benzotiazolila, benzo[b]tienila, benzotiofenila, benzotiopiranila, benzotriazolila, benzoxazolila,  
20 carbazolila, carbolinila, cinnolinila, furanila, furazanila, furopiridinila, furila, imidazolila, indazolila, indolila, indolidinila, indolizinila, isobenzofuranila, isoindolila, isoxazolila, isoquinolinila, isotiazolila, naftilidinila, naftiridinila, oxadiazolila, oxazolila, fenoxazinila, fenotiazinila, fenazinila, fenoxatiinila, tianthrenila, fenathridinila, fenathrolinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, puteridinila,  
25 pirazila, pirazolila, piridila, piridinila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, pirimidila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, quinoxalinila, tetrazolila, tiadiazolila, tiazolila, tienila, triazinila, (1,2,3)- e (1,2,4)-triazolila e similares. Além disso,  
30

um grupo heterocíclico pode ser não-substituído ou substituído. Exemplos de grupos heterocíclicos não-aromáticos incluem, porém não estão limitados a, são azepinila, azepan-2-onila, azetidínila, diazepínila, diidrofuranila, diidropirana, diidrotienila, dioxanila, dioxolanila, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ila, ditianila, ditiolanila, homopiperidinila, imidazolinila, imidazolidinila, indolinila, indolila, morfolinila, oxazepínila, oxepanila, oxetanila, oxilanila, piperidino, piperidila, piperidinonila, piperazinila, piranila, pirazolinila, pirazolidinila, pirrolidinila, pirrolidinonila, pirrolinila, quinolizinila, tietanila, tetraidrofuranila, tetraidroquinolila, tetraidrotienila, tetraidrotiopiranila, tetraidropiridinila, tetraidropiranila, tiazepínila, tiepanila, tiomorfolinila, tioranila, tioxanila e similares.

O grupo heterocíclico pode ser fundido ou não-fundido. Os termos que referem-se aos grupos também abrangem todos os tautômeros possíveis.

O termo "halogênio", como utilizado aqui, significa flúor, cloro, bromo ou iodo. Grupos halogênio preferidos são flúor, cloro e bromo.

Os termos "haloalquila," "haloalquenila," "haloalquinila" e "haloalcóxi" incluem estruturas alquila, alquenila, alquinila e alcóxi que são substituídas com um ou mais grupos halogênio ou com combinações destes.

O termo "anel membrado", como utilizado aqui, pode abranger qualquer estrutura cíclica. O termo "membrado" entende-se denotar o número de átomos esqueletais que constituem o anel. Desse modo, por exemplo, cicloexila, piridina, pirano e tiopirano são anéis de 6 membros e ciclopentila, pirrol, furano, e tiofeno são anéis de 5 membros.

O termo "porção", como utilizado aqui, refere-se a um segmento específico ou grupo funcional de uma molécula. Porções químicas são entidades químicas freqüentemente reconhecidas embutidas em ou presas a uma molécula.

O termo "grupo de proteção", como utilizado aqui, refere-se a uma porção química que bloqueia algumas ou todas as porções reativas e impede tais grupos de participarem em reações químicas até o grupo protetor ser removido.

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

O termo "sulfonila" refere-se à presença de um átomo de enxofre, que é opcionalmente ligado a qualquer porção tal como um grupo alquila, um grupo arila, ou um grupo heterocíclico. Porções aril ou alquil sulfonila têm a fórmula  $-SO_2R'$ , em que  $R'$  é alquila ou arila como definido aqui, e incluem, porém não estão limitados a, grupos metilsulfonila, etilsulfonila e fenilsulfonila. Um grupo sulfonila pode ser não-substituído ou substituído. A fenilsulfonila é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila, e alcóxi.

A menos que de outro modo indicado, quando um substituinte é suposto ser "opcionalmente substituído," entende-se que o substituinte é um grupo que pode ser substituído com um ou mais grupo(s) individualmente e independentemente selecionado de, por exemplo, alquenila, alquila, alcóxi, alquilamina, alquiltio, alquinila, amida, amino, incluindo grupos amino mono- e di-substituído, arila, arilóxi, ariltio, carbonila, carbocíclico, ciano, cicloalquila, halogênio, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, heteroarila, heterocíclico, hidróxi, isocianato, isotiocianato, mercapto, nitro, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carbóxi, O-carbóxi, perhaloalquila, perfluoroalquila, silila, sulfonila, tiocarbonila, tiocianato, trihalometanossulfonila, e os compostos protegidos destes. Os grupos de proteção que podem formar os compostos protegidos dos substituintes acima são conhecidos por aqueles versados na técnica e podem ser encontrados em referências tais como Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, 1999, e Kocienski, *Protective Groups*, Tieme Verlag, Nova Iorque, NY, 1994, que são incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

#### Certa Terminologia Farmacêutica

O termo "aceitável" com respeito a uma formulação, composição ou ingrediente, como utilizado aqui, significa não ter nenhum efeito prejudicial persistente sobre a saúde geral do indivíduo que está sendo tratado.

O termo "agonista", como utilizado aqui, refere-se a uma molécula tal como um composto, um fármaco, um ativador de enzima ou um modu-

lador de hormônio que realça a atividade de outra molécula ou a atividade de um sítio receptor.

5 O termo "antagonista", como utilizado aqui, refere-se a uma molécula tal como um composto, um fármaco, um inibidor de enzima, ou um modulador de hormônio, que diminui, ou previne a ação de outra molécula ou a atividade de um sítio receptor.

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

10 Os termos "co-administração" ou similar, como utilizado aqui, são entendidos abranger a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e são destinados a incluir regimes de tratamento em que os agentes são administrados pela mesma ou diferente via de administração ou no mesmo ou diferente tempo.

15 Os termos "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz", como utilizado aqui, referem-se a uma quantidade suficiente de um agente ou um composto que está sendo administrado, que aliviará na mesma extensão um ou mais dos sintomas da doença ou condição que está sendo tratada. O resultado pode ser a redução e/ou alívio dos sinais, sintomas, ou causas de uma disease, ou qualquer outra alteração desejada de um sistema biológico. Por exemplo, uma "quantidade eficaz" para usos terapêuticos é a quantidade da composição compreendendo um composto como aqui descrito requerido para fornecer um decréscimo clinicamente significativo em uma doença. Uma quantidade "eficaz" apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada utilizando técnicas, tais como um estudo de  
20  
25 escalação da dose.

Os termos "intensificar" ou "realce", como utilizado aqui, significa aumentar ou prolongar em potência ou duração de um efeito desejado. Desse modo, com Referência ao realce do efeito de agentes terapêuticos, o termo "enhancing" refere-se à capacidade de aumentar ou prolongar, em potência ou duração, o efeito de outros agentes terapêuticos em um sistema. Uma "quantidade eficaz de realce," como aqui utilizado, refere-se a uma  
30

quantidade adequada para intensificar o efeito de outro agente terapêutico em um sistema desejado.

Os termos "kit" e "artigo de fabricação" são utilizados como sinônimos.

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

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

10 O termo "metabolizado", como utilizado aqui, refere-se à soma dos processos (incluindo, porém não limitado a, reações de hidrólise e reações catalisadas por enzimas) pelos quais uma substância particular é alterada por um organismo. Desse modo, as enzimas podem produzir alterações estruturais específicas a um composto. Por exemplo, citocromo P450 catalisa uma variedade de reações oxidativas e redutivas, enquanto as uridina difosfato glucuroniltransferases catalisa a transferência de uma molécula de ácido glucurônico ativada para grupos de álcoois aromáticos, álcoois alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas e sulfidril livre. Outra informação sobre o metabolismo pode ser obtida de *The Pharmacological Basis of Therapeutics*,  
15 9a Edição, McGraw-Hill (1996).

20 O termo "modular", como utilizado aqui, significa interagir com um alvo diretamente ou indiretamente a fim de alterar a atividade do alvo, incluindo, a título de exemplo apenas, para intensificar a atividade do alvo, para inibir a atividade do alvo, para limitar a atividade do alvo, ou para es-  
25 tender a atividade do alvo.

O termo "modulador", como utilizado aqui, refere-se a uma molécula que interage com um alvo diretamente ou indiretamente. As interações incluem, porém não estão limitadas às interações de um agonista e um antagonista.

30 Por "farmaceuticamente aceitável", como utilizado aqui, refere-se a um material, tal como um veículo ou diluente, que não ab-roga a atividade biológica ou propriedades do composto, e é relativamente não-tóxico, isto é,

o material pode ser administrado a um indivíduo sem causar efeitos biológicos indesejáveis ou interagindo de uma maneira deletéria com qualquer dos componentes da composição em que ele está contido.

A frase "derivados farmacêuticamente aceitáveis" de um composto inclui sais, ésteres, éteres de enol, acetais, cetais, ortoésteres, hemiacetais, hemicetais, ácidos, bases, solvatos, hidratos ou pró-fármacos destes. Tais derivados podem ser facilmente preparados por aqueles versados nesta técnica utilizando métodos conhecidos para tal derivatização. Os compostos produzidos podem ser administrados a animais ou humanos sem efeitos tóxicos substanciais e ou são farmacêuticamente ativos ou são pró-fármacos.

O termo "sal farmacêuticamente aceitável" de um composto, como utilizado aqui, refere-se a um sal que é farmacêuticamente aceitável.

O termo "combinação farmacêutica" como utilizado aqui, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais do que um ingrediente ativo e inclui combinações tanto fixas quanto não-fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto da Fórmula (I), (II), ou (III), e um co-agente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma entidade ou dosage única. O termo "combinação não-fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto da Fórmula (I), (II), ou (III), e um co-agente, são administrados a um paciente como entidades separadas ou simultaneamente, concomitantemente ou seqüencialmente sem nenhum limite de tempo intermediário específico, em que tal administração fornece níveis eficazes dos dois compostos no corpo do paciente. O último também aplica-se à terapia de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou similar como aqui utilizado são entendidos abranger a administração dos agentes terapêuticos selecionados para um único paciente, e são destinados a incluir regimes de tratamento em que os agentes não são necessariamente administrados pela mesma rotina de administração ou ao mesmo tempo.

O termo "composição farmacêutica", como utilizado aqui, refere-se a uma mistura de um composto ativo com outros componentes químicos, tais como veículos, estabilizantes, diluentes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes espessantes, e/ou excipientes.

5 Um "pró-fármaco", como utilizado aqui, refere-se a um fármaco ou composto em que processos metabólicos dentro do corpo converte o fármaco ou composto em uma forma farmacológica ativa.

O termo "indivíduo" ou "paciente" abrange mamíferos e não-mamíferos. Exemplos de mamíferos incluem, porém não estão limitados a, qualquer membro da classe mamífera: seres humanos, primatas não-humanos tais como chimpanzés, e outras espécies de macacos (apes) e macaco (monkey); animais de fazenda tais como gado vacum, cavalos, ovelhas, cabras, suínos; animais domésticos tais como coelhos, cães, e gatos; animais de laboratório incluindo roedores, tais como rato, camundongos e cobaias, e similares. Exemplos de não-mamíferos incluem, porém não estão limitados a, pássaros, peixe e similares. Em uma modalidade dos métodos e composições fornecidos aqui, o mamífero é um ser humano.

Os termos "tratar," "tratando" ou "tratamento", como utilizado aqui, incluem pelo menos parcialmente aliviar, mitigar ou melhorar os sintomas da doença ou condição, prevenindo sintomas adicionais, melhorando ou prevenindo as causas metabólicas adjacentes de sintomas, inibindo a doença ou condição, por exemplo, interrompendo o desenvolvimento da doença ou condição, aliviando a doença ou condição, causing regressão da doença ou condição, aliviando uma condição causada pela doença ou condição, ou interrompendo os sintomas da doença ou condição.

O termo "biodisponibilidade," como utilizado aqui, refere-se à taxa e extensão na qual uma substância ou sua porção ativa é liberada de uma forma de dosagem farmacêutica e torna-se disponível no sítio de ação ou na circulação geral. Aumentos em biodisponibilidade refere-se ao aumento da taxa e extensão de uma substância ou sua porção ativa que é liberada de uma forma de dosagem farmacêutica e torna-se disponível no sítio de ação ou na circulação geral. A título de exemplo, um aumento em biodispo-

nibilidade pode ser indicado como um aumento em concentração da substância ou sua porção ativa no sangue quando comparado a outras substâncias ou porções ativas.

#### Farmacologia e Utilidade

5 Compostos modulam a atividade de proteína tirosina cinases e, como tal, são úteis para tratar doenças ou distúrbios em que proteína tirosina cinases, particularmente Abl, ALK, AMPK, Aurora, Axl, Bcr-Abl, BIK, Bmx, BRK, BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDK1, CHK2, CK1, CK2, CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphB1, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, Flt3, FMS, Fyn, 10 GSK3 $\beta$ , IGF-1R, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1 $\alpha$ 1, JNK2 $\alpha$ , KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, MET, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, NLK, p70S6K, PAK2, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDK1, Pim-2, Plk3, PKA, PKB $\alpha$ , PKC $\alpha$ , PKCteta, PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, ROCK-II, Ron, Ros, Rsk1, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, 15 WNK3, e ZAP-70 cinases, contribuem para a patologia e/ou sintomologia das doenças.

Abelson tirosina cinase (isto é, Abl, c-Abl) está envolvida na regulação do ciclo celular, na resposta celular ao estresse genotóxico, e na transmissão de informação sobre o ambiente celular através da sinalização 20 de integrina. De modo geral, parece que a proteína Abl desempenha um papel complex como um modulo celular que integra sinais de várias fontes extracelulares e intracelulares e que influencia decisões com respeito ao ciclo celular e apoptose. Abelson tirosina cinase inclui derivados de subtipos tais como a fusão quimérica (oncoproteína) BCR-Abl com atividade de tirosina cinase desregulada ou a v-Abl. BCR-Abl é crítico na patogênese de 95% de leucemia mielogenosa crônica (CML) e 10% de leucemia linfocítica aguda. STI-571 (Gleevec) é um inibidor da BCR-Abl tirosina cinase oncogênica e é 25 utilizado para o tratamento de leucemia mielóide crônica (CML). Entretanto, alguns pacientes no estágio de crise blástica de CML são resistentes a STI- 30 571 devido a mutações na BCR-Abl cinase. Mais de 22 mutações foram relatadas até esta data, com as mais comuns sendo G250E, E255V, T315I, F317L e M351T.

Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem inibir abl cinase, especialmente v-abl cinase. Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem também inibir BCR-Abl cinase tipo selvagem e mutações de BCR-Abl cinase e são desse modo adequados para o tratamento de câncer positivo de Bcr-abl e doenças de tumor, tais como leucemias (especialmente leucemia mielóide crônica e leucemia linfoblástica aguda, onde especialmente mecanismos apoptóticos de ação são encontrados), e também mostra efeitos sobre o subgrupo de células tronco leucêmicas, bem como potencial para a purificação destas células in vitro após a remoção das referidas células (por exemplo, remoção de medula óssea) e reimplante das células, visto que elas foram livradas de células de câncer (por exemplo, reimplante de células da medula óssea purificadas).

PDGF (Fator de Crescimento derivado de Plaqueta) é um fator de crescimento de ocorrência muito comum, que desempenha um importante papel tanto em crescimento normal quanto também em proliferação de célula patológica, tal como é observado em carcinogênese e em doenças das células de músculo liso de vasos sanguíneos, por exemplo, em aterosclerose e trombose. Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem inibir a atividade do receptor de PDGF (PDGFR) e são, portanto, adequados para o tratamento de doenças de tumor, tais como gliomas, sarcomas, câncer de próstata, câncer de cólon, câncer de mama, e câncer de ovário.

Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III), podem ser utilizados não apenas como uma substância inibidora de tumor, por exemplo, em câncer de pulmão de célula pequena, porém também como um agente para tratar distúrbios proliferativos não-malignos, tais como aterosclerose, trombose, psoríase, escleroderma, fibrose, bem como para a proteção de células-tronco após tratamento de agentes quimioterápicos, por exemplo, para combater o efeito hemotóxico de agentes quimioterápicos, tais como 5-fluoruracila, e em asma. Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem especialmente se utilizados para o tratamento de doenças, que respondem a uma inibição da cinase receptora de PDGF.

Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem mostrar efeitos

úteis no tratamento de distúrbios que surgem como um resultado de transplante, por exemplo, transplante alogênico, especialmente rejeição ao tecido, tais como especialmente bronquiolite obliterativa (OB), isto é, uma rejeição crônica de transplantes de pulmão alogênico. Ao contrário de pacientes sem  
5 OB, aqueles com OB frequentemente mostram uma elevada concentração de PDGF em fluidos de lavagem broncoalveolar.

Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem também ser eficazes em doenças associadas com migração e proliferação de célula de músculo liso vascular (onde PDGF e PDGF-R frequentemente também desempenham um papel), tal como restenose e aterosclerose. Estes efeitos e as  
10 conseqüências destes para a proliferação ou migração de células de músculo liso vascular in vitro e in vivo podem ser demonstrados pela administração dos compostos de Fórmula (I), (II), ou (III), e também investigando seus efeitos sobre o espessamento da íntima vascular seguindo dano mecânico in  
15 vivo.

Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem também inibir processos celulares envolvendo fator de célula-tronco (SCF, também conhecido como o ligando de c-kit ou fator de aço), tal como inibindo a autofosforilação do receptor de SCF receptor (kit) e ativação estimulada por SCF de MAPK  
20 cinase (proteína cinase ativada por mitógeno). Células MO7e são uma cepa de célula de leucemia promegacariocítica humana, que depende do SCF para proliferação. Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem inibir a autofosforilação de receptores de SCF.

A família trk de neurotrofina (trkA, trkB, trkC) promove a sobrevivência, crescimento e diferenciação dos tecidos neuronais e não-neuronais.  
25 A proteína TrkB é expressa em células tipo neuroendócrinas no intestino delgado e cólon, nas células alfa do pâncreas, nos monócitos e macrófagos dos nodos de linfa e do baço, e nas camadas granulares da epiderme (Shibayama e Koizumi, Am J Pathol. Junho de 1996; 148(6):1807-18). A expressão da proteína TrkB foi associada com uma progressão desfavorável de  
30 tumores de Wilms e de neuroblastomas. TrkB é, além disso, expressa em células de próstata cancerosa, porém não em células normais. A série de

reação de sinalização a jusante dos receptores de trk envolve a cascata de ativação de MAPK através da Shc, Ras ativada, genes ERK-1 e ERK-2, e a série de reação de transdução gamal de PLC- (Sugimoto e outro, *Jpn J Cancer Res.* 2001 Feb; 92(2): 152-60).

5 A cinase, c-Src transmite sinais oncogênicos de muitos receptores. Por exemplo, a superexpressão de EGFR ou HER2/neu em tumores induz à ativação constitutiva de c-src, que é característica para a célula maligna, porém ausente da célula normal. Por outro lado, camundongos deficientes na expressão de c-src exibem um fenótipo osteopetrótico, indicando  
10 uma participação chave de c-src em função de osteoclasto e um possível envolvimento em distúrbios relacionados.

A cinase da família Tec, Bmx, uma proteína-tirosina cinase não-receptora, controla a proliferação de células de câncer epitelial mamárias.

O receptor de fator de crescimento de fibroblasto 3 é mostrado  
15 exercer um efeito regulador negativo sobre o crescimento ósseo e uma inibição de proliferação de condrócito. Displasia tanatofórica é causada por diferentes mutações em receptor de fator de crescimento de fibroblasto 3, e uma mutação, TDII FGFR3, tem uma atividade de tirosina cinase constitutiva que  
20 ativa o fator de transcrição Stat1, induzindo à expressão de um inibidor do ciclo celular, interrupção do crescimento e desenvolvimento ósseo anormal (Su e outro, *Nature*, 1997, 386, 288-292). FGFR3 é também frequentemente expresso em cânceres múltiplos tipo mieloma.

A atividade de cinase regulada por soro e glucocorticóide (SGK), está correlacionada com atividades de canal de íon perturbadas, em particular, aquelas de canais de sódio e/ou potássio e compostos de Fórmula (I),  
25 (II), ou (III) podem ser úteis para tratar hipertensão.

Lin e outro (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 e P. Lin (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, mostraram uma inibição de crescimento de tumor e vascularização e também um decréscimo em metastases de pulmão  
30 durante infecções adenovirais ou durante injeções do domínio extracelular de Tie-2 (Tek) em tumor de mama e modelos de xenoenxerto de melanoma. Inibidores de Tie<sub>2</sub> podem ser utilizados em situações onde a neovasculariza-

ção ocorre inadequadamente (isto é, em retinopatia diabética, inflamação crônica, psoríase, Sarcoma de Kaposi, neovascularização crônica devido à degeneração macular, artrite reumatóide, hemangioma infantil e cânceres).

5 Lck desempenha um papel em sinalização de célula T. Camundongos que não têm o gene Lck tem uma fraca capacidade de desenvolver timócitos. A função de Lck como um ativador positivo de sinalização de célula T sugere que os inibidores de Lck podem ser úteis para tratar doenças autoimunes tais como artrite reumatóide.

10 Formas múltiplas de p38 MAPK ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), cada uma codificada por um gene separado, faz parte de uma cascata de cinase envolvida na resposta de células a uma variedade de estímulos, incluindo estresse osmótico, luz UV e eventos mediados por citocina. Estas quatro isoformas de p38 são pensadas regular diferentes aspectos de sinalização intracelular. Sua ativação é parte de uma cascata de eventos de sinalização que induzem à síntese e produção de citocinas pró-inflamatórias semelhantes a  $TNF\alpha$ . P38 funciona por fosforilação de substratos a jusante que incluem outras cinases e fatores de transcrição. Agentes que inibem a p38 cinase foram mostrados bloquear a produção de citocinas incluindo, porém não limitadas a  $TNF\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$ . Monócitos de sangue periférico (PBMCs) foram mostrados expressar e secretar citocinas pró-inflamatórias quando estimulados com lipopolissacarídeo (LPS) in vitro. Inibidores de p38 eficientemente bloqueiam este efeito quando PBMCs são pré-tratados com tais compostos antes da estimulação com LPS. Inibidores de p38 são eficazes em modelos animais de doença inflamatória. Os efeitos destrutivos de muitos estados de doença são causados pela superexpressão de citocinas pró-inflamatórias. A capacidade de inibidores de p38 para regular esta superexpressão torna-os úteis como agentes modificadores de doença.

15  
20  
25

Moléculas que bloqueiam a função de p38's foram mostradas serem eficazes na inibição de reabsorção óssea, inflamação, e outras patologias com base em inflamação e imune . Desse modo, um inibidor de p38 seguro e eficaz pode fornecer um método de tratar doenças debilitantes que podem ser regulados por modulação de sinalização de p38 como, por exem-

30

plo, RA. Portanto, os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) que podem inibir a atividade de p38 são úteis para o tratamento de inflamação, osteoartrite, artrite reumatóide, câncer, doenças autoimunes, e para o tratamento de outras doenças mediadas por citocinas.

5 JNKs, juntamente com outras MAPKs, foram implicadas no fato de ter um papel na mediação da resposta celular ao câncer, agregação de plaqueta induzida por trombina, distúrbios de imunodeficiência, doenças autoimunes, morte celular, alergias, osteoporose e doenças cardíacas. Os alvos terapêuticos relacionados à ativação da série de reação de JNK incluem

10 leucemia mielogenosa crônica (CML), artrite reumatóide, asma, osteoartrite, isquemia, câncer e doenças neurodegenerativas. Como um resultado da importância de ativação de JNK associada com doença do fígado ou episódios de isquemia hepática, compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem também ser úteis para tratar vários distúrbios hepáticos. Um papel para JNK

15 em doença cardiovascular tal como infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva foi também reportado como foi mostrado que a JNK media respostas hipertróficas a várias formas de estresse cardíaco. Foi demonstrado que a cascata de JNK também desempenha um papel em ativação de célula T, incluindo a ativação do promotor de IL-2. Desse modo, inibidores

20 de JNK podem ter valor terapêutico na alteração de respostas imunes patológicas. Um papel para ativação de JNK em vários cânceres foi também estabelecido, sugerindo o uso potencial de inibidores de JNK inibidores em câncer. Por exemplo, JNK constitutivamente ativada está associada com tumorigênese mediada por HTLV-1 [Oncogene 13:135-42 (1996)]. JNK pode

25 desempenhar um papel em Sarcoma de Kaposi (KS). Outros efeitos proliferativos de outras citocinas implicadas em proliferação de KS, tais como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), IL-6 e TNF $\alpha$ , podem também ser mediados por JNK. Além disso, a regulação do gene c-jun em células transformadas por p210 BCR-ABL corresponde com a atividade de JNK, sugerindo

30 um papel para os inibidores de JNK no tratamento para leucemia mielogenosa crônica (CML) [Blood 92:2450-60 (1998)].

Certas condições proliferativas anormais são acreditadas esta-

rem associadas com a expressão de raf e são, portanto, acreditadas serem responsáveis à inibição de expressão de raf. Níveis anormalmente elevados de expressão da proteína raf são também implicados em transformação e proliferação de célula anormal. Estas condições proliferativas anormais são também acreditadas serem responsáveis à inibição de expressão de raf. Por exemplo, a expressão da proteína c-raf é acreditada desempenhar um papel em proliferação anormal de célula, visto que foi reportado que 60% de todas as cepas celulares de carcinoma de pulmão expressão extraordinariamente níveis elevados de mRNA de c-raf e proteína. Outros exemplos de condições proliferativas anormais são distúrbios hiperproliferativos tais como cânceres, tumores, hiperplasia, fibrose pulmonar, angiogênese, psoríase, aterosclerose e proliferação de célula de músculo liso nos vasos sanguíneos, tais como estenose ou restenose seguindo angioplastia. A série de reação de sinalização celular da qual raf faz parte foi também implicada em distúrbios inflamatórios caracterizados por proliferação de célula T (ativação e crescimento de célula T), tal como rejeição de enxerto de tecido, choque de endotoxina, e nefrite glomerular, por exemplo.

A série de reação de sinalização de Ras-Raf-MEK-ERK media resposta celular aos sinais de resposta celular a sinais de crescimento. Ras é mutado para uma forma oncogênica -15% de cancer humano. A família Raf pertence à serina/treonina proteína cinase e inclui três membros, A-Raf, B-Raf e c-Raf (ou Raf-1). O foco em Raf sendo um alvo de fármaco foi centrado na ligação de Raf como um efetor a jusante de Ras. Entretanto, dados recentes sugerem que B-Raf pode ter um prominente papel na formação de certos tumores sem nenhum requisito para um alelo de Ras ativado (Nature 417,949-954(01 de julho de 2002). Em particular, mutações de B-Raf foram detectadas em uma grande percentagem de melanomas malignos.

Tratamentos médicos existentes para melanoma são limitados em sua eficácia, especialmente para melanomas de estado tardio. Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem também inibir processos celulares envolvendo b-Raf cinase, provendo uma nova oportunidade terapêutica para o tratamento de cânceres humanos, especialmente para melanoma.

As proteína cinases ativadas por estresse (SAPKs) são uma família de proteína cinases que representam a penúltima etapa em séries de reação de transdução de sinal que resulta em ativação do fator de transcrição c-jun e expressão de genes regulados por c-jun. Em particular, c-jun está envolvido na transcrição de genes que codificam proteínas envolvidas no reparo de DNA que é danificado devido a insultos genotóxicos. Portanto, agentes que inibem a atividade de SAPK em uma célula previnem o reparo de DNA e sensibilizam a célula aos agentes que induzem o dano de DNA ou inibem a síntese de DNA e induzem a apoptose de uma célula ou que inibem a proliferação celular.

As proteína cinases ativadas por mitógeno (MAPKs) são membros de series de reação de transdução de sinal conservadas que ativam fatores de transcrição, fatores de translação e outras moléculas alvo em resposta a uma variedade de sinais extracelulares. MAPKs são ativadas por fosforilação em um motivo de fosforilação dual tendo a sequência Thr-X-Tyr por proteína cinase cinases ativadas por mitógeno (MKKs). Em eucariócitos superiores, o papel fisiológico de sinalização de MAPK foi correlacionado com eventos celulares tais como proliferação, oncogênese, desenvolvimento e diferenciação. Conseqüentemente, a capacidade de regular a transdução de sinal por meio destas séries de reação (particularmente por meio de MKK4 e MKK6) pode induzir ao desenvolvimento de tratamentos e terapias preventivas para doenças humanas associadas com sinalização MAPK, tal como doenças inflamatórias, doenças autoimunes e câncer.

Syk é uma tirosina cinase que desempenha um papel crítico em desgranulação de mastócitos e ativação de eosinófilo. Conseqüentemente, Syk cinase está implicada em vários distúrbios alérgicos, em particular asma. Foi mostrado que Syk liga-se à cadeia gama fosforilada de receptor FcεR1 por meio de domínios SH<sub>2</sub> de terminal N e é essencial para sinalização a jusante.

A inibição de apoptose de eosinófilo foi proposta como um mecanismo chave para o desenvolvimento de eosinofilia sangüínea e tecidual em asma. IL-5 e GM-CSF são super-regulados em asma e são propostos

causar eosinofilia sangüínea e tecidual por inibição de apoptose de eosinófilo. A inibição de apoptose de eosinófilo foi proposta como um mecanismo chave para o desenvolvimento de eosinofilia sangüínea e tecidual em asma. Foi reportado que a Syk cinase é requerida para a prevenção de eosinofilia por citocinas (Yousefi, e outro, J. Exp. Med. 1996; 183: 1407).

A família de S6 proteína cinases ribossômicas humanas consiste em pelo menos 8 membros (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K e p70S6 Kb). A proteína S6 proteína cinases ribossômica desempenham importantes funções pleotrópicas, entre elas está um papel chave na regulação de translação de mRNA durante a biossíntese de proteína (Eur. J. Biochem, novembro de 2000; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. 25 de novembro de 1999; 253 (1):100-9, Mol Cell Endocrinol. 25 de maio de 1999; 151(1-2):65-77). A fosforilação da proteína ribossômica S6 por p70S6 foi também implicada na regulação de motilidade celular (Immunol. Cell Biol. agosto de 2000; 78(4):447-51) e crescimento celular (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000; 65:101-27), e portanto, pode ser importante em metástase de tumor, a resposta imune e reparo de tecido, bem como outras condições de doença.

Fes está fortemente expresso em células hematopoiéticas mielóides e está implicada tanto em séries de reação de diferenciação quando de sobrevivência em leucócitos mielóides. CSK está implicado em cânceres, particularmente câncer colorretal e de mamas.

O fator-beta de crescimento de transformação (TGF $\beta$ ) denota uma superfamília de proteínas que inclui, por exemplo, TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, e TGF $\beta$ 3, que são moduladores pleotrópicos de crescimento celular e diferenciação, desenvolvimento embrionário e ósseo, formação de matriz extracelular, hematopoiese, respostas imune e inflamatória. Os membros da família TGF iniciam as séries de reação intracelular de sinalização induzindo finalmente à expressão de genes que regulam o ciclo celular, controlam respostas proliferativas, ou referem-se às proteínas de matriz extracelular que medeiam a sinalização celular externa-interna, adesão celular, migração e comunicação intercelular. Conseqüentemente, os compostos de Fórmula (I),

(II), ou (III) que podem inibir a série de reação intracelular de sinalização de TGF são tratamentos úteis para doenças fibroproliferativas, incluindo distúrbios do rim associados com atividade desregulada de TGF e fibrose excessiva incluindo glomerulonefrite (GN), tais como GN proliferativa mesangial, GN imune, e GN crescêntica. Outras condições renais incluem nefropatia diabética, fibrose intersticial renal, fibrose renal em pacientes de transplante recebendo ciclosporina, e nefropatia associada com HIV. Distúrbios vasculares de colágeno incluem esclerose sistêmica progressiva, polimiosite, escleroderma, dermatomiosite, fasciite eosinofílica, morféa, ou aqueles associados com a ocorrência de síndrome de Raynaud's. Fibroses de pulmão resultantes de atividade de TGF excessiva incluem síndrome da angústia respiratória de adulto, COPD, fibrose pulmonar idiopática, e fibrose pulmonar intersticial frequentemente associada com distúrbios autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico e escleroderma, contato químico, ou alergias. Outro distúrbio autoimune associado com características fibroproliferativas é artrite reumatóide. Condições fibroproliferativas podem estar associadas com procedimentos oculares cirúrgicos. Tais procedimentos incluem cirurgia de refração retinal que acompanha a vitreoretinopatia proliferativa, extração de catarata com implante de lentes intraoculares, e cirurgia de drenagem pós-glaucoma.

De acordo com os anteriores, são descritos métodos para prevenir ou tratar quaisquer das doenças ou distúrbios descritos acima em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, cujo método compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da Fórmula (I), (II), ou (III), ou seus respectivos derivados farmacologicamente aceitáveis. Para qualquer dos usos acima, a dosagem requerida variará dependendo do modo de administração, a condição particular a ser tratada e o efeito desejado.

#### Processos para Preparar Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III)

Compostos de Fórmula (I), (II), e (III) podem ser sintetizados utilizando técnicas sintéticas padrão conhecidas por aqueles versados na técnica ou usando métodos conhecidos na técnica em combinação com méto-

dos descritos aqui. Além disso, solventes, temperaturas e outras condições de reação apresentados aqui podem variar de acordo com aqueles versados na técnica.

O material de partida útil para a síntese dos compostos de Fórmula (I), (II), e (III) pode ser obtido de fontes comerciais, tais como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), ou os materiais de partida podem ser sintetizados. Os compostos descritos aqui, e outros compostos relacionados tendo substituintes diferentes podem ser sintetizados utilizando técnicas e materiais conhecidos por aqueles versados na técnica, tal como descrito, por exemplo, em March, *Advanced Organic Chemistry* 4a Ed., (Wiley 1992); Carey e Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 4a Ed., Vols. A e B (Plenum 2000, 2001), e Green e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3a Ed., (Wiley 1999) (todos os quais são incorporados por referência em sua totalidade). Métodos gerais para a preparação de composto como descrito aqui podem ser derivados de reações conhecidas no campo, e as reações podem ser modificadas pelo uso de reagentes e condições apropriados, como seria reconhecido pela pessoa versada, para a introdução das várias porções encontradas nas fórmulas como fornecido aqui. Como uma orientação os seguintes métodos sintéticos podem ser utilizados.

#### Formação de Ligações Covalentes por Reação de um Eletrófilo com um Nucleófilo

Os compostos descritos aqui podem ser modificados utilizando vários eletrófilos ou nucleófilos para formar novos grupos funcionais ou substituintes. A Tabela 1 intitulada "Exemplos de Ligações Covalentes e Precursores Destes" lista exemplos selecionados de ligações covalentes e grupos funcionais precursores que produzem e podem ser utilizados como orientação para a variedade de combinações de nucleófilos e eletrófilos disponíveis. Grupos funcionais precursores são mostrados como grupos e eletrofílicos e grupos nucleofílicos.

Tabela 1: Exemplos de Ligações Covalentes e Precursores dos mesmos

Produto de Ligação Covalente	Eletrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres ativados	aminas/anilinas
Carboxamidas	azidas de acila	aminas/anilinas
Carboxamidas	haletos de acila	aminas/anilinas
Ésteres	haletos de acila	álcoois/fenóis
Ésteres	nitrilos de acila	álcoois/fenóis
Carboxamidas	nitrilos de acila	aminas/anilinas
Iminas	Aldeídos	aminas/anilinas
Hidrazonas	aldeídos ou cetonas	Hidrazinas
Oximas	aldeídos ou cetonas	Hidroxilaminas
Alquil aminas	haletos de alquila	aminas/anilinas
Ésteres	haletos de alquila	ácidos carboxílicos
Tioéteres	haletos de alquila	Tióis
Éteres	haletos de alquila	álcoois/fenóis
Tioéteres	sulfonatos de alquila	Tióis
Ésteres	sulfonatos de alquila	ácidos carboxílicos
Éteres	sulfonatos de alquila	álcoois/fenóis
Ésteres	Anidridos	álcoois/fenóis
Carboxamidas	Anidridos	aminas/anilinas
Tiofenóis	haletos de arila	Tióis
Aril aminas	haletos de arila	Aminas
Tioéteres	Azindinas	Tióis
Boronato ésteres	Boronatos	Glicóis
Carboxamidas	ácidos carboxílicos	aminas/anilinas
Ésteres	ácidos carboxílicos	Álcoois
hidrazinas	Hidrazidas	ácidos carboxílicos
N-aciluréias ou Anidridos	carbodiimidas	ácidos carboxílicos
Ésteres	diazoalcanos	ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tióis
Tioéteres	haloacetamidas	Tióis

Produto de Ligação Covalente	Eletrófilo	Nucleófilo
Aminotriazinas	halotriazinas	aminas/anilinas
Éteres de triazinila	halotriazinas	álcoois/fenóis
Amidinas	ésteres de imido	aminas/anilinas
Uréias	Isocianatos	aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	álcoois/fenóis
Tiouréias	isotiocianatos	aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidias	Tióis
Ésteres de fosfito	fosforamiditas	Álcoois
Ésteres de silila	haletos de silila	Álcoois
Alquil aminas	ésteres de sulfonato	aminas/anilinas
Tioéteres	ésteres de sulfonato	Tióis
Ésteres	ésteres de sulfonato	ácidos carboxílicos
Éteres	ésteres de sulfonato	Álcoois
Sulfonamidas	haletos de sulfonila	aminas/anilinas
Ésteres de sulfonato	haletos de sulfonila	fenóis/álcoois

#### Uso de Grupos de Proteção

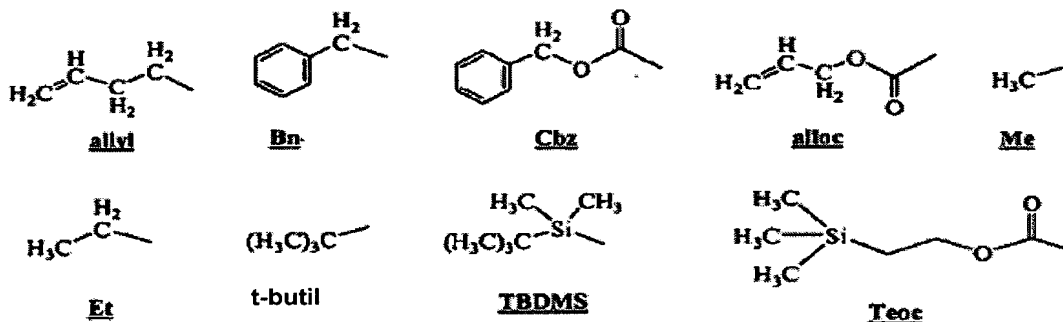
Nas reações descritas, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, onde estes são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos de proteção são utilizados para bloquear algumas ou todas as porções reativas e impedir tais grupos de participar nas reações químicas até o grupo protetor ser removido. Prefere-se que cada grupo protetor se remova por um método diferente. Os grupos protetores que são clivados sob condições de reação totalmente discrepantes satisfazem ao requisito de remoção diferencial. Os grupos protetores podem ser removidos por ácido, base e hidrogenólise. Grupos tais como tritila, dimetoxi-tritila, acetal e t-butildimetilsilila são lábeis ao ácido e podem ser utilizados para proteger porções reativas de carbóxi e hidróxi na presença de grupos amino protegidos com grupos Cbz, que são removíveis por hidrogenólise, e grupos Fmoc, que são lábeis à base. As porções reativas a hidróxi e ácido carboxílico podem ser bloqueadas com grupos lábeis à base tal como, po-

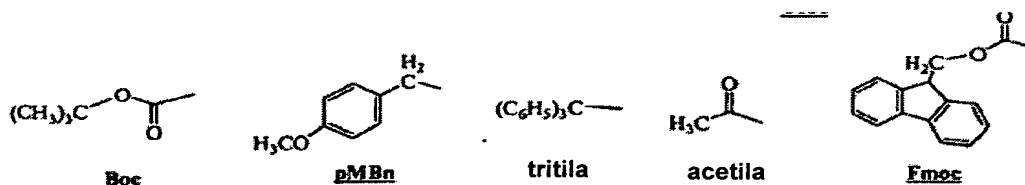
rém não limitados a, metila, etila, e acetila na presença de amins bloqueadas com grupos lábeis ao ácido tais como carbamato de t-butila ou com carbamatos que são ambos estáveis ao ácido e à base, porém hidroliticamente removíveis.

- 5 Porções reativas a hidróxi e ácido carboxílico podem também ser bloqueadas com grupos protetores removíveis tais como o grupo benzila, enquanto que os grupos amina capazes de ligar hidrogênio com ácidos podem ser bloqueados com grupos lábeis à base tais como Fmoc. Porções reativas ao ácido carboxílico podem ser protegidas por conversão em compostos de éster simples como exemplificado aqui, ou eles podem ser bloqueados com grupos protetores oxidativamente removíveis tais como 2,4-dimetoxibenzila, enquanto grupos amino coexistentes podem ser bloqueados com carbamatos de silila lábeis ao fluoreto.

- 15 Grupos de bloqueio de alila são úteis então na presença de grupos de proteção de ácido e base visto que os primeiros são estáveis e podem ser subseqüentemente removidos por catalisadores de metal ou pi-ácido. Por exemplo, um ácido carboxílico bloqueado por alila pode ser desprotegido com uma reação catalisada por Pd0 na presença de carbamato de t-butila lábil ao ácido ou grupos de proteção de acetato de amina lábil à base. Todavia outra forma de grupo de proteção é uma resina à qual um composto ou intermediário pode ser ligado. Contudo que o resíduo seja ligado à resina, aquele grupo funcional é bloqueado e não pode reagir. Assim que
- 20 liberado da resina, o grupo funcional está disponível para reagir.

- 25 Tipicamente, grupos de bloqueio/proteção podem ser selecionados de:





Outros grupos de proteção, mais uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis para criação de grupos de proteção e sua remoção são descritos em Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, 1999, e Kocienski, *Protective Groups*, Tieme Verlag, Nova Iorque, NY, 1994, que são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

Os esquemas de reação e compostos representativos de Fórmula (I), (II), ou (III) são ilustrados nos Exemplos. Além disso, métodos de síntese para vários inibidores de proteína cinase são descritos nos WO 2005/011597 e WO 2005/034869, que são incorporados por referência em sua totalidade.

#### Outras Formas de Compostos

Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser preparados como sais farmaceuticamente aceitáveis quando um próton ácido presente no composto de origem ou é substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal de álcali, um íon de metal alcalino-terroso, ou um íon de alumínio; ou coordena-se com uma base orgânica. Além disso, as formas de sal dos compostos descritos podem ser preparadas utilizando sais dos materiais de partida ou intermediários.

Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser preparados como um sal de adição ácido farmaceuticamente aceitável (que é um tipo de um sal farmaceuticamente aceitável) reagindo a forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmaceuticamente aceitável, incluindo, porém não limitado a, ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metáfosfórico, e similares; e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido Q-toluenossulfônico, ácido tartárico,

ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido arilsulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoeptônico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, e ácido mucônico.

10 Alternativamente, compostos de Fórmula (I), (II), (III) podem ser preparados como um sal de adição de base farmacologicamente aceitável (que é um tipo de um sal farmacologicamente aceitável) reagindo a forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmacologicamente aceitável, incluindo, porém não limitados a bases orgânicas tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, e similares e bases inorgânicas tais como hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, e similares.

20 Deve ser entendido que uma referência a um sal farmacologicamente aceitável inclui as formas de adição de solvente ou formas cristais destes, particularmente solvatos ou polimorfos. Solvatos contêm quantidades ou estequiométricas ou não-estequiométricas de um solvente, e podem ser formados durante o processo de cristalização com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol, e similares. Hidratos são formados quando o solvente é água, ou alcoolatos são formados quando o solvente é um álcool. Solvatos de compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser convenientemente preparados ou formados durante os processos descritos aqui. A título de exemplo apenas, hidratos de compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser convenientemente preparados por recristalização de uma  
25  
30 mistura solvente aquosa/orgânica, utilizando solventes orgânicos incluindo, porém não limitados a, dioxano, tetraidrofurano ou metanol. Além disso, os compostos fornecidos aqui podem existir em formas não solvatadas, bem

como solvatadas. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os propósitos dos compostos e métodos fornecidos aqui.

5 Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) incluem formas cristalinas, também conhecidas como polimorfos. Polimorfos incluem diferentes combinações de empacotamento de cristal da mesma composição elementar de um composto. Polimorfos usualmente têm diferentes padrões de difração de raio X, espectros de infravermelho, pontos de fusão, densidade, dureza, forma de cristal, propriedades óticas e elétricas, estabilidade, e solubilidade.  
10 Vários fatores tais como o solvente de recristalização, a taxa de cristalização, e temperatura de armazenamento podem causar uma única forma cristal predominar.

Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) em forma não oxidada podem ser preparados de N-óxidos de compostos de Fórmula (I), (II), ou (III)  
15 por tratamento com um agente de redução, tal como, porém não limitado a, enxofre, dióxido de enxofre, trifetil fosfina, boridreto de lítio, boridreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, ou similar em um solvent orgânico inerte adequado, tal como, porém não limitados a, acetonitrila, etanol, dioxano aquoso, ou similar a 0 a 80°C.

20 Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser preparados como pró-fármacos. Pró-fármacos são geralmente precursores de fármaco que, seguindo a administração a um indivíduo e subsequente absorção, são convertidos em uma espécie ativa ou uma mais ativa por meio de algum processo, tal como conversão por uma série de reação metabólica. Alguns  
25 pró-fármacos têm um grupo químico presente no pró-fármaco que o torna menos ativo e/ou confere solubilidade ou alguma outra propriedade ao fármaco. Visto que o grupo químico foi clivado e/ou modificado do pró-fármaco, o fármaco ativo é gerado. Pró-fármacos são frequentemente úteis por que, em algumas situações, eles podem ser mais fáceis de administrar do que o  
30 fármaco de origem. Eles podem, por exemplo, ser biodisponíveis por administração oral, ao passo que o origem não é. O pró-fármaco pode também ter solubilidade melhorada em composições farmacêuticas sobre o fármaco

de origem. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco seria um composto da Fórmula (I), (II), ou (III) que é administrado como um éter (o "pró-fármaco") para facilitar remessa através de uma membrana celular onde a solubilidade em água é prejudicial para a mobilidade, porém que em seguida  
5 é metabolicamente hidrolisada no ácido carboxílico, a entidade ativa, logo que dentro da célula onde a solubilidade em água é benéfica. Um outro exemplo de um pró-fármaco pode ser um peptídeo curto (poliaminoácido) ligado a um grupo de ácido onde o peptídeo é metabolizado para revelar a porção ativa.

10 Os pró-fármacos podem ser designados como derivados de fármaco reversíveis, para utilização como modificadores para intensificar o transporte do fármaco para os tecidos específicos do sítio. O planejamento de pró-fármacos até esta data tem sido para aumentar a solubilidade em água efetiva do composto terapêutico para alveijamento para regiões onde a  
15 água é o principal solvente. Veja, por exemplo, Fedorak e outro, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed e outro, *Gastroenterol.*, 106: 405-413 (1994); Hochhaus e outro, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen e H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen e outro, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula e outro, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210  
20 (1975); T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 do A.C.S. Symposium Series; e Edward B. Roche, *Bioreversible Veículos in fármaco Design*, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, todos incorporados aqui na íntegra.

Adicionalmente, derivados de pró-fármaco de compostos de  
25 Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica (por exemplo, para maiores detalhes, veja Saulnier e outro, (1994), *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). A título de exemplo apenas, pró-fármacos apropriados podem ser preparados reagindo-se um composto não-derivatizado da Fórmula (I), (II),  
30 ou (III) com um agente de carbamilação adequado, tal como, porém não limitado a, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridrato, carbonato de para-nitrofenila, ou similar. As formas de pró-fármaco dos compostos aqui descritos, em que o

pró-fármaco é metabolizado in vivo para produzir um derivado como mencionado aqui são incluídas no escopo das reivindicações. De fato, alguns dos compostos aqui descritos podem ser um pró-fármaco para outro composto ativo ou derivado.

5                   Sítios na porção de anel aromático de compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser suscetíveis a várias reações metabólicas, portanto, a incorporação de substituintes apropriados nas estruturas de anel aromático, tal como, a título de exemplo apenas, halogênios podem reduzir, minimizar ou eliminar esta série de reação metabólica.

10                   Os compostos descritos aqui podem ser rotulados isotopicamente (por exemplo, com um radioisótopo) ou por outros métodos, incluindo, porém não limitados à utilização de cromóforos ou porções fluorescentes, rótulos bioluminescentes, ou rótulos quimioluminescentes. Os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem possuir um ou mais centros quirais e cada  
15 centro pode existir na configuração R ou S. Os compostos apresentados aqui incluem todas as formas diastereoméricas, enantioméricas, e epiméricas bem como as misturas apropriadas destes. Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais reagindo-se uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução  
20 oticamente ativo para formar par de compostos diastereoisoméricos, separando os diastereômeros e recuperando os enantiômeros oticamente puros. Ao mesmo tempo em que a resolução de enantiômeros pode ser realizada utilizando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos aqui descritos, complexos dissociáveis são preferidos (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Diastereômeros têm propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade, etc.) e podem ser facilmente separados tirando vantagem destas dissimilaridades. Os diastereômeros podem ser separados por cromatografia quiral, ou preferivelmente, por técnicas de separação/resolução com base nas diferenças  
25 em solubilidade. O enantiômero oticamente puro é então recuperado, juntamente com o agente de resolução, por qualquer método prático que não resultaria em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas apli-  
30

cáveis à resolução de estereoisômeros de compostos de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates e Resolutions", John Wiley e Sons, Inc., 1981, aqui incorporado por referência na íntegra.

5                   Adicionalmente, os compostos e métodos fornecidos aqui podem existir como isômeros geométricos. Os compostos e métodos fornecidos aqui incluem todos os isômeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), e zusammen (Z), bem como as misturas apropriadas destes. Em algumas situações, os compostos podem existir como tautômeros. Todos os tautômeros que são  
10 incluídos nas fórmulas descritas aqui são fornecidos por compostos e métodos inclusos. Além disso, todas as modalidades dos compostos e métodos fornecidos aqui, misturas de enantiômeros e/ou diastereoisômeros, resultando de uma única etapa preparativa, combinação, ou interconversão, podem também ser úteis para as aplicações descritas aqui.

#### 15 Composição farmacêutica/Formulação/Administração

A composição farmacêutica, como utilizado aqui, refere-se a uma mistura de um composto da Fórmula (I), (II), ou (III) com outros componentes químicos, tais como veículos, estabilizantes, diluentes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes espessantes, e/ou excipientes. A  
20 composição farmacêutica facilita a administração do composto a um organismo. A composição farmacêutica contendo os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) pode ser administrada em quantidade terapeuticamente eficaz das composições farmacêuticas por qualquer forma e rotina convencional conhecida na técnica incluindo, porém não limitada a: administração intrave-  
25 nosa, oral, retal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transdérmica, vaginal, ótica, nasal, e tópica.

Em geral, compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) serão administrados em quantidade terapeuticamente eficaz por meio de qualquer um dos modos habituais e aceitáveis conhecidos na técnica, ou singularmente ou  
30 em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar amplamente dependendo da severidade da doença, a idade e a saúde relativa do indivíduo, a potência do composto uti-

lizado e outros fatores. Em algumas modalidades, resultados satisfatórios são indicados serem obtidos sistemicamente em dosagens diárias de cerca de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada no mamífero maior, por exemplo, seres humanos, é na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, convenientemente administrada, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes ao dia ou em forma retardada. As formas de dosagem unitárias adequadas para administração oral compreendem de cerca de 1 a 50 mg de ingrediente ativo.

Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser administrados como composições farmacêuticas por qualquer rotina convencional, em particular enteralmente, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de suspensões ou soluções injetáveis, topicamente, por exemplo, na forma de loções, géis, unguentos ou cremes, ou em uma forma nasal ou supositório. Composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto da Fórmula (I), (II), ou (III) em forma livre ou em uma forma de sal farmacêuticamente aceitável em associação com pelo menos um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável podem ser fabricadas de uma maneira convencional por métodos de mistura, granulação ou revestimento. Por exemplo, composições orais podem ser comprimidos ou cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo juntamente com a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sucrose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietileno glicol; para comprimidos também c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e ou polivinilpirrolidona; se desejado d) disintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, colorantes, aromatizantes e adoçantes. Composições injetáveis podem ser suspensões ou soluções isotônicas aquosas, e supositórios podem ser preparados de suspensões ou emulsões graxas. As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, umectan-

tes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, eles podem também conter outras substâncias terapeuticamente valiosas.

5 Alguém pode administrar o composto em um local, em vez de maneira sistêmica, por exemplo, por meio de injeção do composto diretamente em um órgão, frequentemente em uma formulação de depósito ou de liberação controlada. Além disso, alguém pode administrar a composição farmacêutica contendo compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) em um sistema de liberação de fármaco alvejado, por exemplo, em uma lipossoma revestida  
10 com anticorpo específico do órgão. As lipossomas serão alvejadas e apreendidas seletivamente pelo órgão. Além disso, a composição farmacêutica contendo os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) pode ser fornecida na forma de uma formulação de rápida liberação, na forma de uma formulação de liberação prolongada, ou na forma de uma formulação de liberação intermediária.  
15

Para administração oral, compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser formulados facilmente combinando os compostos ativos com veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Tais veículos possibilitam os compostos descritos aqui serem formula-  
20 dos como comprimidos, pós, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, elixíres, polpas, suspensões e similares, para ingestão oral por um paciente a ser tratado.

Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas misturando-se um ou mais excipientes sólidos com um ou mais dos compos-  
25 tos aqui descritos, opcionalmente moendo a mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, após adição de auxiliares adequados, se desejado, para obter núcleos de comprimidos ou drágeas. Excipientes adequados são, em particular, cargas tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol; preparações de celulose tais como: por exemplo, amido  
30 de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulose, celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica; ou outros tais como: polivinilpirrolidona (PVP ou

povidona) ou fosfato de cálcio. Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como a croscarmelose sódica reticulada, polivinilpirrolidona, ágar, ou ácido algínico ou um sal destes tais como alginato de sódio. Núcleos de drágeas são fornecidos com revestimentos adequados. Para este propósito, soluções de açúcar concentradas podem ser utilizadas, que podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos adequados ou misturas solventes. Matéria corante ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de comprimidos ou drágeas para a identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

Preparações farmacêuticas que podem ser utilizadas oralmente incluem cápsulas de liberação controlada feitas de gelatina, bem como cápsulas macias, seladas, feitas de gelatina e um plastificante, tais como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de liberação controlada podem conter os ingredientes ativos em mistura com carga tal como lactose, aglutinantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas macias, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida, ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, estabilizantes podem ser adicionados. Todas as formulações para administração oral devem ser em dosagens adequadas para tal administração.

Para administração bucal ou sublingual, as composições podem tomar a forma de comprimidos, lozangos, ou géis formulados de maneira convencional. Injeções parentais podem envolver injeção em bolo ou infusão contínua. A composição farmacêutica de Fórmula (I), (II), ou (III) pode ser em uma forma adequada para injeção parenteral como suspensões, soluções ou emulsões estéreis em veículos oleosos ou aquosos, e pode conter agentes formuladores tais como agentes de suspensão, de estabilização e/ou de dispersão. Formulações farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos em forma solúvel em água. Adicionalmente, suspensões dos compostos ativos podem ser prepa-

radas como suspensões de injeção oleosas apropriadas. Solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos tais como óleo de sésamo, ou ésteres de ácido graxo sintéticos, tais como oleato de etila ou triglicerídeos, ou lipossomas. As suspensões de injeção aquosas podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como carboximetil celulose sódica, sorbitol, ou dextrana. Opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizantes ou agentes adequados que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser em forma de pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água livre de pirogênio estéril, antes do uso.

Os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser administrados topicamente e podem ser formulados em uma variedade de composições topicamente administráveis, tais como soluções, suspensões, loções, géis, pastas, bastões com medicamento, bálsamos, cremes ou unguentos. Tais compostos farmacêuticos podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes de intensificação tonicidade, tampões e conservantes.

Formulações adequadas para aplicações transdérmicas incluem uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da Fórmula (I), (II), ou (III) com um veículo. A veículo pode incluir solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para ajudar a passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdérmicos são na forma de uma bandagem compreendendo um membro de reforço, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de controle da taxa para liberar o composto para a pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predeterminada durante um período prolongado de tempo, e recursos para prender o dispositivo à pele. As formulações transdérmicas de matriz podem também ser utilizadas. Formulações adequadas para aplicação tópica, por exemplo, à pele e olhos, são preferivelmente soluções aquosas, unguentos, cremes ou géis bem conhecidos na técnica. Tais podem conter agentes solubilizantes, estabilizantes, intensificadores da tonicidade, tampões e conservantes.

Formulações adequadas para administração transdérmica de compostos tendo a estrutura de Fórmula (I), (II), ou (III) podem empregar dispositivos de liberação transdérmica e emplastos de liberação transdérmica e podem ser emulsões lipofílicas ou tamponadas, soluções aquosas, dissolvidas e/ou dispersas em um polímero ou um adesivo. Tais emplastos podem ser construídos para liberação contínua, pulsátil, ou em demanda de agentes farmacêuticos. Todavia ainda, liberação transdérmica dos compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) pode ser realizada por métodos de emplastos iontoforético e similares. Adicionalmente, emplastos transdérmicos podem fornecer liberação controlada dos compostos de Fórmula (I), (II), ou (III). A taxa de absorção pode ser reduzida utilizando-se membranas de controle da taxa ou capturando o composto dentro de uma matriz polímera ou gel. Ao contrário, os intensificadores de absorção podem ser utilizados para aumentar a absorção. Um intensificador de absorção ou veículo pode incluir solventes farmacêuticamente aceitáveis absorvíveis para ajudar a passagem através da pele. Por exemplo, dispositivos transdérmicos são na forma de uma bandagem compreendendo um membro de reforço, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de controle da taxa para liberar o composto para a pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predeterminada durante um período de tempo prolongado, e recursos para prender o dispositivo à pele.

Para administração por inalação, os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser em uma forma como um aerossol, uma névoa ou um pó. Composições farmacêuticas de Fórmula (I), (II), ou (III) são convenientemente liberadas na forma de uma apresentação de spray aerossol de pacotes pressurizados ou um nebulizador, com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado a unidade de dosagem pode ser determinada fornecendo uma válvula para liberar uma quantidade medida. Cápsulas e cartuchos de, tal como, a título de exemplo apenas, gelatina para uso em um inalador ou insuflador podem ser formuladas contendo uma mistura de pó do composto

e uma base de pó adequada tal como lactose ou amido.

Os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem também ser formulados em composições retais tais como enemas, géis retais, espumas retais, aerossóis retais, supositórios, supositórios de geléia, ou enemas de retenção, contendo bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos, bem como polímeros sintéticos tais como polivinilpirrolidona, PEG, e similares. Em formas de supositório das composições, uma cera de baixa fusão tal como, porém não limitada a, uma mistura de glicerídeos de ácido graxo, opcionalmente em combinação com manteiga de cacau é primeiro fundida.

Na prática dos métodos de tratamento ou uso fornecido aqui, quantidade terapeuticamente eficaz de compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) fornecidos aqui é administrada em uma composição farmacêutica a um mamífero tendo a doença ou condição a ser tratada. Preferivelmente, o mamífero é um ser humano. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar amplamente dependendo da severidade da doença, a idade e a saúde relativa do indivíduo, a potência do composto utilizado e outros fatores. Os compostos podem ser utilizados singularmente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos como componentes de misturas.

Composições farmacêuticas podem ser formuladas de maneira convencional utilizando um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser utilizadas farmacêuticamente. Formulação apropriada é dependente da via de administração escolhida. Qualquer das técnicas bem conhecidas, veículos, e excipientes pode ser utilizada como adequado e como entendido na técnica. Composições farmacêuticas compreendendo um composto da Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser fabricadas de uma maneira convencional, tal como, a título de exemplo apenas, por métodos de mistura convencional, dissolução, granulação, fabricação de drágea, levigação, emulsificação, encapsulação, captura ou processos de compressão.

As composições farmacêuticas incluirão pelo menos um veículo,

diluyente, ou excipiente farmacologicamente aceitável e pelo menos um composto da Fórmula (I), (II), ou (III) descrito aqui como um ingrediente ativo em forma de ácido livre ou base livre, ou em uma forma de sal farmacologicamente aceitável. Além disso, os métodos e composições farmacêuticas descritos aqui incluem o uso de N-óxidos, formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos), bem como metabólitos ativos destes compostos tendo o mesmo tipo de atividade. Em algumas situações, compostos podem existir como tautômeros. Todos os tautômeros são incluídos no escopo dos compostos apresentados aqui. Adicionalmente, os compostos descritos aqui podem existir em formas não solvatadas bem como solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol, e similares. As formas solvatadas dos compostos apresentados aqui são também consideradas serem descritas aqui. Além disso, as composições farmacêuticas podem incluir outros agentes, veículos, adjuvantes farmacológicos ou farmacêuticos, tais como agentes conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica, e/ou tampões. Além disso, as composições farmacêuticas podem também conter outras substâncias terapêuticamente valiosas.

Métodos para a preparação de composições compreendendo os compostos descritos aqui incluem formulação dos compostos com um ou mais excipientes ou veículos inertes, farmacologicamente aceitáveis para formar sólido, semi-sólido ou líquido. Composições sólidas incluem, porém não estão limitadas a, pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, selos, e supositórios. Composições líquidas incluem soluções em que um composto é dissolvido, emulsões compreendendo um composto, ou uma solução contendo lipossomas, micelas, ou nanopartículas compreendendo um composto como descrito aqui. Composições semi-sólidas incluem, porém não estão limitadas a, géis, suspensões e cremes. As composições podem ser em suspensões ou soluções líquidas, formas sólidas adequadas para suspensão ou solução em um líquido antes do uso, ou como emulsões. Estas composições podem também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas, tais como agentes umectantes ou emulsificantes,

agentes de tamponamento de pH, e assim em diante.

Um sumário de composições farmacêuticas descritas aqui pode ser encontrado, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Décima Nona Edição (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. e Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nova Iorque, N.Y., 1980; e Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sétima Edição (Lippincott Williams & Wilkins 1999), aqui incorporados por referência na íntegra.

#### Métodos de Administração e Métodos de Tratamento

Compostos de Fórmula (I), (II), ou (III), e/ou seus respectivos derivados farmacêuticamente aceitáveis, são úteis no tratamento ou controle de distúrbios proliferativos celulares, em particular, distúrbios oncológicos. Estes compostos e formulações contendo os referidos compostos são particularmente úteis no tratamento ou controle de tumores sólidos, tal como, por exemplo, tumores de mama, cólon, pulmão e próstata. Desse modo, são também descritos métodos para tratar tais tumores sólidos administrando a um paciente em necessidade de tal terapia, uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I), (II), ou (III), e/ou seus respectivos derivados farmacêuticamente aceitáveis destes. A determinação de uma quantidade terapêuticamente eficaz inclui-se na técnica.

Os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser utilizados na preparação de medicamentos para o tratamento de doenças ou condições em que a atividade de cinase contribui para uma patologia e/ou sintomatologia da doença. Além disso, um método para tratar quaisquer das doenças ou condições descritas aqui em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, envolve a administração de composições farmacêuticas contendo pelo menos um composto da Fórmula (I), (II), ou (III), ou a sal farmacêuticamente aceitável, N-óxido farmacêuticamente aceitável, metabólito farmacêuticamente ativo, pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, solvato farmacêuticamente aceitável, ou outros derivados farmacêuticamente aceitáveis des-

tes, em quantidade terapêuticamente eficaz ao referido indivíduo.

As composições contendo o(s) composto(s) descritos aqui podem ser administradas para tratamentos profiláticos e/ou terapêuticos. Em aplicações terapêuticas, as composições são administradas a um paciente já

5 sofrendo de uma doença ou condição, em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos parcialmente interromper os sintomas da doença ou condição. Quantidades eficazes para este uso dependerá da gravidade e curso da doença ou condição, terapia prévia, o estado de saúde do paciente, peso, e resposta aos fármacos, e o diagnóstico do médico que está reali-

10 zando o tratamento. É considerado bem incluso na experiência da técnica para alguém determinar tais quantidades terapêuticamente eficazes por experimentação de via (incluindo, porém não limitada a, uma experiência clínica de escala de dose).

Composições contendo o(s) composto(s) descritos aqui podem

15 ser utilizadas para tratar uma condição ou estado de doença incluindo, porém não limitada à leucemia mielóide crônica (CML), leucemia linfocítica aguda, reimplante de células da medula óssea purificadas, aterosclerose, trombose, gliomas, sarcomas, câncer de próstata, câncer de cólon, câncer de mama, e câncer de ovário, câncer de pulmão de célula pequena, psoríase, escleroderma, fibrose, proteção de células-tronco após tratamento de

20 agentes quimioterápicos, asma, transplante alogênico, rejeição de tecido, bronquiolite obliterativa (OB), restenose, tumores de Wilms, neuroblastomas, células de câncer epiteliais mamárias, displasia tanatofórica, interrupção do crescimento, desenvolvimento ósseo anormal, cânceres tipo mieloma, hiper-

25 tensão, retinopatia diabética, psoríase, Sarcoma de Kaposi, neovascularização crônica devido à degeneração macular, artrite reumatóide, hemangioma infantil, artrite reumatóide, outras doenças autoimunes, agregação de plaqueta induzida por trombina, distúrbios de imunodeficiência, alergias, osteoporose, osteoartrite, doenças neurodegenerativas, isquemia hepática, infarto

30 do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, outras doenças cardíacas, tumorigênese mediada por HTLV-1, hiperplasia, fibrose pulmonar, angiogênese, estenose, choque de endotoxina, nefrite glomerular, insultos genotóxi-

cos, inflamação crônica, e outras doenças inflamatórias, em um paciente em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito, ou um tautômero, pró-fármaco, solvato, ou sal destes.

5                   No caso onde a condição do paciente não melhora, na discricção do médico a administração dos compostos pode ser administração crônica, isto é, durante um período de tempo prolongado, incluindo em toda a duração da vida do paciente, a fim de melhorar ou de outro modo controlar ou limitar os sintomas da doença ou condição do paciente. No caso onde o estado do paciente melhora, na discricção do médico a administração dos compostos pode ser feita continuamente ou temporariamente suspensa durante uma certa duração do tempo (isto é, um "fármaco holiday").

15                   Uma vez que a melhora das condições do paciente ocorreu, uma dose de manutenção é administrada se necessário. Subseqüentemente, a dosagem ou a freqüência de administração, ou ambas, podem ser reduzidas, como uma função dos sintomas, para um nível no qual a doença ou condição melhorada é retida. Pacientes podem, entretanto, requerer tratamento intermitente em uma base a longo prazo em qualquer recorrência de sintomas.

20                   Em certos casos, pode ser apropriado administrar quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos descritos aqui (ou um sal farmacêuticamente aceitável, N-óxido farmacêuticamente aceitável, metabólito farmacêuticamente ativo, pró-fármaco farmacêuticamente aceitável, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, e outros derivados farmacêuticamente aceitáveis destes) em combinação com outro agente terapêutico. A título de exemplo apenas, se um dos efeitos colaterais experimentados por um paciente no recebimento de um dos compostos inclusos é inflamação, então pode ser apropriado administrar um agente antiinflamatório em combinação com o agente terapêutico inicial. Ou, a título de exemplo apenas, a eficácia terapêutica de um dos compostos descritos aqui pode ser realizada por administração de um adjuvante (isto é, sozinho o adjuvante pode apenas ter benefício terapêutico mínimo, porém em combinação com ou-

tro agente terapêutico, o benefício terapêutico geral ao paciente é realçado). Ou, a título de exemplo apenas, o benefício experimentado por um paciente pode ser aumentado administrando-se um dos compostos descritos aqui com outro agente terapêutico (que também inclui um regime terapêutico) que também tem benefício terapêutico.

Em qualquer caso, independente da doença ou condição que está sendo tratada, o benefício geral experimentado pelo paciente pode simplesmente ser aditivo dos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode experimentar um benefício sinérgico. Por exemplo, efeitos sinérgicos podem ocorrer com outras substâncias imunomodulatórias ou antiinflamatórias, por exemplo, quando utilizadas em combinação com ciclosporina, rapamicina, ou ascomicina, ou análogos imunossupressores destes, por exemplo, ciclosporina A (CsA), ciclosporina G, FK-506, rapamicina, ou compostos comparáveis, corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribin, ácido micofenólico, mofetila de micofenolato, 15-deoispergualina, anticorpos imunossupressores, especialmente anticorpos monoclonais para receptores de leucócito, por exemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 ou seus ligandos, ou outros compostos imunomodulatórios, tais como CTLA41g. Onde compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) são administrados em conjunto com outras terapias, dosagens dos compostos co-administrados de fato variarão dependendo do tipo de co-fármaco empregado, do fármaco específico empregado, da condição que está sendo tratada e assim em diante.

Por exemplo, efeitos sinérgicos podem também ocorrer com compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) e outras substâncias utilizadas no tratamento de hipocalcemia, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, em particular insuficiência renal crônica, restenose, aterosclerose, síndrome X, obesidade, nefropatia, infarto pós-miocardial, doença cardíaca coronariana, formação aumentada de colágeno, fibrose e remodelagem seguindo hipertensão e disfunção endotelial. Exemplos de tais compostos incluem agentes antiobesidade, tais como orlistat, agentes anti-hipertensivos, agentes inotrópicos e agentes hipolipidêmicos incluindo, po-

rém não limitados a, diuréticos de alça, tais como ácido etacrínico, furose-  
da e torsemida; inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE), tais  
como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perino-  
dopril, quinapril, ramipril e trandolepril; inibidores da bomba de membrana de  
5 Na-K-ATPase, tal como digoxina; inibidores de neutralendopeptidase (NEP);  
inibidores de ACE/NEP, tais como omapatrilat, sampatrilat, e fasidotril; anta-  
gonistas de angiotensina II, tais como candesartan, eprosartan, irbesartan,  
losartan, telmisartan e valsartan, em particular valsartan; bloqueadores de  
receptor  $\beta$ -adrenérgico, tais como acebutolol, betaxolol, bisoprolol, metopro-  
10 lol, nadolol, propanolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos, tais como digo-  
xina, dobutamina e milrinona; bloqueadores de canal de cálcio, tais como  
amlodipina, bepridila, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipi-  
na, nisoldipina e verapamil; e inibidores de 3-hidróxi-3-metil-glutaril coenzima  
A redutase (HMG-CoA), tais como lovastatina, pitavastatina, sinvastatina,  
15 pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastati-  
na, atorvastatina, rosuvastatina e rivastatina. Assim que os compostos des-  
critos aqui são administrados em conjunto com outras terapias, dosages dos  
compostos co-administrados de fato variarão dependendo do tipo de co-  
fármaco empregado, no fármaco específico empregado, da doença ou con-  
dição que está sendo tratada e assim em diante. Além disso, quando co-  
20 ministrado com um ou mais agentes biologicamente ativos, o composto  
fornecido aqui pode ser administrado ou simultaneamente com o(s) agen-  
te(s) biologicamente ativo(s), ou seqüencialmente. Se administrado seqüen-  
cialmente, o médico atendente decidirá sobre a seqüência apropriada de  
25 administração da proteína em combinação com o(s) agente(s) biologicamen-  
te ativo(s).

Em qualquer caso, os agentes terapêuticos múltiplos (um dos  
quais é um dos compostos descritos aqui) podem ser administrados em  
qualquer ordem ou mesmo simultaneamente. Se simultaneamente, os agen-  
30 tes terapêuticos múltiplos podem ser fornecidos em uma forma unificada,  
simples, ou em formas múltiplas (a título de exemplo apenas, ou como uma  
única pílula ou como duas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos

pode ser dado em múltiplas doses, ou ambos podem ser dados como múltiplas doses. Se não simultânea, o tempo entre as múltiplas doses pode variar de mais do que zero semanas a menos do que quatro semanas. Além disso, os métodos de combinação, composições e formulações não devem ser limitadas ao uso de apenas dois agentes; consideramos o uso de múltiplas combinações terapêuticas.

Além disso, os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) podem também ser utilizados em combinação com procedimentos que podem fornecer benefício adicional ou sinérgico ao paciente. A título de exemplo apenas, pacientes são esperados encontrarem benefício terapêutico e/ou profilático nos métodos aqui descritos, em que composições farmacêuticas contendo compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) e/or combinações com outros produtos terapêuticos são combinadas com teste genético para determinar se aquele indivíduo é um veículo de um gene mutante que é conhecido estar correlacionado com certas doenças ou condições.

Os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) e terapias de combinação podem ser administrados antes, durante ou após a ocorrência de uma doença ou condição, e o tempo de administração da composição contendo um composto pode variar. Desse modo, por exemplo, os compostos podem ser utilizados como um profilático e podem ser administrados continuamente a indivíduos com uma propensão às condições ou doenças de modo a prevenir a ocorrência da doença ou condição. Os compostos e composições podem ser administrados a um indivíduo durante, ou assim que possível após o início dos sintomas. A administração dos compostos pode ser iniciada dentro das primeiras 48 horas do início dos sintomas, preferivelmente dentro das primeiras 48 horas do início dos sintomas, mais preferivelmente dentro das primeiras 6 horas do início dos sintomas, e mais preferivelmente dentro de 3 horas do início dos sintomas. A administração inicial pode ser por meio de qualquer via prática, tal como, por exemplo, uma injeção intravenosa, uma injeção em bolos, infusão durante 5 minutos a cerca de 5 horas, uma pílula, uma cápsula, emplastro transdérmico, liberação bucal, e similares, ou combinação destes. Um composto é preferivelmente administrado assim que

for praticável após o início da doença ou condição ser detectado ou suspeito, e durante uma duração de tempo necessário para o tratamento da doença, tal como, por exemplo, de cerca de 1 mês a cerca de 3 meses. A duração do tratamento pode variar para cada indivíduo, e a duração pode ser determinada utilizando os critérios conhecidos. Por exemplo, o composto ou uma  
5 formulação contendo o composto pode ser administrado durante pelo menos 2 semanas, preferivelmente cerca de 1 mês a cerca de 5 anos, e mais preferivelmente de cerca de 1 mês a cerca de 3 anos.

A composição farmacêutica descrita aqui pode ser em formas de  
10 dosagem adequadas para administração única de dosagens precisas. Em forma de dosagem unitária, a formulação é dividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas de um ou mais compostos. A dosagem unitária pode ser na forma de um pacote contendo quantidades discretas da formulação. Exemplos não-limitantes são comprimidos ou cápsulas empacota-  
15 dos, e pós em frasconetes ou ampolas. Composições de suspensão aquosas podem ser empacotadas em recipientes que não podem ser novamente fechados de dose única. Alternativamente, recipientes que podem ser novamente fechados de múltiplas doses podem ser utilizados, em cujo caso é típico incluir um conservante na composição. A título de exemplo apenas,  
20 formulações para injeção parenteral podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, que incluem, porém não estão limitadas à ampolas, ou em recipientes de múltiplas doses, com um conservante adicionado.

Em algumas modalidades, as dosagens diárias apropriadas para os compostos de Fórmula (I), (II), ou (III) descritos aqui são de cerca de 0,03  
25 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada no mamífero maior, incluindo, porém não limitadas a, seres humanos, é na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, convenientemente administrada em doses divididas, incluindo, porém não limitada a, até quatro vezes ao dia ou em forma retardada. As formas de dosagem unitárias adequadas para adminis-  
30 tração oral compreendem de cerca de 1 a 50 mg de ingrediente ativo. As faixas anteriores são meramente sugestivas, visto que um número de variáveis quanto a um regime de tratamento individual é grande, e excursões

consideráveis destes valores recomendados não são raras. Tais dosagens podem ser alteradas dependendo de diversas variáveis, não limitadas à atividade do composto utilizado, a doença ou condição a ser tratada, o modo de administração, os requisitos do paciente individual, a severidade da doença ou condição que está sendo tratada, e o diagnóstico do médico.

5 A toxicidade e eficácia terapêutica de tais regimes terapêuticos pode ser determinada pelos procedimentos farmacêuticos padrão em culturas celulares ou animais experimentais, incluindo, porém não limitados a, para a determinação da LD50 (a dose letal para 50% da população) e a 10 ED50 (a dose terapêuticamente eficaz em 50% da população). A relação de dose entre os efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expressa como a relação entre LD50 e ED50. Compostos exibindo índices terapêuticos elevados são preferidos. Os dados obtidos dos ensaios de cultura celular e estudos animais podem ser utilizados na formulação de uma 15 faixa de dosagem para utilização em humano. A dosagem de tais compostos situa-se preferivelmente dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem a ED50 com toxicidade mínima. A dosagem pode variar dentro desta faixa dependendo da forma de dosagem empregada e a via de administração utilizada.

#### 20 Kits/Artigos de Fabricação

Para uso nas aplicações terapêuticas aqui descritas, kits e artigos de fabricação são também descritos aqui. Tais kits podem compreender um veículo, pacote, ou recipiente que é compartimentalizado para receber um ou mais recipientes tais como frasconetes, tubos, e similares, cada um 25 do(s) recipiente(s) compreendendo um dos elementos separados a ser utilizado em um método descrito aqui. Recipientes adequados incluem, por exemplo, frascos, frasconetes, seringas, e tubos de teste. Os recipientes podem ser formados de uma variedade de materiais tais como vidro ou plástico.

30 Por exemplo, o(s) recipiente(s) podem compreender um ou mais compostos aqui descritos, opcionalmente em uma composição ou em combinação com outro agente como aqui descrito. O(s) recipiente(s) opcional-

mente têm uma porta de acesso estéril (por exemplo, o recipiente pode ser uma bolsa de solução intravenosa ou um frascote tendo uma tampa perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica). Tais kits opcionalmente compreendendo um composto com uma descrição de identificação ou rótulo ou instruções com relação a seu uso nos métodos descritos aqui.

Um kit tipicamente poderá compreender um ou mais recipientes adicionais, cada qual com um ou mais dos vários materiais (tais como reagentes, opcionalmente em forma concentrada, e/ou dispositivos) desejáveis de um ponto de vista comercial e do usuário para uso de um composto descrito aqui. Exemplos não-limitantes de tais materiais incluem, porém não estão limitados a, tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas; veículo, pacote, recipiente, frascote e/ou rótulos de tubo listando os conteúdos e/ou instruções de uso, e suplementos de pacote com instruções de uso. Uma série de instruções tipicamente também será incluída.

Um rótulo pode ser sobre ou associado com o recipiente. Um rótulo pode ser sobre um recipiente quando letras, números ou outros caracteres formando o rótulo são ligados, moldados gravados no próprio recipiente; um rótulo pode estar associado com um recipiente quando ele está presente dentro de um receptáculo ou veículo que também retém o recipiente, por exemplo, como um suplemento de pacote. Um rótulo pode ser utilizado para indicar que os conteúdos devem ser usados para uma aplicação terapêutica específica. O rótulo pode também indicar orientações para uso dos conteúdos, tal como nos métodos aqui descritos.

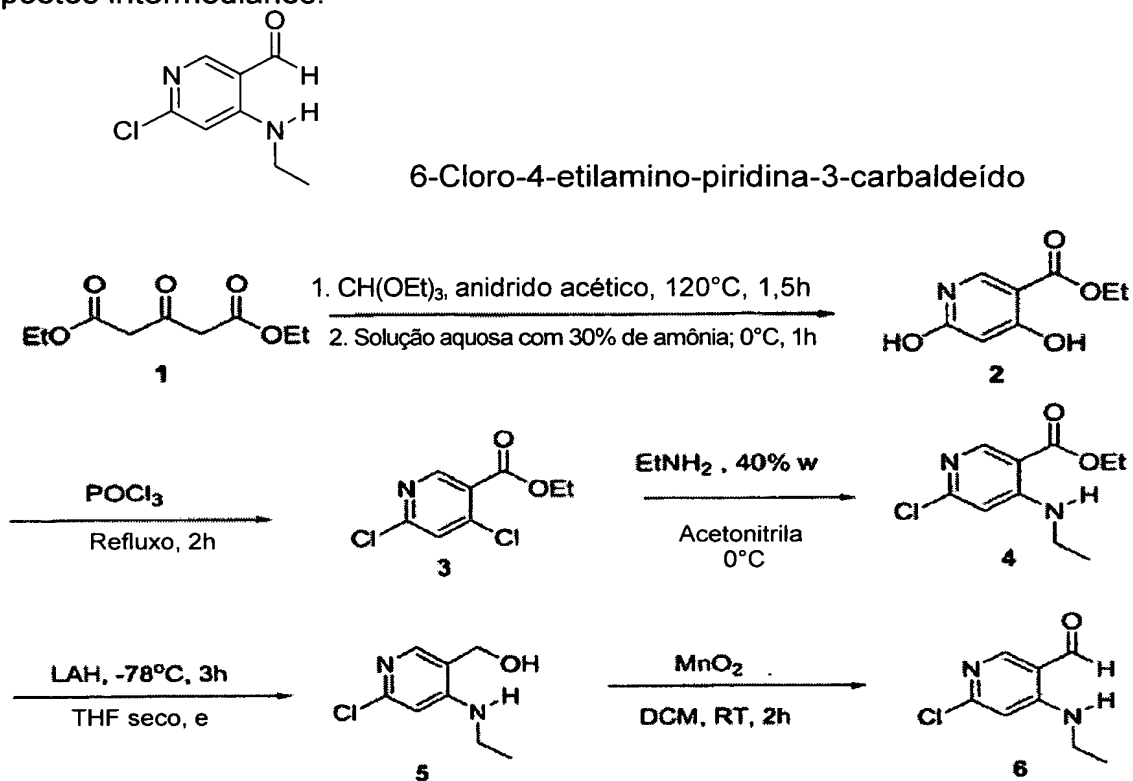
#### EXEMPLOS

Os seguintes exemplos fornecem métodos ilustrativos para preparar e testar a eficácia e segurança dos compostos da Fórmula (I), (II), ou (III). Estes exemplos são fornecidos para propósitos ilustrativos apenas e não para limitar o escopo das reivindicações fornecidas aqui. Todos os métodos descritos e reivindicados aqui podem ser feitos e executados sem experimentação indevida na luz da presente descrição. Será evidente para aqueles versados na técnica que variações podem ser aplicadas aos métodos e nas etapas ou na sequência de etapas do método descrito aqui sem diver-

gir do conceito, espírito e escopo das reivindicações. Todas tais modificações e substitutos similares evidentes para aqueles versados na técnica são considerados estar dentro do espírito, escopo e conceito das reivindicações anexas.

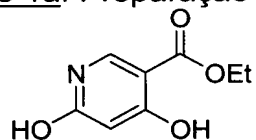
5 **Exemplo 1:** Síntese de 6-Cloro-4-etilamino-piridina-3-carbaldeído

Estrutura química de 6-Cloro-4-etilamino-piridina-3-carbaldeído é mostrada abaixo, e o Esquema 1 ilustra várias etapas para preparar os compostos intermediários.



**Esquema 1**

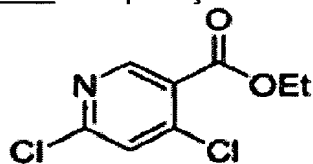
10 **Example 1a:** Preparação de etil éster de ácido 4,6-Diidróxi-nicotínico



Misturar o 1,3-acetonadicarboxilato de dietila (10,11 g, 50 mmols) com ortoformiato de trietila (8,14 g, 55 mmols) e anidrido acético (10,20 g, 100 mmols) em um frasco de 100 ml e aquecer até  $120^\circ\text{C}$  durante 1,5 hora. O produto bruto é destilado sob vácuo (150-200 mmHg) perto de  $90 - 100^\circ\text{C}$ , a solução oleosa amarela-clara é coletada no condensador. O

resíduo deixado é resfriado em gelo e misturado com 30% de amônia (4 ml). A reação é continuada em banho gelado durante 1 hora e em seguida acidificada com 2N de HCl para pH<5. Removido o solvente sob vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea empregando-se E-  
 5 A/Hexano (1:1). O produto final etil éster de ácido 4,6-Diidróxi-nicotínico é um óleo claro, 2,85 g.

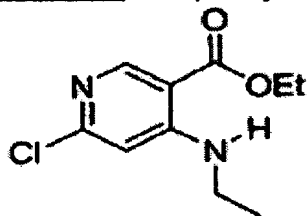
Exemplo 1b: Preparação de etil éster de ácido 4,6-Dicloro-nicotínico



etil éster de ácido 4,6-Dicloro-nicotínico

Etil éster de ácido 4,6-Diidróxi-nicotínico (2,85 g) é misturado com POCl<sub>3</sub> puro 25 ml em um frasco de 100 ml e aquecido até 110°C duran-  
 10 te 2 horas. Após resfriar, a maioria do POCl<sub>3</sub> é removido sob vácuo. O produto de cor escura cru é misturado em pequena quantidade de mistura de água gelada, e neutralizado com solução de carbonato de sódio saturada. Extrair o produto empregando-se 200 ml de acetato de etila durante um par de horas. A camada orgânica combinada é lavada por solução de cloreto de  
 15 sódio saturada e secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após remover o solvente, o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea empregando-se EA/Hexano (15:85). O produto final etil éster de ácido 4,6-Dicloro-nicotínico é um sólido branco, 3,05 g.

Exemplo 1c: Preparação de etil éster de ácido 6-Cloro-4-etilamino-nicotínico

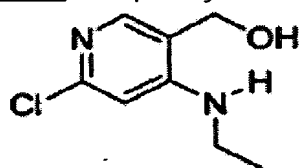


etil éster de ácido 6-Cloro-4-etilamino-nicotínico

Etil éster de ácido 4,6-Dicloro-nicotínico (2,19 g, 10 mmols) é dissolvido em 30 ml de acetonitrila e resfriado a 0°C, vagorosamente adicionar 4 ml de solução de etilamina (40% de solução aquosa de etilamina, 50 mmols). A reação é agitada a 0°C durante 30 minutos e aquecida até temperatura ambiente durante outras 2 horas. Remover o solvente sob vácuo e  
 25 purificar o produto bruto por cromatografia instantânea empregando-se E-

A/Hexano (30:70). O produto final etil éster de ácido 6-Cloro-4-etilamino-nicotínico é um sólido branco, 2,03g.

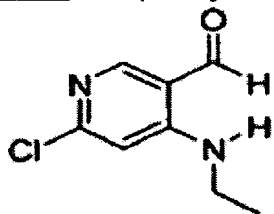
Exemplo 1d: Preparação de (6-Cloro-4-etilamino-piridin-3-il)-metanol



(6-Cloro-4-etilamino-piridin-3-il)-metanol

Etil éster de ácido 6-Cloro-4-etilamino-nicotínico (2,03 g, 9,5  
 5 mmols) é dissolvido em 30 ml de THF anidro e resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Adicio-  
 nar 20 ml de solução de LAH THF (1M de solução de THF, 20 mmols) vaga-  
 rosamente e continuar a reação durante 3 horas a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Aquecer a reação  
 à temperatura ambiente vagorosamente e verificar TLC para verificar se ne-  
 nhum material de partida foi deixado. Adicionar pequena quantidade de Me-  
 10 OH/EA (1:1), misturar vagorosamente para destruir o excesso de LAH. O  
 produto bruto passa através de um tampão de celite e é lavado por EA du-  
 rante um par de horas. Após remover o solvente sob vácuo, o produto bruto  
 é purificado por cromatografia instantânea empregando-se MeOH/DCM  
 (5%:95%). O produto final (6-Cloro-4-etilamino-piridin-3-il)-metanol é um só-  
 15 lido branco, 1,40 g.

Exemplo 1e: Preparação de 6-Cloro-4-etilamino-piridina-3-carbaldeído



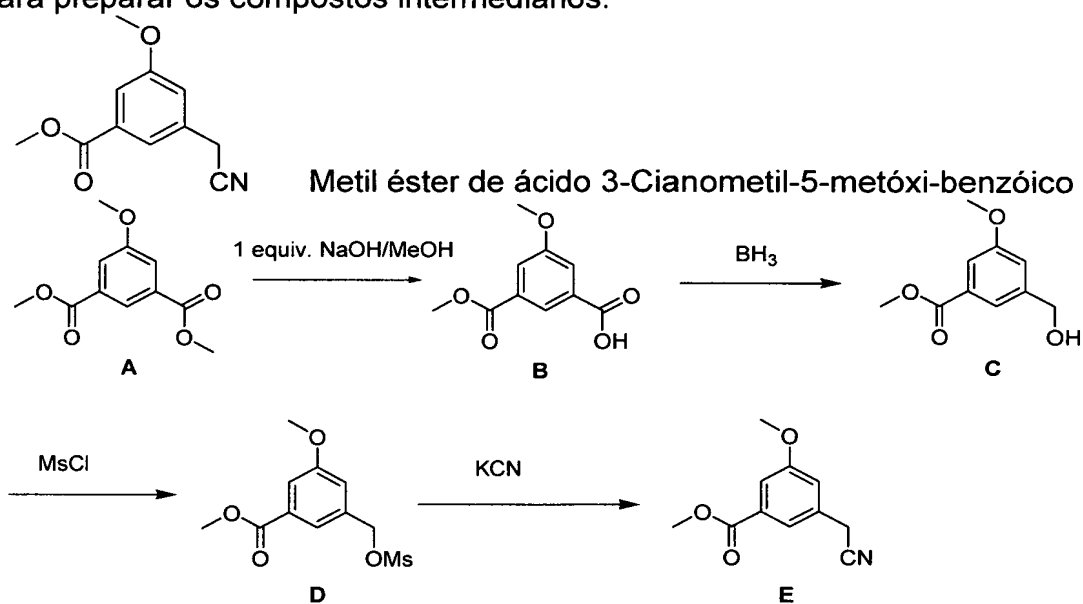
6-Cloro-4-etilamino-piridina-3-carbaldeído

(6-Cloro-4-etilamino-piridin-3-il)-metanol (1,40 g, 8,1 mmols) é  
 dissolvido em 40 ml de DCM e 7,0 g de  $\text{MnO}_2$  (81 mmols) é adicionado. A  
 reação é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida a  
 20 solução reacional passa através de um tampão de celite e lavada por EA.  
 Após remover o solvente sob vácuo, o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea empregando-se EA/Hexano (3:7). O produto final 6-Cloro-4-etilamino-piridina-3-carbaldeído é um sólido branco, 1,30 g.

Exemplo 2: Síntese de metil éster de ácido 3-Cianometil-5-metóxi-benzóico

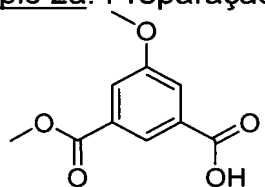
25 A estrutura química de metil éster de ácido 3-Cianometil-5-

metóxi-benzóico é mostrada abaixo, e o Esquema 2 ilustra várias etapas para preparar os compostos intermediários.



### Esquema 2

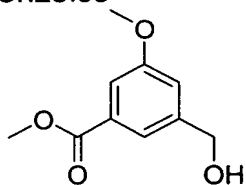
#### Exemplo 2a: Preparação de monometil éster de ácido 5-Metóxi-isoftálico



Monometil éster de ácido 5-Metóxi-isoftálico

- 5                    Dimetil éster de ácido 5-Metóxi-isoftálico (5 g, 22,3 mmols) e NaOH (0,892 g, 22,3 mmols) é misturado em 50 ml de metanol e refluxado a 80°C durante a noite. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente e o solvente é removido por evaporação giratória. O sólido é tratado com HCl e o sólido é coletado por filtração, lavado com água e secado sob vá-
- 10                    cuo para fornecer monometiéster de ácido 5-Metóxi-isoftálico como sólido branco (4,0 g, 85%).

#### Exemplo 2b: Preparação de metil éster de ácido 3-Hidroxi-5-metóxi-benzóico

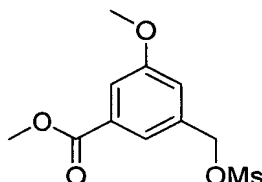


Metil éster de ácido 3-Hidroxi-5-metóxi-benzóico

Monometil éster de ácido 5-Metóxi-isoftálico (4 g, 19 mmols) é

dissolvido em 25 ml de THF seco e em seguida 25 ml de 1N borano em THF é adicionado gota a gota em temperatura ambiente. A reação é agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. O solvente é removido por evaporação giratória. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea em sílica gel para fornecer metil éster de ácido 3-Hidroximetil-5-metóxi-benzóico (2,9 g, 78%).

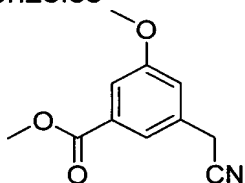
**Exemplo 2c:** Preparação de metil éster de ácido 3-Metanossulfoniloximetil-5-metóxi-benzóico



metil éster de ácido 3-Metanossulfoniloximetil-5-metóxi-benzóico

Metil éster de ácido 3-Hidroximetil-5-metóxi-benzóico (2,9 g, 14,8 mmols) é dissolvido em 80 ml de cloreto de metileno seco, resfriado a 0°C, seguido pela adição de 1,2 equivalente de TEA e 1,15 equivalente de MsCl. A reação é agitada sobre gelo durante 30 minutos em seguida por temperatura ambiente durante 2 horas. Após a reação ser concluída, 80 ml 10% de solução de NaHCO<sub>3</sub> é adicionado à mistura reacional. A mistura reacional é extraída três vezes com 80 ml de cloreto de metileno. A fase orgânica é combinada e lavada com salmoura e secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O produto bruto é empregado sem outra purificação.

**Exemplo 2d:** Preparação de metil éster de ácido 3-Cianometil-5-metóxi-benzóico



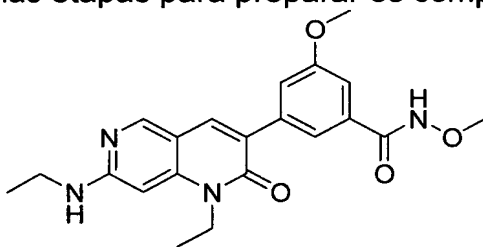
metil éster de ácido 3-Cianometil-5-metóxi-benzóico

Metil éster de ácido 3-Metanossulfoniloximetil-5-metóxi-benzóico (4 g, 14 mmols) é dissolvido em 50 ml de DMF e 1,4 g de KCN é adicionado a 0°C. A reação é aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Após a reação ser concluída, 120 ml de água é adicionado e a mistura reacional é extraída com 100 ml de éter três vezes. A fase orgânica é com-

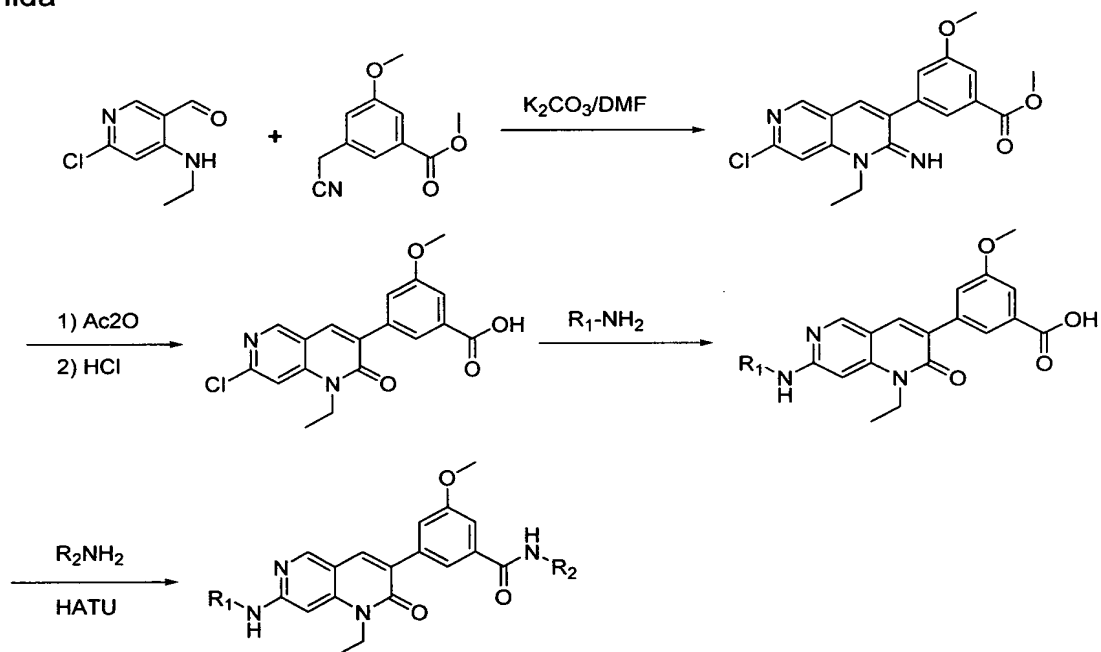
binada e lavada com salmoura, secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea em sílica gel para fornecer o produto final (2,1 g, 71%);  $^1\text{H}$  RMN acetona- $d_6$ ,  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,91 (m, 6H).

5 **Exemplo 3:** Síntese de 3-(1-Etil-7-etilamino-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5,N-dimetóxi-benzamida

3-(1-Etil-7-etilamino-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5,N-dimetóxi-benzamida pode ser preparado empregando-se 6-Cloro-4-etilamino-piridina-3-carbaldeído do Exemplo 1 e metil éster de ácido 3-Cianometil-5-metóxi-benzóico do Exemplo 2 como materiais de partida. O Esquema 3 ilustra várias etapas para preparar os compostos intermediários.



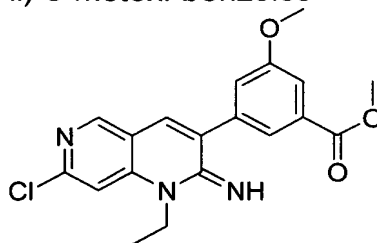
3-(1-Etil-7-etilamino-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5,N-dimetóxi-benzamida



**Esquema 3**

15 **Exemplo 3a:** Preparação de metil éster de ácido 3-(7-Cloro-1-etil-2-imino-

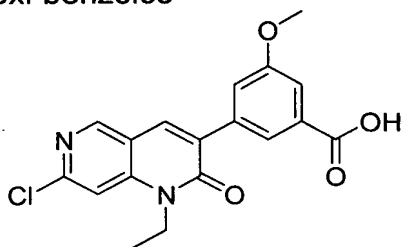
## 1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico



metil éster de ácido 3-(7-Cloro-1-etil-2-imino-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico

6-Cloro-4-etilamino-piridina-3-carbaldeído (370 mg, 2 mmols),  
 5 metil éster de ácido 3-Cianometil-5-metóxi-benzóico (410 mg, 2 mmols) e  
 $K_2CO_3$  (0,9 g, 6 mmols) são misturados em 10 ml de DMF seco e agitados a  
 100°C durante 8 horas. A mistura reacional é diluída em 70 ml de água e  
 extraída com 80 ml de acetato de etila três vezes. A fase orgânica é combi-  
 nada e lavada com salmoura, secada sobre  $Na_2SO_4$ . O produto bruto é puri-  
 ficado por cromatografia instantânea em sílica-gel, eluído com 40% de ace-  
 tato de etila em hexano para fornecer metil éster de ácido 3-(7-Cloro-1-etil-2-  
 imino-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico (550 mg, 74%).

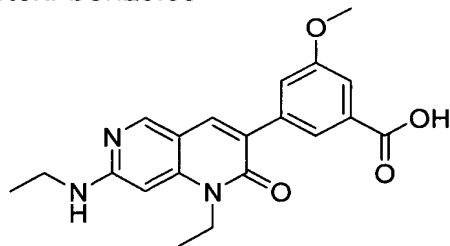
Exemplo 3b: Preparação de ácido 3-(7-Cloro-1-etil-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico



15 Ácido 3-(7-Cloro-1-etil-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico  
 Metil éster de ácido 3-(7-Cloro-1-etil-2-imino-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico (500 mg, 1,35 mmol) em 5 ml de anidri-  
 to acético é agitado a 120°C durante 2 horas. O anidrito acético é removido  
 por evaporação giratória. Ao frasco contendo o resíduo é adicionado 5 ml de  
 20 6N de HCl. A reação é agitada a 80°C durante 8 horas. A reação é resfriada  
 a 0°C e em seguida certa quantidade (~15 ml) de 1N de NaOH é adicionada  
 até existir a precipitação. O sólido é coletado por filtragem, lavado com água  
 e levado à secura para fornecer ácido 3-(7-Cloro-1-etil-2-oxo-1,2-diidro-

[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico (420 mg, 87%).

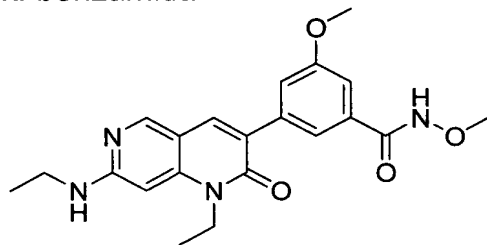
Exemplo 3c: Preparação de ácido 3-(1-Etil-7-etilamino-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico



5 Ácido 3-(1-Etil-7-etilamino-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico

Ácido 3-(7-Cloro-1-etil-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico (180 mg, 0,48 mmol), etilamina (1 ml de 70% de solução aquosa) e 1 ml de 2-metoxietanol são adicionados a um tubo selado. A reação é agitada a 110°C durante 8 horas. O solvente é removido por evaporação giratória. O resíduo é tratado com 5 ml de 0,1N de HCl e brevemente sonificado. O sólido é coletado por filtragem e lavado com água e secado sob vácuo para fornecer o ácido 3-(1-Etil-7-etilamino-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico (140 mg, 76%).

15 Exemplo 3d: Preparação de 3-(1-Etil-7-etilamino-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5,N-dimetóxi-benzamida



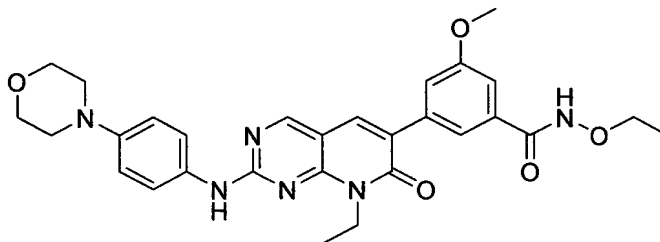
3-(1-Etil-7-etilamino-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5,N-dimetóxi-benzamida

20 Ácido 3-(1-Etil-7-etilamino-2-oxo-1,2-diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5-metóxi-benzóico (15 mg, 0,04 mmol), HATU (17 mg, 0,044 mmol), cloridrato de metoxilamina (10 mg, 0,12 mmol) e DIEA (42 µl, 0,24 mmol) são misturados em 0,5 ml de DMF. A reação é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente é removido por evaporação giratória. O produto bruto é purificado por RP-HPLC para fornecer 3-(1-Etil-7-etilamino-2-oxo-1,2-

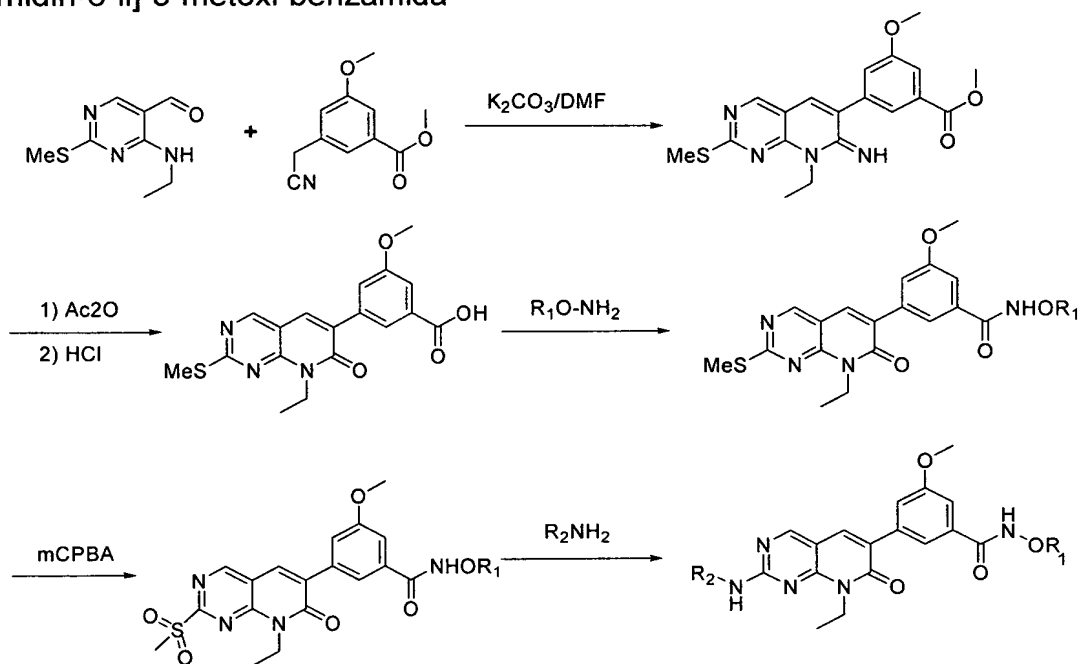
diidro-[1,6]naftiridin-3-il)-5,N-dimetóxi-benzamida como um sólido amarelo claro (12 mg, 74%); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,37 (s, 1H), 1,42 (m, 6H); MS m/z 397,2 (M + 1).

**Exemplo 4:** Síntese de N-Etóxi-3-[8-etil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]-5-metóxi-benzamida

N-Etóxi-3-[8-etil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]-5-metóxi-benzamida pode ser preparada empregando-se metil éster de ácido 3-Cianometil-5-metóxi-benzóico do Exemplo 2 e 4-Etilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldeído como materiais de partida. O Esquema 4 ilustra várias etapas para preparar os compostos intermediários.

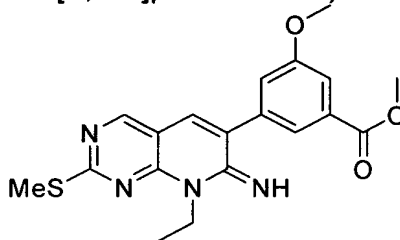


N-Etóxi-3-[8-etil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pi-  
rimidin-6-il]-5-metóxi-benzamida



#### Esquema 4

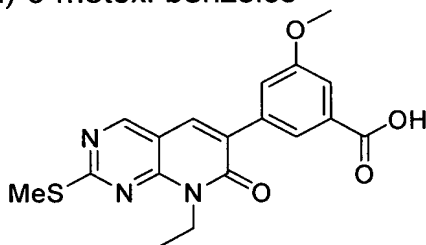
Exemplo 4a: Preparação de metil éster de ácido 3-(8-Etil-7-imino-2-metilsulfanil-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzóico



Metil éster de ácido 3-(8-Etil-7-imino-2-metilsulfanil-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzóico

4-Etilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldeído (524 mg, 2,65 mmols), metil éster de ácido 3-cianometil-5-metóxi-benzóico (653 mg, 3,18 mmols) e  $K_2CO_3$  (0,917 g, 6,63 mmols) são misturados em 10 ml de DMF seco e agitados a  $120^\circ C$  durante 3 horas. A mistura reacional é diluída em 70 ml com água. O sólido é coletado por filtragem, lavado com água, seco para fornecer metil éster de ácido 3-(8-Etil-7-imino-2-metilsulfanil-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzóico (706 mg, 70%); MS m/z 385,10 (M + 1).

Exemplo 4b: Preparação de ácido 3-(8-Etil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzóico

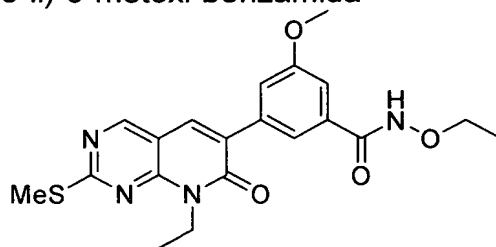


ácido 3-(8-Etil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzóico

Metil éster de ácido 3-(8-Etil-7-imino-2-metilsulfanil-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzóico (577 mg, 1,50 mmol) em 10 ml de anidrido acético é agitado a  $105^\circ C$  durante 1 hora. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente e 10 ml de 6N de HCl é adicionado. Após agitar a  $105^\circ C$  durante 1 hora, a mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente e diluída com água. O sólido é coletado por filtragem, lavado com

água e levado à secura para fornecer o ácido 3-(8-Etil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzóico, o qual é empregado durante a próxima reação sem outra purificação; MS m/z 372,10 (M + 1).

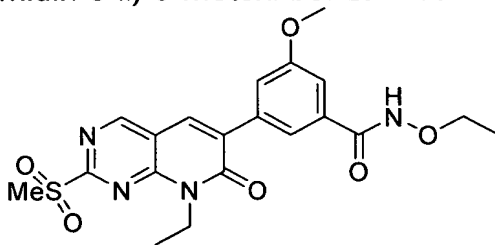
**Exemplo 4c:** Preparação de N-Etóxi-3-(8-etil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzamida



N-Etóxi-3-(8-etil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzamida

DIEA é adicionado a uma solução de ácido 3-(8-etil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzóico (256 mg, 0,69 mmol), HATU (288 mg, 0,757 mmol) em DMF (10 ml) a 0°C. Após agitar durante 15 minutos, cloridrato de etoxilamina (110 mg, 1,13 mmols) é adicionado. A reação é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente é removido por evaporação giratória, solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> é adicionada ao resíduo. O sólido é coletado por filtragem, lavado com água e levado à secura para fornecer N-Etóxi-3-(8-etil-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzamida, 276 mg (97 % de produção), o qual é empregado durante a próxima reação sem outra purificação; MS m/z 415,14 (M + 1).

**Exemplo 4d:** Preparação de N-Etóxi-3-(8-etil-2-metanossulfonil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzamida

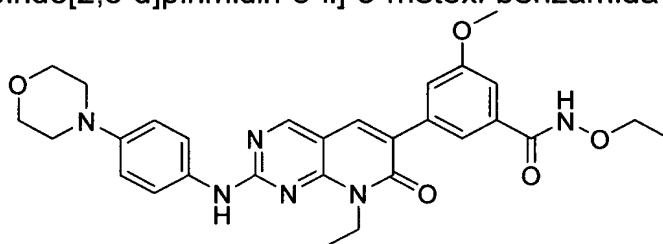


N-Etóxi-3-(8-etil-2-metanossulfonil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzamida

Uma solução de N-etóxi-3-(8-etil-2-metanossulfonil-7-oxo-7,8-

diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzamida (136,5 mg, 0,33 mmol) em DCM (10 ml) e DMF (0,5 ml) é resfriada a 0°C; mCPBA (190 mg, 0,847 mmol) é adicionado em porções. A mistura reacional é deixada aquecer à temperatura ambiente. Após agitar durante a noite, a mistura reacional é diluída com DCM e saciada com 20 ml de 5% de solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. A fase orgânica é separada e lavada com solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, salmoura e secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada para fornecer N-Etóxi-3-(8-etil-2-metanossulfonil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzamida 123 mg (84%), o qual é empregado durante a próxima reação; MS m/z 447,1 (M + 1).

Exemplo 4e: Preparação de N-Etóxi-3-[8-etil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]-5-metóxi-benzamida



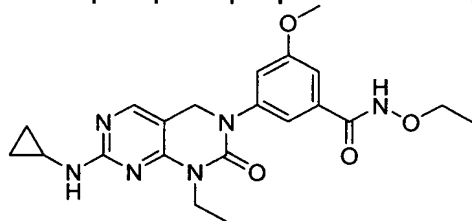
N-Etóxi-3-[8-etil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]-5-metóxi-benzamida

Uma mistura de N-etóxi-3-(8-etil-2-metanossulfonil-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-5-metóxi-benzamida (27 mg, 0,06 mol), morfolin-4-il-fenilamina (44 mg, 0,24 mol) em 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (0,5 ml) é aquecida a 100°C durante 24 horas. O produto bruto é purificado por RP-HPLC para fornecer N-Etóxi-3-[8-etil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-7-oxo-7,8-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il]-5-metóxi-benzamida como base livre; 1H RMN 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,40 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,96 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 1,30 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 6,8 Hz); MS m/z 545,2 (M + 1).

Exemplo 5: Síntese de 3-(7-Ciclopropilamino-1-etil-2-oxo-1,4-diidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-N-etóxi-5-metóxi-benzamida

3-(7-Ciclopropilamino-1-etil-2-oxo-1,4-diidro-2H-pirimido[4,5-

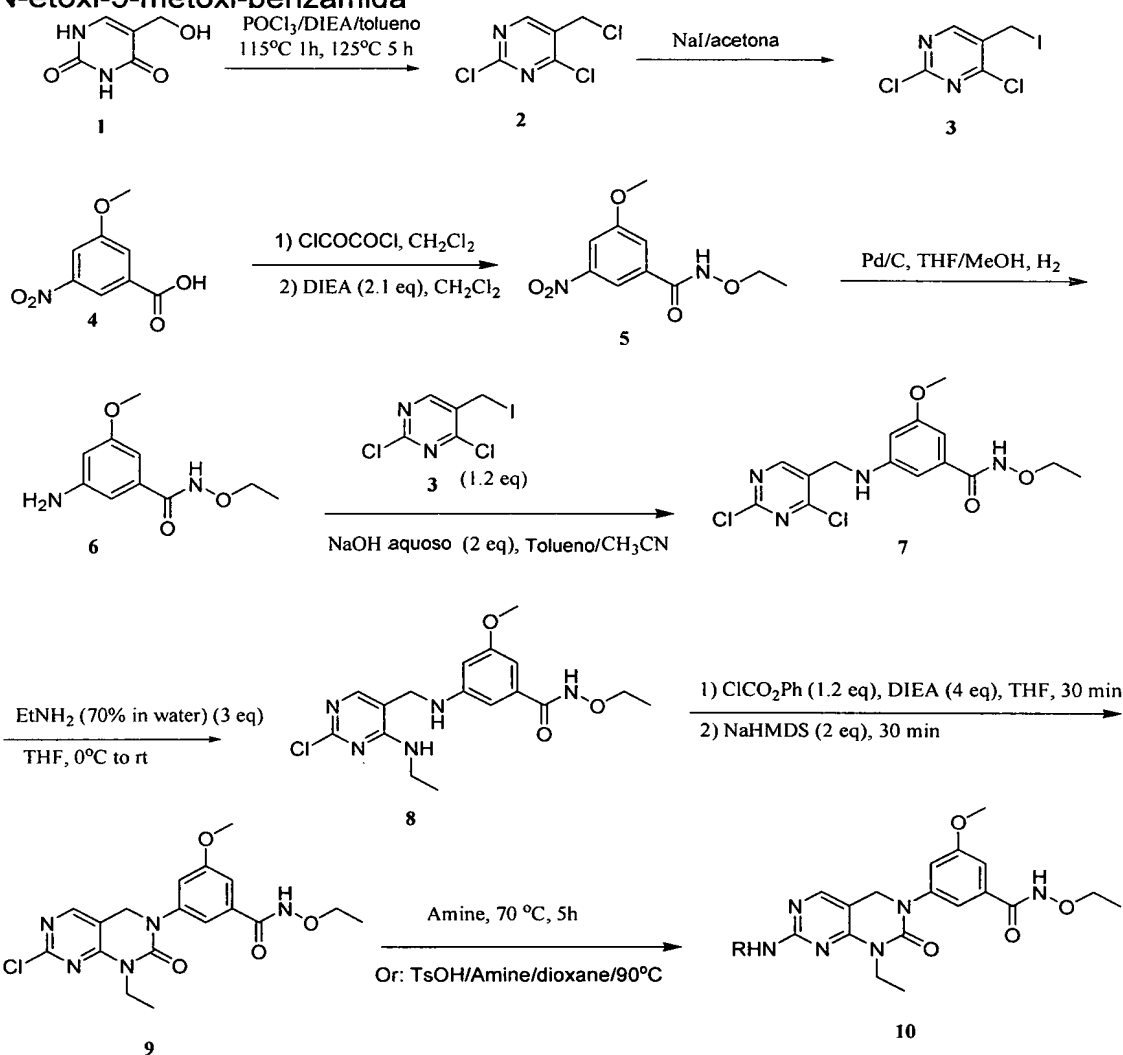
d]pirimidin-3-il)-N-etóxi-5-metóxi-benzamida pode ser preparada empregando-se 5-Hidroximetil-1H-pirimidina-2,4-dione como um material de partida. O Esquema 5 ilustra várias etapas para preparar os compostos intermediários.



### 3-(7-Ciclopropilamino-1-etil-2-oxo-1,4-diidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-

5

#### N-etóxi-5-metóxi-benzamida



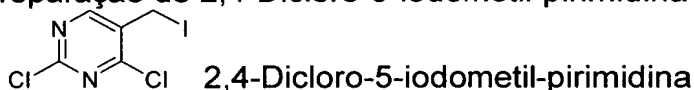
### Esquema 5

#### Exemplo 5a: Preparação de 2,4-Dicloro-5-Clorometil-pirimidina



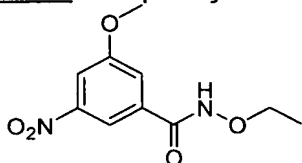
A um frasco contendo 5-Hidroximetil-1H-pirimidina-2,4-diona (20 g, 140,7 mmols), oxicloreto de fósforo (65,9 ml, 282,7 mmols) e tolueno (40 ml) são adicionados. A mistura é resfriada com um banho de água gelada, em seguida N,N-diisopropiletilamina (73,9 ml, 424,1 mmols) é adicionado vagorosamente durante 5 minutos. Após a conclusão da adição, o banho de resfriamento é removido e a mistura é aquecida a 115°C durante 1 hora, em seguida 125°C durante 5 horas. A análise de TLC indicou que a reação estava completa. Após a reação ser resfriada à temperatura ambiente, a mistura é cuidadosamente adicionada em uma mistura bifásica agitada de água (120 ml) e acetato de etila (90 ml), empregando-se um banho de água gelada. Após a mistura ser agitada durante 60 minutos com banho de água gelada, a mistura é extraída com tolueno (4 x 60 ml). As camadas orgânicas combinadas são secadas, filtradas, em seguida concentradas à secura sob pressão reduzida. Outra purificação é feita empregando-se uma coluna de sílica-gel pequena, fornecendo 2,4-Dicloro-5-Clorometil-pirimidina como um sólido branco (23,06 g, 83%); 1H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 4,65 (s, 2H).

**Exemplo 5b:** Preparação de 2,4-Dicloro-5-iodometil-pirimidina



Uma mistura de 2,4-Dicloro-5-Clorometil-pirimidina (10 g, 50,6 mmols), iodeto de sódio (7,69 g, 51,3 mmols) em acetona (60 ml) é agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos, em seguida refluxada durante 15 minutos. A reação é deixada resfriar à temperatura ambiente, em seguida o sólido é filtrado e lavado por acetona. O filtrado é concentrado para fornecer 2,4-Dicloro-5-iodometil-pirimidina como um sólido amarelo claro (14,6 g, 100%); 1H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 4,33 (s, 2H); MS m/z 288,9 (M + 1).

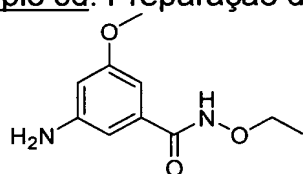
**Exemplo 5c:** Preparação de N-Etóxi-3-metóxi-5-nitro-benzamida



N-Etóxi-3-metóxi-5-nitro-benzamida

A uma suspensão de ácido 3-Metóxi-5-nitro-benzóico (2,957 g, 15 mmols) em Diclorometano seco (70 ml), cloreto de oxalila (2,62 ml, 30 mmols) é adicionado, seguido pela adição de uma gota de DMF. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, resultando em uma solução clara. Os solventes são removidos. O resíduo é dissolvido em Diclorometano (70 ml), e cloridrato de O-etilhidroxilamina (1,56 g, 16 mmols) é adicionado. A mistura é resfriada com banho de água gelada e trietilamina (6,27 ml, 45 mmols) é adicionado. A mistura reacional é deixada aquecer à temperatura ambiente, resultando em uma solução clara em menos de 1 hora. A reação é saciada com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica é separada e lavada por solução de cloreto de sódio saturada e secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após remover o solvente, o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea empregando-se EA/Hexano (50:50) como um sólido branco (3,42 g, 95%); 1H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (br, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 7,67 (m, 1H), 4,13 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,93 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J = 7,0 Hz); MS m/z 241,2 (M + 1).

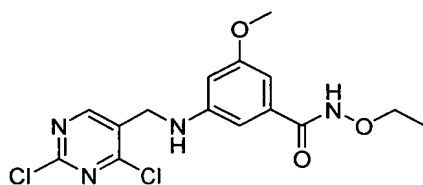
Exemplo 5d: Preparação de 3-Amino-N-etóxi-5-metóxi-benzamida



3-Amino-N-etóxi-5-metóxi-benzamida

A uma solução de N-Etóxi-3-metóxi-5-nitro-benzamida (3,12 g, 13 mmols) em metanol (40 ml) é adicionado Pd/C (100 mg). Esta mistura é carregada com um balão de hidrogênio. O progresso da reação é monitorado por TLC cuidadosamente. Após a conclusão da reação, Pd/C é filtrado e o filtrado é concentrado sob pressão para fornecer 3-Amino-N-etóxi-5-metóxi-benzamida como um óleo incolor (2,46 g, 90%); 1H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (br, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,54 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 4,00 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,71 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 1,25 (t, 3H, J = 7,0 Hz); MS m/z 211,2 (M + 1).

Exemplo 5e: Preparação de 3-[(2,4-Dicloro-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-N-etóxi-5-metóxi-benzamida



### 3-[(2,4-Dicloro-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-N-etóxi-5-metóxi-benzamida

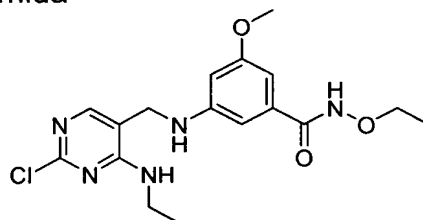
3-Amino-N-etóxi-5-metóxi-benzamida (2,31 g, 11 mmols) é adicionado em um frasco contendo tolueno (35 ml) e acetonitrila (5 ml), seguido pela adição de hidróxido de sódio (440 mg em 1,6 ml de água, 11 mmols).

5 Em seguida uma solução de 2,4-Dicloro-5-iodometil-pirimidina (2,89 g, 10 mmols) em tolueno (5 ml) e acetonitrila (5 ml) é vagarosamente adicionado. Após a conclusão da adição, a mistura reacional é agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. Após a remoção de todos os solventes sob pressão, o resíduo é dissolvido em acetato de etila e solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica é separada e lavada por solução de cloreto de sódio saturada e secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após remover o solvente, o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea empregando-se EA/Hexano (60:40) como um sólido branco (2,2 g, 59%); 1H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (br, 1H), 8,60 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,07 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,77 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, J = 7,0 Hz); MS m/z 371,2 (M + 1).

10

15

### Exemplo 5f: Preparação de 3-[(2-Cloro-4-etilamino-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-N-etóxi-5-metóxi-benzamida



3-[(2-Cloro-4-etilamino-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-N-etóxi-5-metóxi-benzamida

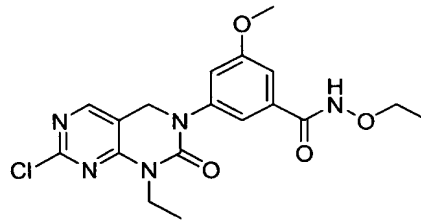
20

Uma solução de 3-[(2,4-Dicloro-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-N-etóxi-5-metóxi-benzamida (1,78 g, 4,8 mmols) em THF (15 ml) é resfriada com banho de água gelada, em seguida etilamina (1 ml 70% em água, 18 mmols) é adicionado. A mistura reacional é mantida a 0°C durante 1 hora. Após a remoção dos solventes sob pressão, o resíduo é dissolvido em acetato de

25

etila e solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica é separada e lavada por solução de cloreto de sódio saturada e secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após remover o solvente, o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea empregando-se EA/Hexano (70:30) como uma forma  
 5 branca (1,5 g, 82%); <sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,59 (br, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (br, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,07-4,03 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 1,28 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7,0 Hz); MS m/z 380,2 (M + 1).

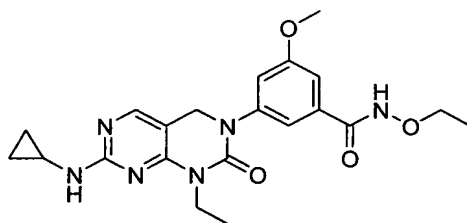
Exemplo 5g: Preparação de 3-(7-Cloro-1-etil-2-oxo-1,4-diidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-N-etóxi-5-metóxi-benzamida  
 10



3-(7-Cloro-1-etil-2-oxo-1,4-diidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-N-etóxi-5-metóxi-benzamida

Uma solução de 3-[(2-Cloro-4-etilamino-pirimidin-5-ilmetil)-amino]-N-etóxi-5-metóxi-benzamida (531 mg, 1,4 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (1,22 ml, 7 mmols) em THF (14 ml) é resfriada com banho de  
 15 água gelada, em seguida cloroformiato de fenila (0,2 ml, 1,6 mmol) é adicionado. A reação é deixada aquecer à temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida NaHMDS (2 ml 1M em THF, 2 mmols) é vagarosamente adicionado. A mistura reacional é agitada durante a noite. A mistura reacional é  
 20 diluída em acetato de etila e lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica é separada e lavada por solução de cloreto de sódio saturada e secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após remover o solvente, o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea empregando-se acetato de etila como uma forma branca (300 mg, 74%); MS m/z 406,2 (M +  
 25 1).

Exemplo 5h: Preparação de 3-(7-Ciclopropilamino-1-etil-2-oxo-1,4-diidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-N-etóxi-5-metóxi-benzamida



3-(7-Ciclopropilamino-1-etil-2-oxo-1,4-diidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-  
N-etoxi-5-metóxi-benzamida

Uma mistura de 3-(7-Cloro-1-etil-2-oxo-1,4-diidro-2H-pirimi-  
do[4,5-d]pirimidin-3-il)-N-etóxi-5-metóxi-benzamida (20,3 mg, 0,05 mmol) em  
5 ciclopropil amina (0,2 ml) é aquecida a 70°C. A reação é concluída em 5 ho-  
ras. O composto final é purificado por LCMS para fornecer o sal de TFA de  
3-(7-Ciclopropilamino-1-etil-2-oxo-1,4-diidro-2H-pirimido[4,5-d]pirimidin-3-il)-  
N-etóxi-5-metóxi-benzamida como uma forma branca (21,6 mg, 80%); <sup>1</sup>H  
RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,51 (br, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (m,  
10 1H), 6,96 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,81 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,80 (br, 1H), 3,74  
(q, 2H, J = 7,0 Hz), 2,50 (m, 1H), 1,02 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,61 (m, 2H), 0,41  
(m, 2H); MS m/z 427,2 (M + 1).

Exemplo 6: Compostos Representativos

Repetindo-se os procedimentos descritos nos exemplos acima,  
15 empregando-se materiais de partida apropriados, os seguintes compostos  
da Fórmula (I), (II), ou (III) são obtidos (ver a Tabela 1).

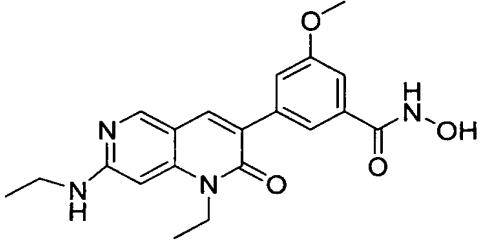
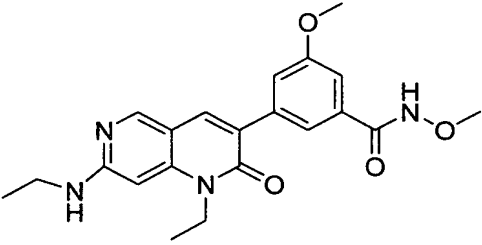
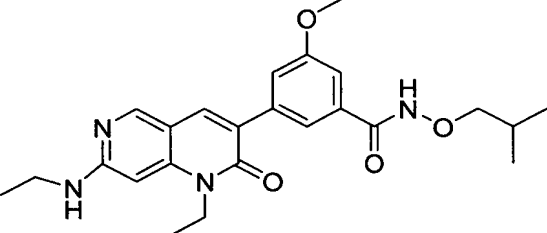
Tabela 1. Compostos representativos da Fórmula (I), (II), ou (III)		
Composto Número	Estrutura	Dados físicos 1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) e/ou MS (m/z)
1		1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) $\delta$ 11,32 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,23 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,45 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,24 (s, 1H), 1,31(m, 6H); MS m/z 383,2 (M + 1).
2		1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) $\delta$ 11,99(s, 1H), 8,70(s, 1H), 8,27(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,63(s, 1H), 7,47(s, 1H), 6,62(s, 1H), 4,38(q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,03(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,58(q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,37(s, 1H), 1,42(m, 6H); MS m/z 397,2 (M + 1).
3		MS m/z 439,2 (M + 1).

Tabela 1. Compostos representativos da Fórmula (I), (II), ou (III)		
Composto Número	Estrutura	Dados físicos 1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) e/ou MS (m/z)
4		MS m/z 411,2 (M + 1).
5		1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) $\delta$ 11,74(s, 1H), 9,37(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,46(b, 2H), 7,40(s, 1H), 7,21(s, 1H), 6,97(b,2H), 6,59(s, 1H), 4,11(q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,77(s, 3H), 3,71(b, 4H), 3,66(s, 3H), 3,07(b, 4H), 1,21(t, 3H, J = 7,2 Hz); MS m/z 530,2 (M + 1).

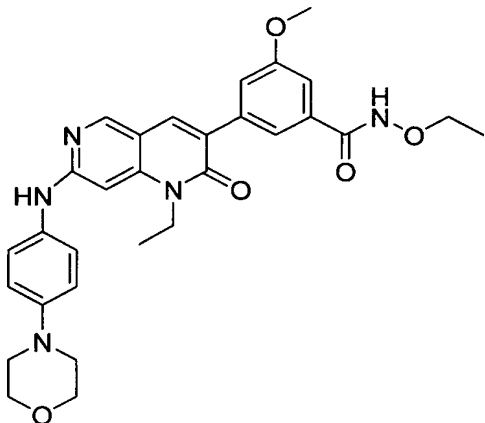
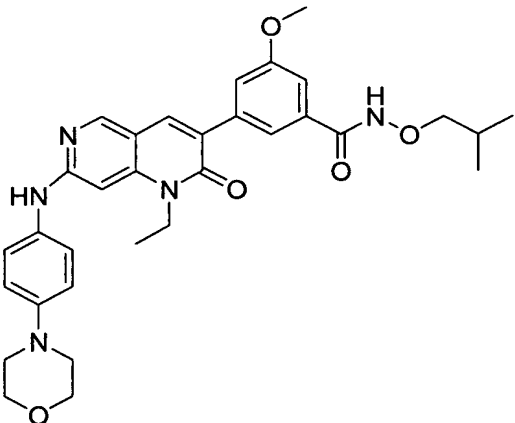
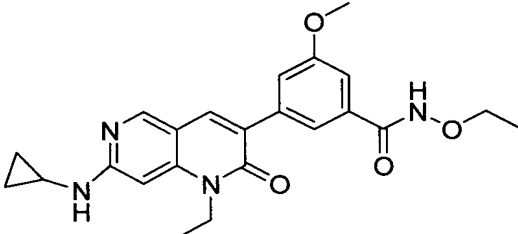
Tabela 1. Compostos representativos da Fórmula (I), (II), ou (III)		
Composto Número	Estrutura	Dados físicos 1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) e/ou MS (m/z)
6		1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) $\delta$ 11,60(s, 1H), 9,37(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,07(s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,44(b, 2H), 7,39(s, 1H), 7,21(s, 1H), 6,99(b,2H), 6,58(s, 1H), 4,15(q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,86(q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,77(s, 3H), 3,71(b, 4H), 3,66(s, 3H), 3,07(b, 4H), 1,17(m, 6H); MS m/z 544,2 (M + 1).
7		MS m/z 572,2 (M + 1).
8		MS m/z 423,2 (M + 1).

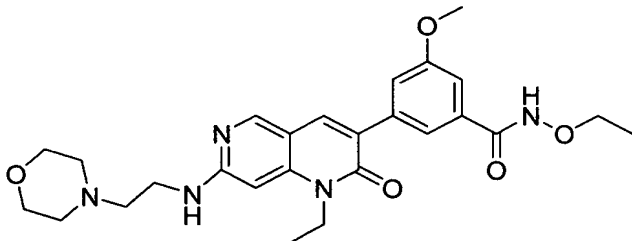
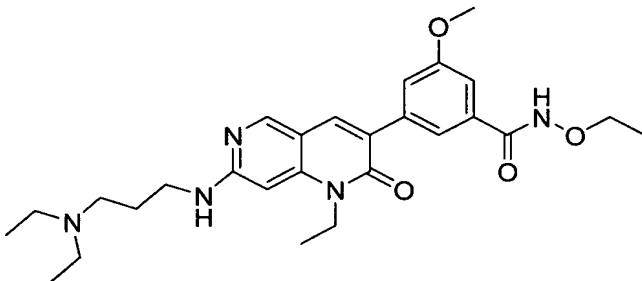
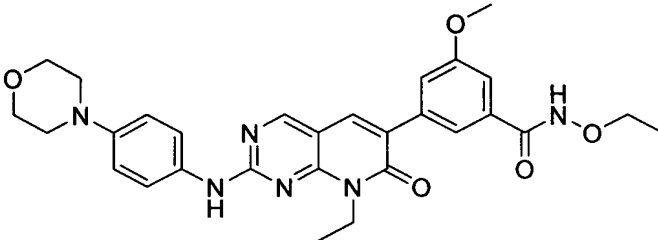
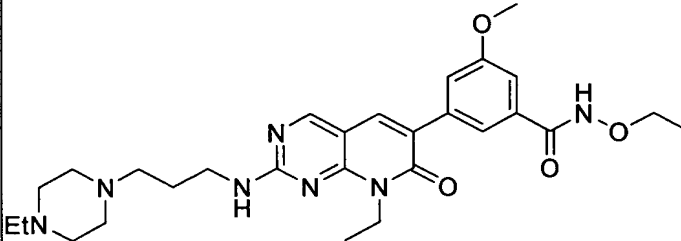
Tabela 1. Compostos representativos da Fórmula (I), (II), ou (III)		
Composto Número	Estrutura	Dados físicos 1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) e/ou MS (m/z)
9		MS m/z 496,2 (M + 1).
10		MS m/z 496,2 (M + 1).
11		1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) $\delta$ 11,69 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,80(s, 1H), 8,08(s, 1H), 7,69 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,64(s, 1H), 7,45(s, 1H), 7,28(s, 1H), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,40(q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,96 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 1,30(t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 6,8 Hz); MS m/z 545,2 (M + 1).
12		MS m/z 538,3 (M + 1)

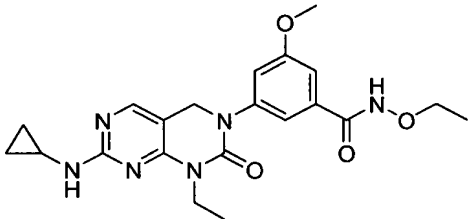
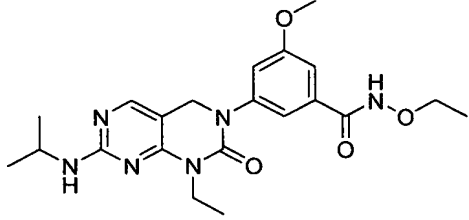
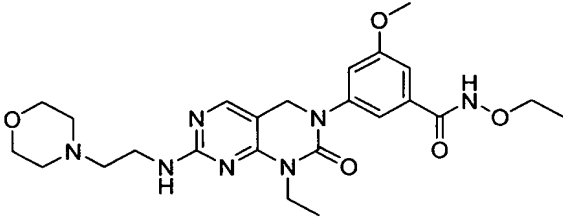
Tabela 1. Compostos representativos da Fórmula (I), (II), ou (III)		
Composto Número	Estrutura	Dados físicos 1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) e/ou MS (m/z)
13		1H RMN 400 MHz (CDCl3) $\delta$ 11,51 (br, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,81 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,80 (br, 1H), 3,74 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 2,50 (m, 1H), 1,02 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,61 (m, 2H), 0,41 (m, 2H); MS m/z 427,2 (M + 1).
14		1H RMN 400 MHz (CDCl3) $\delta$ 11,63 (br, 1H), 8,10 (br, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,93 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,87 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 2,40 (m, 1H), 1,15 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 7,0 Hz); MS m/z 429,2 (M + 1).
15		MS m/z 500,3 (M + 1).

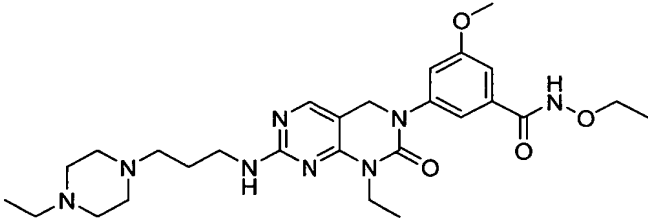
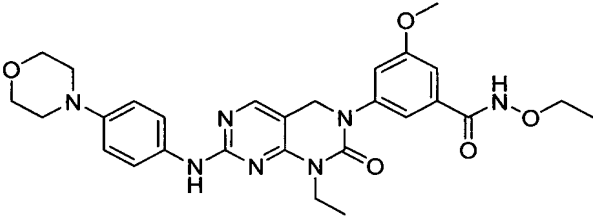
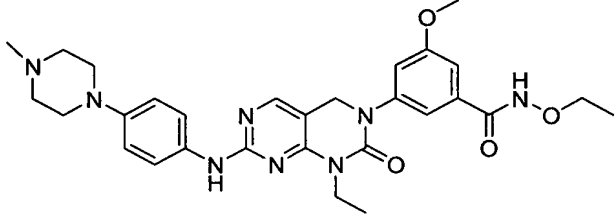
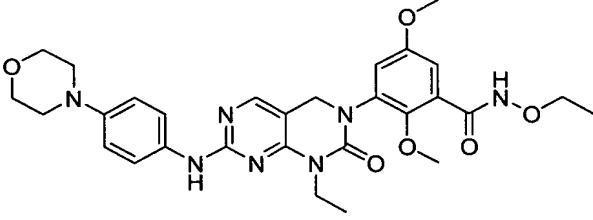
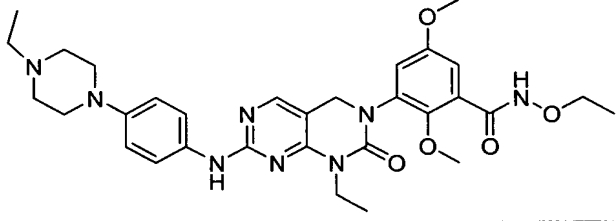
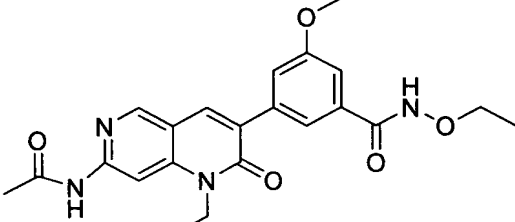
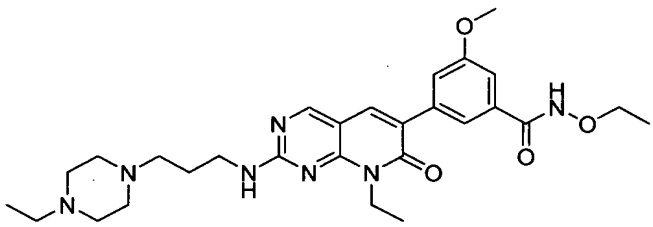
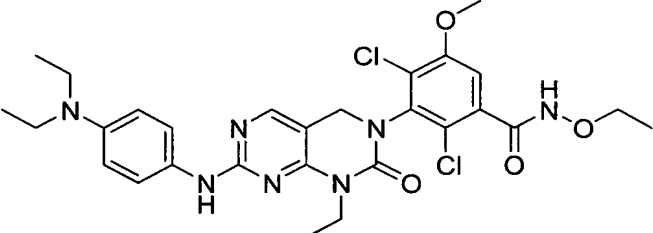
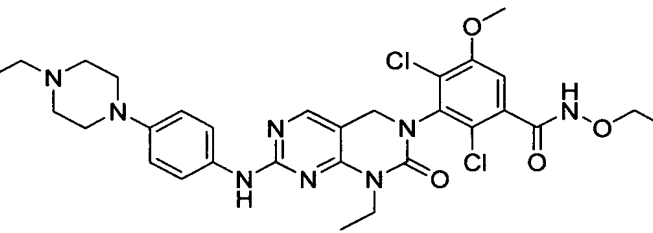
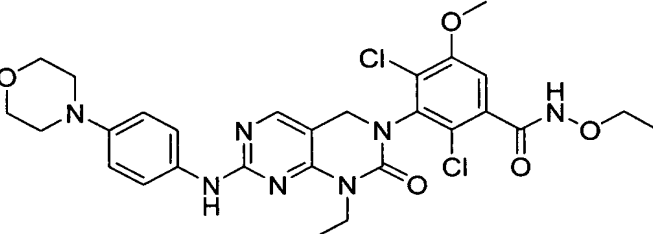
Tabela 1. Compostos representativos da Fórmula (I), (II), ou (III)		
Composto Número	Estrutura	Dados físicos 1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) e/ou MS (m/z)
16		MS m/z 541,3 (M + 1).
17		MS m/z 548,3 (M + 1).
18		MS m/z 561,3 (M + 1).
19		MS m/z 578,2 (M + 1).
20		MS m/z 605,3 (M + 1).
21		MS m/z 425,2 (M + 1).

Tabela 1. Compostos representativos da Fórmula (I), (II), ou (III)		
Composto Número	Estrutura	Dados físicos 1H RMN 400 MHz (DMSO-d6) e/ou MS (m/z)
22		
23		MS m/z 603,5 (M + 1).
24		MS m/z 644,5 (M + 1).
25		MS m/z 617,5 (M + 1).

Embora possa ser óbvio para alguém versado na técnica, os compostos tendo  $X_1 = C$  e  $X_2 = N$  correspondentes à Fórmula (I), (II), ou (III) podem ser sintetizados empregando-se diferentes materiais de partida como descrito aqui.

#### 5 Exemplo 7: Ensaios

Os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) são ensaiados para avaliar sua capacidade de seletivamente inibir a proliferação celular das células 32D expressando BCR-Abl (32D-p210) comparado com as células 32D parental. Os compostos seletivamente inibindo a proliferação destas células

transformadas por BCR-Abl são testados para atividade anti-proliferativa sobre as células Ba/F3 expressando as formas mutantes ou tipo silvestre de Bcr-abl. Além disso, os compostos são ensaiados para avaliar sua capacidade de inibir Abl, ALK, AMPK, Aurora, Axl, Bcr-Abl, BIK, Bmx, BRK, BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDK1, CHK2, CK1, CK2, CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphB1, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, Flt3, FMS, Fyn, GSK3 $\beta$ , IGF-1R, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1 $\alpha$ 1, JNK2 $\alpha$ , KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, MET, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, NLK, p70S6K, PAK2, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDK1, Pim-2, Plk3, PKA, PKB $\alpha$ , PKC $\alpha$ , PKCteta, PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, ROCK-II, Ron, Ros, Rsk1, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, WNK3, e ZAP-70 cinases.

Exemplo 8: Inibição da proliferação dependente de BCR-Abl celular (Método de produção elevada)

15 A linhagem celular de murino empregada é a linhagem celular progenitora hemopoiética 32D transformada com BCR-Abl cDNA (32D-p210). Estas células são mantidas em RPMI/10% de soro de bezerro fetal (RPMI/FCS) suplementadas com penicilina 50  $\mu$ g/ml, estreptomicina 50  $\mu$ g/ml e L-glutamina 200 mM. As células 32D não-transformadas são simi-  
20 larmente mantidas com a adição de 15% de meio condicionado por WEHI como uma fonte de IL3.

50  $\mu$ l de uma suspensão de células 32D ou 32D-p210 são semeados em microplacas de 384 cavidades Greiner (escuras) em uma densidade de 5000 células por cavidade. 50 nl de composto de teste (1 mM em solução de matéria-prima de DMSO) são adicionados a cada cavidade (STI571 é incluído como controle positivo). As células são incubadas durante  
25 72 horas a 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. 10  $\mu$ l de uma solução a 60% de Alamar Blue<sup>®</sup> (Trek Diagnostics Systems, Inc., Westlake, Ohio) é adicionado a cada cavidade e as células são incubadas durante mais 24 horas. A intensidade de  
30 fluorescência (Excitação a 530 nm, Emissão a 580 nm) é quantificada empregando-se o sistema Acquest<sup>®</sup> (Molecular Devices Corp. Sunnyvale, CA).

Exemplo 9: Inibição da proliferação dependente de BCR-Abl celular

As células 32D-p210 são semeadas em placas TC de 96 cavidades em uma densidade de 15.000 células por cavidade. 50 µL de diluições seriais de duas vezes do composto teste ( $C_{max}$  é 40 µM) são adicionados a cada cavidade (STI571 é incluído como um controle positivo). Após incubar as células durante 48 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, 15 µL de MTT (Promega, Madison WI) é adicionado a cada cavidade e as células são incubadas durante mais 5 horas. A densidade óptica em 570 nm é quantificada espectrofotometricamente e os valores de IC<sub>50</sub>, a concentração do composto requerida para 50% de inibição, determinada de uma curva de resposta de dose.

10 **Exemplo 10:** Efeito sobre a Distribuição de ciclo celular

As células 32D e 32D-p210 são semeadas em placas TC de 6 cavidades em 2,5 x 10<sup>6</sup> células por cavidade em 5 ml de meio e composto teste a 1 ou 10 µM é adicionado (STI571 é incluído como um controle). As células são em seguida incubadas durante 24 ou 48 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. 2 ml de suspensão celular é lavado com PBS, fixado em 70% de EtOH durante 1 hora e tratado com PBS/EDTA/RNase A durante 30 minutos. Iodeto de propídio (Cf = 10 µg/ml) é adicionado e a intensidade de fluorescência é quantificada pela citometria de fluxo no sistema FACScalibur® (BD Biosciences, Rockville, MD). Os Compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) demonstraram um efeito apoptótico sobre as células 32D-p210, porém não induziram a apoptose nas células parentais 32D.

20 **Exemplo 11:** Efeito sobre a Autofosforilação de BCR-Abl celular

A autofosforilação de BCR-Abl é quantificada com captura Elisa empregando-se um anticorpo de captura específico c-abl e um anticorpo antifosfotirosina. As células 32D-p210 são semeadas em placas de TC de 96 cavidades a 2 x 10<sup>5</sup> células por cavidade em 50 µL de meio. 50 µL de diluições em série de duas vezes de compostos teste ( $C_{max}$  é 10 µM) são adicionados a cada cavidade (STI571 é incluído como um controle positivo). As células são incubadas durante 90 minutos a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. As células são em seguida tratadas durante 1 hora sobre gelo com 150 µL de tampão de lise (50 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 5 mM de EDTA, 1 mM de EGTA e 1% de NP-40) contendo inibidores de protease e fosfatase. 50 µL

de lisado de célula é adicionado a optiplacas de 96 cavidades previamente revestidas com anticorpo específico anti-abl e bloqueadas. As placas são incubadas durante 4 horas a 4°C. Após lavar com tampão TBS-Tween 20, 50 µL de anticorpo anti-fosfotirosina conjugado com alcalina-fosfatase é adicionado e a placa é também incubada durante a noite a 4°C. Após lavar com tampão TBS-Tween 20, 90 µL de um substrato luminescente são adicionados e a luminescência é quantificada empregando-se o sistema Acquest® (Molecular Devices Corp.). Os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) que inibem a proliferação das células expressando BCR-Abl, inibem a autofosforilação de BCR-Abl celular de uma maneira dependente de dose.

**Exemplo 12:** Efeito sobre a proliferação de células expressando formas mutantes de Bcr-abl

Os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) são testados para seu efeito antiproliferativo sobre células Ba/F3 expressando formas mutantes ou tipo silvestre de BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T) que confere resistência ou sensibilidade diminuída a STI571. O efeito antiproliferativo destes compostos sobre as células expressando mutante-BCR-Abl e sobre as células não-transformadas são testados a 10, 3,3, 1,1 e 0,37 µM como acima descrito (em meios sem IL3). Os valores de IC50 dos compostos sem toxicidade sobre as células não-transformadas são determinados das curvas de resposta de dose obtidas como acima descrito.

**Exemplo 13:** b-Raf

Os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) são testados para sua capacidade de inibir a atividade de b-Raf. O ensaio é realizado em placas MaxiSorp® de 384 cavidades (NUNC, Rochester, NY) com paredes escuras e base clara. O substrato, IkBα é diluído em DPBS (1:750) e 15 µl é adicionado a cada cavidade. As placas são incubadas a 4°C durante a noite e lavadas 3 vezes com TBST (25 mM de Tris, pH 8,0, 150 mM de NaCl e 0,05% de Tween-20) empregando-se o lavador de placa EMBLA (Molecular Devices). As placas são bloqueadas por tampão de bloqueio Superblock (Pierce Biotechnology, Inc. Rockford IL; 15 µl/cavidade) durante 3 horas em temperatura ambiente, lavadas 3 vezes com TBST e secadas adequadamente. O

tampão de ensaio contendo 20  $\mu$ M ATP (10  $\mu$ l) é adicionado a cada cavidade seguido por 100 nL ou 500 nL de composto. B-Raf é diluído no tampão de ensaio (1  $\mu$ l em 25  $\mu$ l) e 10  $\mu$ l de b-Raf diluído é adicionado a cada cavidade (0,4  $\mu$ g/cavidade). As placas são incubadas em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A reação de cinase é interrompida lavando-se as placas 6 vezes com TBST. O anticorpo Fosf-IkB $\alpha$ Ser32/36) é diluído em Superblock (1:10,000) e 15  $\mu$ l é adicionado a cada cavidade. As placas são incubadas a 4°C durante a noite e lavadas 6 vezes com TBST. IgG anticamundongo de cabra conjugado por AP é diluído em Superblock (1:1,500) e 15  $\mu$ l é adicionado a cada cavidade. As placas são incubadas em temperatura ambiente durante 1 hora e lavadas 6 vezes com TBST. 15  $\mu$ l de substrato Atofos AP é adicionado a cada cavidade e as placas são incubadas em temperatura ambiente durante 15 minutos. As placas são lidas em Acquest<sup>®</sup> ou AnalystGT<sup>®</sup> (Molecular Devices Corp.) empregando-se intensidade de fluorescência Nanxin BBT ânion (espelho dicróico 505).

#### Exemplo 14: FGFR3 (Ensaio enzimático)

O ensaio de atividade de cinase com FGFR3 purificado (Upstate) é realizado em um volume final de 10  $\mu$ L contendo 0,25  $\mu$ g/ml de enzima em tampão de cinase (30 mM de Tris-HCl pH 7,5, 15 mM de MgCl<sub>2</sub>, 4,5 mM de MnCl<sub>2</sub>, 15  $\mu$ M de Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> e 50  $\mu$ g/ml BSA), e os substratos (5  $\mu$ g/ml de biotina-poli-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) e 3  $\mu$ M de ATP). Duas soluções são feitas: a primeira solução de 5  $\mu$ l contém a enzima FGFR3 em tampão de cinase é primeiro dispensada em 384- formato Proxiplate<sup>®</sup> (Perkin-Elmer) seguido pela adição de 50 nL dos compostos dissolvidos em DMSO, em seguida 5  $\mu$ l da segunda solução contendo o substrato (poli-EY) e ATP em tampão de cinase é adicionado a cada cavidade. As reações são incubadas em temperatura ambiente durante uma hora, interrompidas adicionando-se 10  $\mu$ L de mistura de detecção de HTRF, que contém 30 mM de Tris-HCl pH 7,5, 0,5 M de KF, 50 mM de EDTA, 0,2 mg/ml de BSA, 15  $\mu$ g/ml de estreptavidina-XL665 (CIS-US, Inc.) e 150 ng/ml de anticorpo anti-fosfotirosina conjugado com criptato (CIS-US, Inc.). Após uma hora de temperatura ambiente levando em consideração a interação de estreptavidina-biotina, os sinais

levando em consideração a interação de estreptavidina-biotina, os sinais fluorescentes resolvidos com o tempo são lidos em AnalystGT<sup>®</sup> (Molecular Devices Corp.). Os valores de IC50 são calculados por análise de regressão linear da porcentagem de inibição de cada composto em 12 concentrações (1:3 diluição de 50  $\mu$ M a 0,28 nM).

#### Exemplo 15: FGFR3 (Ensaio Celular)

Os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) são testados pela sua capacidade de inibir a proliferação da célula Ba/F3-TEL-FGFR3 transformada, que é dependente da atividade de cinase celular FGFR3. Ba/F3-TEL-FGFR3 são cultivadas até 800.000 células /ml em suspensão, com RPMI 1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal como o meio de cultura. As células são dispensadas em placa de formato de 384 cavidades em 5000 célula /cavidade em 50  $\mu$ L de meio de cultura. Os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) são dissolvidos e diluídos em dimetilsufóxido (DMSO). As diluições em série 1:3 em doze pontos são feitas em DMSO para criar concentrações de gradiente variando tipicamente de 10 mM a 0,05  $\mu$ M. As células são adicionadas com 50 nL de compostos diluídos e incubadas durante 48 horas em incubador de cultura celular. Alamar Blue<sup>®</sup> (TREK Diagnostic Systems Inc.), o qual pode ser empregado para monitorar o ambiente de redução criado pelas células de proliferação, é adicionado às células em concentração final de 10%. Após quatro horas adicionais de incubação em um incubador de cultura celular a 37°C, os sinais de fluorescência de Alamar Blue<sup>®</sup> reduzido (Excitação a 530 nm, Emissão a 580 nm) são quantificados em AnalystGT<sup>®</sup> (Molecular Devices Corp.). Os valores de IC50 são calculados por análise de regressão linear da porcentagem de inibição de cada composto em 12 concentrações.

#### Exemplo 16: FLT3 (Ensaio Celular) e outros

Os efeitos dos compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) sobre a atividade celular de FLT3 são conduzidos empregando-se métodos idênticos como acima descrito para atividade celular de FGFR3, exceto que Ba/F3-FLT3-ITD é empregado no lugar de Ba/F3-TEL-FGFR3. Similarmente, outras linhagens celulares incluindo, porém não limitado a, Ba/F3-TEL-ALK, Ba/F3-

TEL-BMX, Ba/F3-TEL-EphB, Ba/F3-TEL-JAK2, Ba/F3-TEL-InsR, Ba/F3-TEL-LckB, Ba/F3-TEL-KitQ, Ba/F3-TEL-FGFR1, Ba/F3-TEL-SRC, ou Ba/F3-TEL-PDGR, podem ser empregadas para os ensaios celulares.

Exemplo 17: Upstate KinaseProfiler® - Ensaio de ligação de filtro Radioenzimático

Os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) são avaliados pela sua capacidade de inibir os membros individuais de um painel de cinases (uma lista não-limitante parcial de cinases inclui: Abl, ALK, AMPK, Aurora, Axl, Bcr-Abl, BIK, Bmx, BRK, BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDK1, CHK2, CK1, CK2, CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphB1, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, Flt3, FMS, Fyn, GSK3 $\beta$ , IGF-1R, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1 $\alpha$ 1, JNK2 $\alpha$ , KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, MET, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, NLK, p70S6K, PAK2, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDK1, Pim-2, Plk3, PKA, PKB $\alpha$ , PKC $\alpha$ , PKC $\delta$ , PKC $\zeta$ , PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, ROCK-II, Ron, Ros, Rsk1, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, WNK3, e ZAP-70). Os compostos são testados em duplicatas em uma concentração final de 10  $\mu$ M seguindo este protocolo genérico. Nota-se que a composição de tampão de cinase e os substratos variam para as diferentes cinases incluídas no painel de Upstate KinaseProfiler® (Upstate Group LLC, Charlottesville, VA). Os compostos são testados em duplicatas em uma concentração final de 10  $\mu$ M seguindo este protocolo genérico. Nota-se que a composição de tampão de cinase e os substratos variam para as diferentes cinases incluídas no painel de Upstate KinaseProfiler® (Upstate Group LLC). O tampão de cinase (2,5  $\mu$ L, 10x - contendo MnCl<sub>2</sub> quando requerido), cinase ativa (0,001-0,01 Unidades; 2,5  $\mu$ L), peptídeo específico ou Poli(Glu4-Tyr) (5-500  $\mu$ M ou 0,01mg/ml) em tampão de cinase e tampão de cinase (50  $\mu$ M; 5  $\mu$ L) são misturados em um eppendorf sobre gelo. Uma mistura de Mg/ATP (10  $\mu$ L; 67,5 (ou 33,75) mM de MgCl<sub>2</sub>, 450 (ou 225)  $\mu$ M de ATP e 1  $\mu$ Ci/  $\mu$ l [ $\mu$ -32P]-ATP (3000Ci/mmol)) é adicionado e a reação é incubada a cerca de 30°C durante cerca de 10 minutos. A mistura reacional é manchada (20  $\mu$ L) em papel quadrado de 2 cm x 2 cm P81 (fosfocelulose, para substratos de peptídeo carregados positivamente) ou Whatman No. 1

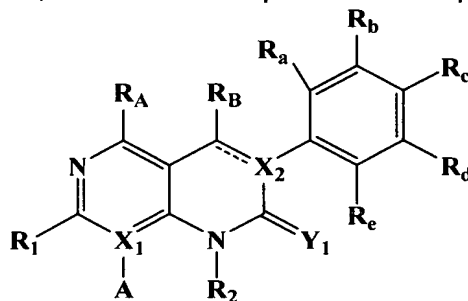
(para substrato de peptídeo Poli (Glu4-Tyr)). Os quadrados de ensaio são lavados 4 vezes, durante 5 minutos cada, com 0,75% de ácido fosfórico e lavados uma vez com acetona durante 5 minutos. Os quadrados de ensaio são transferidos e um frascônete de cintilação, 5 ml de coquetel de cintilação são adicionados e a incorporação de  $^{32}\text{P}$  (cpm) ao substrato de peptídeo é quantificada com um contador de cintilação Beckman. A porcentagem de inibição é calculada para cada reação.

Os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III), em forma livre ou na forma de derivado farmacologicamente aceitável, podem exibir propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo, como indicado pelos testes in vitro descritos neste pedido. Por exemplo, os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) preferivelmente exibem um  $\text{IC}_{50}$  na faixa de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-5}$  M, preferivelmente menos do que 50 nM para BCR-Abl tipo silvestre e G250E, E255V, T315I, F317L e M351T BCR-Abl mutantes. Os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III) preferivelmente exibem um  $\text{IC}_{50}$  na faixa de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-5}$  M, preferivelmente menos do que 50 nM para FGFR3. Os compostos da Fórmula (I), (II), ou (III), em uma concentração de 10  $\mu\text{M}$ , preferivelmente exibem uma porcentagem de inibição de mais do que 50%, preferivelmente maior do que cerca de 70%, contra Abl, BCR-Abl, Bmx, c-Raf, Csk, Fes, FGFR, Flt3, Ikk, IR, JNK, Lck, Mkk, PKC, PKD, Rsk, SAPK, Syk, Trk, BTK, Src, EGFR, IGF, Mek, Ros e Tie2 cinases.

É entendido que os exemplos e as modalidades descritos aqui são para propósitos ilustrativos apenas e que várias modificações ou mudanças na luz destes serão sugeridas por pessoas versadas na técnica e devem ser incluídas dentro do espírito e escopo deste pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes, e pedidos de patente citados aqui são desse modo incorporados por referência para todos os propósitos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que Fórmula (I):



Fórmula (I)

na qual:

- 5 cada um de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>A</sub>, e R<sub>B</sub> é independentemente -H, -OH, amino, halogênio, -R', -OR', -C(O)R', -C(O)OR', -S(O)<sub>0-2</sub>R', -NR'R'', -NR'''NR'R'', -NHCOR', amina alifática, amina aromática, -R'''OR', -R'''C(O)OR', ou -R'''C(O)NR'R'',
- 10 onde R' é selecionado de H, C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila opcionalmente substituída, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>5-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila; R'' é H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar uma C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila; R''' é uma ligação, C<sub>1-6</sub> alquileno, ou arileno;
- 15 em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila, e heterocicloalquila de R', R'', ou a combinação de R' e R'', é opcionalmente substituída por de um a três radicais independentemente selecionados a partir de halo, hidróxi, nitro, ciano, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída com hidróxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>1-6</sub> alquila halo-substituída, e C<sub>1-6</sub> alcóxi halossustituído;
- 20 cada um de X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> é independentemente C ou N;
- A é opcional, e quando está presente é -H, -OH, amino, -NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, halogênio, ou C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, onde R<sub>x</sub> é selecionado a partir de -H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>2-8</sub> alquenila, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila; R<sub>y</sub> é
- 25 -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R<sub>x</sub> e R<sub>y</sub> juntos com o átomo de nitrogênio para forma-

ra C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila;

Y<sub>1</sub> é S, O, ou NR<sub>z</sub>, onde R<sub>z</sub> é selecionado do grupo consistindo em -H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>2-8</sub> alquenila, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e acila;

5 cada um de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, e R<sub>e</sub> é independentemente -H, -OH, amino, halogênio, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>1-8</sub> alcóxi, -OCO-C<sub>1-8</sub> alquila, -COR<sub>f</sub>, -COOR<sub>f</sub>, -CONR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, -N(R<sub>f</sub>)COR<sub>g</sub>, ou -C<sub>1-6</sub> alquil-NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>,

onde cada um de R<sub>f</sub> e R<sub>g</sub> é independentemente -H, C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>1-8</sub> alcóxi opcionalmente substituído, C<sub>2-8</sub> alquenila opcionalmente substituída, C<sub>3-10</sub> cicloalquila opcionalmente substituída, ou C<sub>3-10</sub> cicloalcóxi opcionalmente substituído;

10 contanto que pelo menos um de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, e R<sub>e</sub> seja C<sub>1-8</sub> alcóxi e pelo menos um de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, e R<sub>e</sub> seja -CONR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>; e um sal farmacologicamente aceitável, N-óxido farmacologicamente aceitável, metabólito farmacologicamente ativo, pró-fármaco farmacologicamente aceitável, solvato farmacologicamente aceitável deste.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y<sub>1</sub> é O ou S.

20 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = N.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X<sub>1</sub> é N e X<sub>2</sub> é C.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = C.

25 6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que A é -H, -OH, amino, ou C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída.

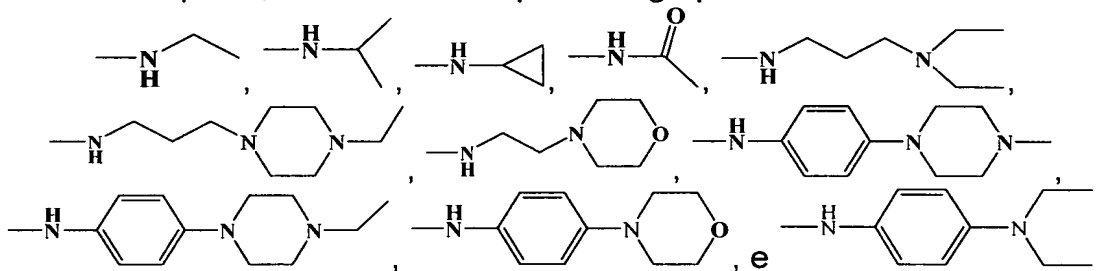
30 7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sub>1</sub> é -H, -OH, amino, -R', -OR', -NR'R'', -NR'''NR'R'', ou -NHCOR',

onde R' é selecionado a partir de -H, C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila opcionalmente substituída, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>5-12</sub> hetero-

aryl-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila; R'' é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila; R''' é uma ligação, C<sub>1-6</sub> alquileno, ou arileno.

5 8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R<sub>1</sub> é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado a partir do grupo consistindo em -H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>7-10</sub> aril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>5-10</sub> heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila.

10 9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sub>1</sub> é selecionado a partir do grupo consistindo em



15 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sub>2</sub> é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado a partir do grupo consistindo em -H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>7-10</sub> aril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>5-10</sub> heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila.

20 11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R<sub>2</sub> é -R' ou -OR', onde R' é selecionado a partir do grupo consistindo em -H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>7-10</sub> aril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>5-10</sub> heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R<sub>2</sub> é -H, -OH, C<sub>1-6</sub> alquila, ou C<sub>1-6</sub> alcóxi.

25 13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R<sub>2</sub> é -H ou C<sub>1-6</sub> alquila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sub>A</sub> é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aro-

mática, onde R' é selecionado a partir do grupo consistindo em -H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>7-10</sub> aril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>5-10</sub> heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila.

5 15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R<sub>A</sub> é -H, -OH, C<sub>1-6</sub> alquila, ou C<sub>1-6</sub> alcóxi.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R<sub>A</sub> é -H.

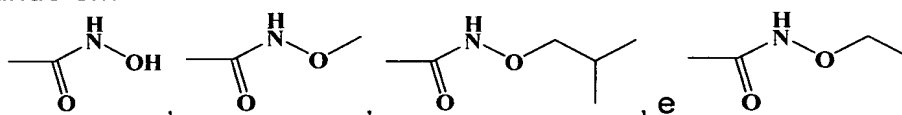
10 17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sub>B</sub> é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado a partir do grupo consistindo em -H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>7-10</sub> aril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>5-10</sub> heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R<sub>B</sub> é -H, -OH, C<sub>1-6</sub> alquila, ou C<sub>1-6</sub> alcóxi.

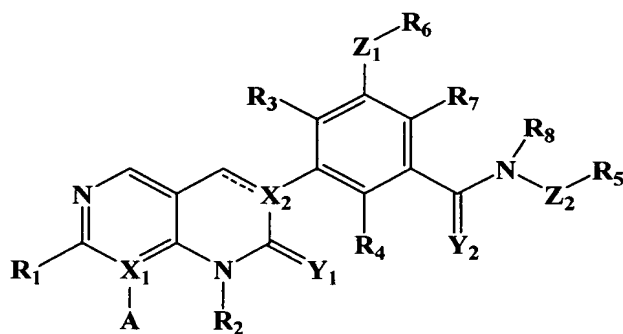
15 19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que R<sub>B</sub> é -H.

20 20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, e R<sub>e</sub> é C<sub>1-8</sub> alcóxi e um de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, e R<sub>e</sub> é -CONR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, onde cada um de R<sub>f</sub> e R<sub>g</sub> é independentemente -H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>1-8</sub> alcóxi, C<sub>2-8</sub> alquenila, C<sub>3-10</sub> cicloalquila, ou C<sub>3-10</sub> cicloalcóxi.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que um de R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, e R<sub>e</sub> é selecionado a partir do grupo consistindo em



25 22. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (II):



Fórmula (II)

na qual:

- cada um de R<sub>1</sub>, e R<sub>2</sub> é independentemente -H, -OH, amino, halogênio, -R', -OR', -C(O)R', -C(O)OR', -S(O)<sub>0-2</sub>R', -NR'R'', -NR'''NR'R'', -NHCOR', amina alifática, amina aromática, -R'''OR', -R'''C(O)OR', ou R'''C(O)NR'R'', onde R' é selecionado a partir de -H, C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila opcionalmente substituída, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>5-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila; R'' é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila; R''' é uma ligação, C<sub>1-6</sub> alquilenos, ou arileno;
- em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila, e heterocicloalquila de R', R''', ou a combinação de R' e R'', é opcionalmente substituída por de um a três radicais independentemente selecionados a partir de halo, hidróxi, nitro, ciano, C<sub>1-6</sub> alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C<sub>1-6</sub> alcóxi, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>1-6</sub> alquila halo-substituída, e C<sub>1-6</sub> alcóxi halosubstituído;
- cada um de X<sub>1</sub> e X<sub>2</sub> é independentemente C ou N;
- A é opcional, e quando presente é -H, -OH, amino, -NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, halogênio, ou C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída; onde R<sub>x</sub> é selecionado de H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>2-8</sub> alquenila, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila; R<sub>y</sub> é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R<sub>x</sub> e R<sub>y</sub> juntos com o átomo de nitrogênio para formar C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila;
- cada um de Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> é independentemente S, O, ou NR<sub>z</sub>, onde R<sub>z</sub> é selecionado a partir do grupo consistindo em -H, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>2-8</sub> alquenila, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-</sub>

12 heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e acila;

cada um de Z<sub>1</sub> e Z<sub>2</sub> é independentemente S ou O;

cada um de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, e R<sub>7</sub> é independentemente -H, -OH, amino, halogênio, C<sub>1-8</sub> alquila, C<sub>1-8</sub> alcóxi, -OCO-C<sub>1-8</sub> alquila, -COR<sub>f</sub>, -COOR<sub>f</sub>, -CONR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, -

5 N(R<sub>f</sub>)COR<sub>g</sub>, ou -C<sub>1-6</sub> alquil-NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>,

onde cada um de R<sub>f</sub> e R<sub>g</sub> é independentemente -H, C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila opcionalmente substituída, ou C<sub>3-10</sub> cicloalquila opcionalmente substituída;

10 cada um de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, e R<sub>8</sub> é independentemente -H, -OH, ou C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída; e um sal farmaceuticamente aceitável, N-óxido farmaceuticamente aceitável, metabólito farmaceuticamente ativo, pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, solvato farmaceuticamente aceitável deste.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que Z<sub>1</sub> é O.

15 24. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que Z<sub>2</sub> é O.

25. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que Y<sub>1</sub> é O ou S.

20 26. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que Y<sub>2</sub> é O ou S.

27. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = N.

28. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que X<sub>1</sub> é N e X<sub>2</sub> é C.

25 29. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = C.

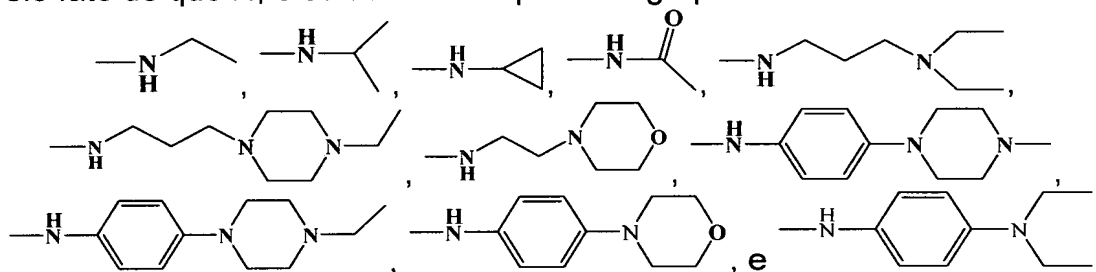
30. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que A é -H, -OH, amino, ou C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída.

30 31. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R<sub>1</sub> é -H, -OH, amino, -R', -OR', -NR'R'', -NR''NR'R'', ou -NHCOR',

onde R' é selecionado a partir de -H, C<sub>1-8</sub> alquila opcionalmente substituída, C<sub>2-8</sub> alquenila opcionalmente substituída, C<sub>5-12</sub> aril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>5-12</sub> heteroaril-C<sub>0-6</sub> alquila, C<sub>3-12</sub> cicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila, e C<sub>3-12</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-6</sub> alquila; R'' é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila; R''' é -H ou C<sub>1-8</sub> alquila, ou R' e R'' juntos com o átomo de nitrogênio para formar C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila ou C<sub>5-10</sub> heteroarila; R''' é uma ligação, C<sub>1-6</sub> alquileno, ou arileno.

32. Composto de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que R<sub>1</sub> é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado a partir do grupo consistindo em -H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>7-10</sub> aril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>5-10</sub> heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila.

33. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R<sub>1</sub> é selecionado a partir do grupo consistindo em



34. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R<sub>2</sub> é -H, -R', -OR', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática, onde R' é selecionado a partir do grupo consistindo em -H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>7-10</sub> aril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>5-10</sub> heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R<sub>2</sub> é -R' ou -OR', onde R' é selecionado a partir de H, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>2-6</sub> alquenila, C<sub>7-10</sub> aril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>5-10</sub> heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila.

36. Composto de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que R<sub>2</sub> é -H, -OH, C<sub>1-6</sub> alquila, ou C<sub>1-6</sub> alcóxi.

37. Composto de acordo com a reivindicação 36, caracterizado

pelo fato de que  $R_2$  é -H ou  $C_{1-6}$  alquila.

38. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que  $R_3$  é -H, -OH, halogênio,  $C_{1-8}$  alquila, ou  $C_{1-8}$  alcóxi.

5 39. Composto de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que  $R_3$  é -H.

40. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que  $R_4$  é -H, -OH, halogênio,  $C_{1-8}$  alquila, ou  $C_{1-8}$  alcóxi.

41. Composto de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que  $R_4$  é -H.

10 42. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que  $R_5$  é -H ou  $C_{1-8}$  alquila.

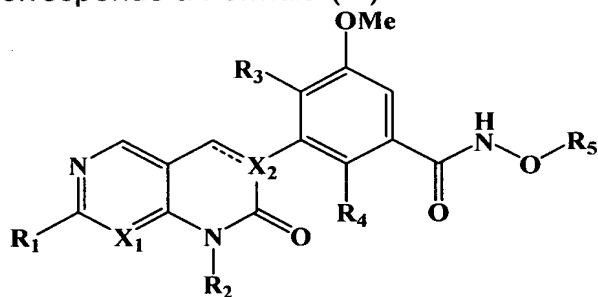
43. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que  $R_6$  é -H ou  $C_{1-8}$  alquila.

15 44. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que  $R_7$  é -H, -OH, halogênio,  $C_{1-8}$  alquil ou  $C_{1-8}$  alcóxi.

45. Composto de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que  $R_7$  é -H.

46. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que  $R_8$  é -H ou  $C_{1-8}$  alquila.

20 47. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que corresponde à Fórmula (III):



Fórmula (III)

na qual:

25  $R_1$  é -H, -R', -OR', -NR'R'', -NR'''NR'R'', -NHCOR', amina alifática, ou amina aromática,

onde R' é selecionado a partir de -H,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_{3-10}$  he-

terocicloalquil- $C_{0-4}$  alquil;  $R''$  é  $-H$  ou  $C_{1-8}$  alquila, ou  $R'$  e  $R''$  juntos com o átomo de nitrogênio para formar  $C_{3-10}$  heterocicloalquila ou  $C_{5-10}$  heteroarila;  $R'''$  é uma ligação,  $C_{1-6}$  alquilenos, ou arileno;

em que qualquer arila, heteroarila, cicloalquila, e heterocicloalquila de  $R'$ ,  $R''$ ,  
 5 ou a combinação de  $R'$  e  $R''$ , é opcionalmente substituída por de um a três radicais independentemente selecionados a partir de halo, hidróxi, nitro, ciano,  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída por hidróxi,  $C_{1-6}$  alcóxi,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{1-6}$  alquila halo-substituída, e  $C_{1-6}$  alcóxi halossustituído;

$R_2$  é  $-H$ ,  $-OH$ , halogênio,  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída, ou  $C_{1-6}$  alcóxi halossustituído;  
 10

cada um de  $X_1$  e  $X_2$  é independentemente  $C$  ou  $N$ ;

cada um de  $R_3$  e  $R_4$  é independentemente  $-H$ ,  $-CH_3$ , halogênio, ou alcoxila;

$R_5$  é  $-H$  ou  $C_{1-6}$  alquila opcionalmente substituída; e um sal farmacologicamente aceitável, N-óxido farmacologicamente aceitável, metabólito farmacologicamente ativo, pró-fármaco farmacologicamente aceitável, solvato farmacologicamente aceitável deste.  
 15

48. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que  $X_1 = X_2 = N$ .

49. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado  
 20 pelo fato de que  $X_1$  é  $N$  e  $X_2$  é  $C$ .

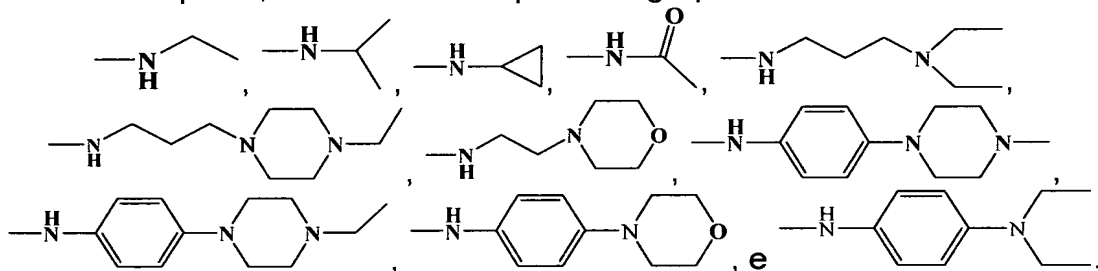
50. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que  $X_1$  é  $CH$  e  $X_2 = C$ .

51. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  é  $-H$ ,  $-R'$ ,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-NR'''NR'R''$ , ou  $-NHCOR'$ , onde  
 25  $R'$  é selecionado de  $-H$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$  aril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{5-10}$  heteroaril- $C_{0-4}$  alquila,  $C_{3-10}$  cicloalquil- $C_{0-4}$  alquila, e  $C_{3-10}$  heterocicloalquil- $C_{0-4}$  alquila;  $R''$  é  $-H$  ou  $C_{1-8}$  alquila, ou  $R'$  e  $R''$  juntos com o átomo de nitrogênio para formar  $C_{3-10}$  heterocicloalquila ou  $C_{5-10}$  heteroarila;  $R'''$  é uma ligação,  $C_{1-6}$  alquilenos, ou arileno.  
 30

52. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  é  $-H$ ,  $-R'$ ,  $-OR'$ ,  $-NHCOR'$ , amina alifática, ou amina aromática, onde  $R'$  é selecionado a partir de  $-H$ ,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{7-10}$

10 aril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>5-10</sub> heteroaril-C<sub>0-4</sub> alquila, C<sub>3-10</sub> cicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila, e C<sub>3-10</sub> heterocicloalquil-C<sub>0-4</sub> alquila.

53. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que R<sub>1</sub> é selecionado a partir do grupo consistindo em



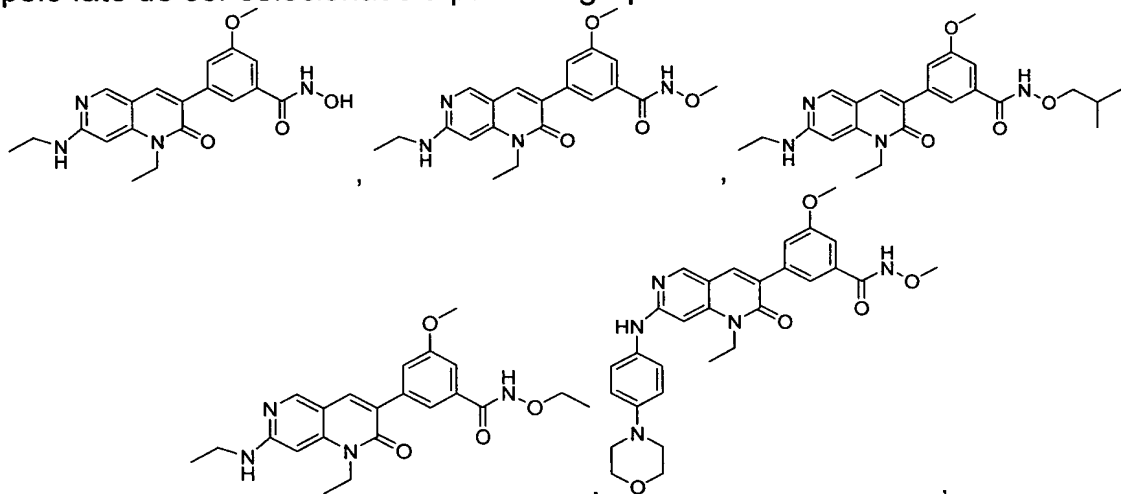
5 54. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que R<sub>2</sub> é -H ou C<sub>1-6</sub> alquila.

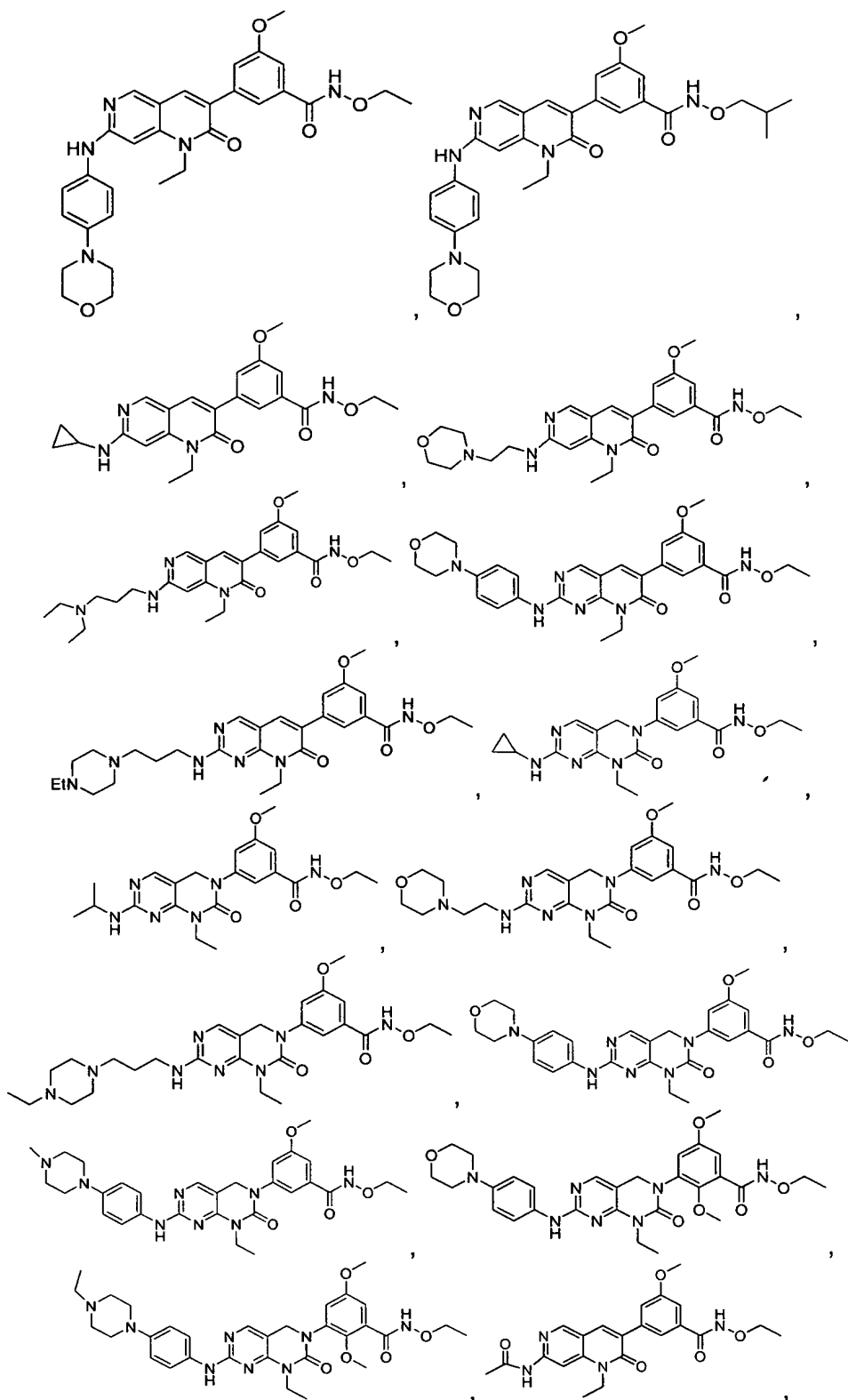
55. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que R<sub>3</sub> é -H ou -CH<sub>3</sub>.

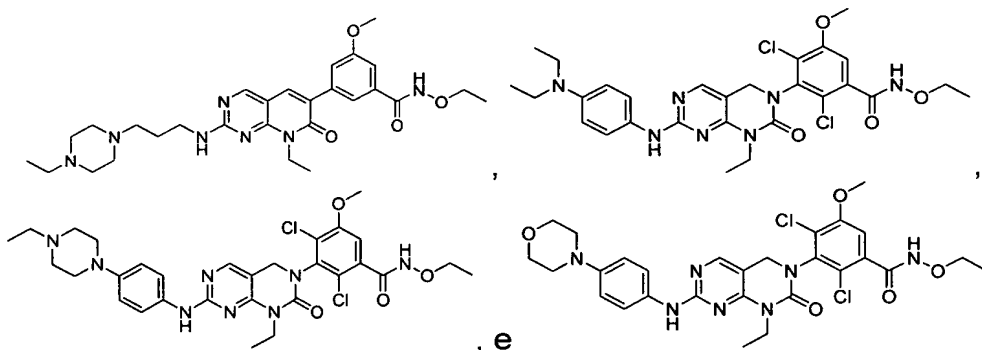
10 56. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que R<sub>4</sub> é -H ou -CH<sub>3</sub>.

57. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que R<sub>5</sub> é -H ou C<sub>1-6</sub> alquila.

58. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir do grupo consistindo em:







59. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula (I), (II), ou (III), seu respectivo N-óxido ou outros derivados farmacêuticamente aceitáveis, ou isômeros individuais e misturas de isômeros destes, em mistura com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

60. Método de tratar uma doença em um animal na qual a inibição da atividade cinase pode prevenir, ou melhorar a patologia e/ou sintomatologia da doença, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao animal uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto da Fórmula (I), (II), ou (III), seu respectivo N-óxido ou outros derivados farmacêuticamente aceitáveis, ou isômeros individuais e misturas de isômeros destes.

61. Método de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que a cinase é selecionada a partir do grupo consistindo em Abl, ALK, AMPK, Aurora, Axl, Bcr-Abl, BIK, Bmx, BRK, BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDK1, CHK2, CK1, CK2, CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphB1, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, Flt3, FMS, Fyn, GSK3 $\beta$ , IGF-1R, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1 $\alpha$ 1, JNK2 $\alpha$ , KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, MET, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, NLK, p70S6K, PAK2, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDK1, Pim-2, Plk3, PKA, PKB $\alpha$ , PKC $\alpha$ , PKC $\delta$ , PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, ROCK-II, Ron, Ros, Rsk1, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, WNK3, e ZAP-70.

62. Método de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que a cinase é selecionada do grupo consistindo em Abl, BCR-Abl, Bmx, c-Raf, Csk, Fes, FGFR, Flt3, Ikk, IR, JNK, Lck, Mkk, PKC, PKD, Rsk,

SAPK, Syk, Trk, BTK, Src, EGFR, IGF, Mek, Ros e Tie2.

63. Uso de um composto da Fórmula (I), (II), ou (III), caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar uma doença em um animal no qual a atividade de cinase contribui para a patologia e/ou sintomologia da doença.

64. Uso de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que a cinase é selecionada a partir do grupo consistindo em Abl, ALK, AMPK, Aurora, Axl, Bcr-Abl, BIK, Bmx, BRK, BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDK1, CHK2, CK1, CK2, CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphB1, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, Flt3, FMS, Fyn, GSK3 $\beta$ , IGF-1R, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1 $\alpha$ 1, JNK2 $\alpha$ , KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, MET, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, NLK, p70S6K, PAK2, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDK1, Pim-2, Plk3, PKA, PKB $\alpha$ , PKC $\alpha$ , PKCteta, PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, ROCK-II, Ron, Ros, Rsk1, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, WNK3, e ZAP-70.

65. Uso de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que a cinase é selecionada a partir do grupo consistindo em Abl, BCR-Abl, Bmx, c-Raf, Csk, Fes, FGFR, Flt3, Ikk, IR, JNK, Lck, Mkk, PKC, PKD, Rsk, SAPK, Syk, Trk, BTK, Src, EGFR, IGF, Mek, Ros e/ou Tie<sub>2</sub>.

66. Uso de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que a doença é selecionada a partir do grupo consistindo em leucemia mielóide crônica (CML), leucemia linfocítica aguda, reimplantação de células da medula óssea purificadas, aterosclerose, trombose, gliomas, sarcomas, câncer de próstata, câncer de cólon, câncer de mama, e câncer de ovário, câncer de pulmão de célula pequena, psoríase, escleroderma, fibrose, proteção de células-tronco após o tratamento de agentes quimioterapêuticos, asma, transplante alogênico, rejeição de tecido, bronquiolite obliterativa (OB), restenose, tumores Wilms, neuroblastomas, células de câncer epitelial mamárias, displasia tanatofórica, interrupção do crescimento, desenvolvimento ósseo anormal, cânceres tipo mieloma, hipertensão, retinopatia diabética, psoríase, sarcoma de Kaposi, neovascularização crônica devido à degeneração macular, artrite reumatóide, hemangioma infantil, artrite reuma-

tóide, outras doenças autoimunes, agregação de plaqueta induzida por trombina, distúrbios de imunodeficiência, alergias, osteoporose, osteoartrite, doenças neurodegenerativas, isquemia hepática, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, outras doenças do coração, tumorigênese mediada por HTLV-1, hiperplasia, fibrose pulmonar, angiogênese, estenose, 5 choque de endotoxina, nefrite glomerular, insultos genotóxicos, inflamação crônica, e outras doenças inflamatórias.

67. Processo, caracterizado pelo fato de ser para preparar um composto da Fórmula (I), (II), ou (III), seu respectivo N-óxido ou outros derivados farmacêuticamente aceitáveis tais como derivados de pró-fármaco, ou 10 isômeros individuais e misturas de isômeros destes.

68. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um de  $R_a$  e  $R_e$  é independentemente -H ou halogênio.

69. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado 15 pelo fato de que cada um de  $R_3$  e  $R_4$  é independentemente -H ou halogênio.

70. Composto de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que cada um de  $R_3$  e  $R_4$  é independentemente -H ou halogênio.

**RESUMO**

Patente de Invenção: **"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO COMPOSTO"**.

5 Descritos são os compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, e métodos de empregar tais compostos para tratar ou prevenir doença ou distúrbios associados com a atividade de cinase desregulada ou anormal, particularmente doenças ou distúrbios que envolvem atividade anormal de cinases tais como Abl, ALK, AMPK, Aurora, Axl, Bcr-Abl, BIK, Bmx, BRK, BTK, c-Kit, CSK, cSrc, CDK1, CHK2, CK1, CK2, 10 CaMKII, CaMKIV, DYRK2, EGFR, EphB1, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, Flt3, FMS, Fyn, GSK3 $\beta$ , IGF-1R, IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ , IR, IRAK4, ITK, JAK2, JAK3, JNK1 $\alpha$ 1, JNK2 $\alpha$ , KDR, Lck, LYN, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, MET, MKK4, MKK6, MST2, NEK2, NLK, p70S6K, PAK2, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDK1, Pim-2, Plk3, PKA, PKB $\alpha$ , PKC $\alpha$ , PKCteta, PKD2, c-Raf, RET, ROCK-I, 15 ROCK-II, Ron, Ros, Rsk1, SAPK2a, SAPK2b, SAPK3, SAPK4, SGK, SIK, Syk, Tie2, TrkB, WNK3, e ZAP-70.