



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

(21) PI 0718606-1 A2



(22) Data de Depósito: 14/11/2007
(43) Data da Publicação: 17/12/2013
(RPI 2241)

(51) Int.Cl.:
C07D 261/02
C07D 413/12
A61K 31/4155
A61P 35/00

(54) Título: COMPOSTOS E MÉTODOS PARA INIBIÇÃO DA INTERAÇÃO DE PROTEÍNAS BCL COM PARCEIROS DE LIGAÇÃO.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 15/11/2006 US 11/600,332

(73) Titular(es): Infinity Discovery, Inc

(72) Inventor(es): Alfredo C. Castro, Brian T. Hopkins, Daniel A. Snyder, Edward B. Holson, Nii O. Koney, Thomas T. Tibbitts

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007023941 de 14/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/060569 de 22/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS E MÉTODOS PARA INIBIÇÃO DA INTERAÇÃO DE PROTEÍNAS BCL COM PARCEIROS DE LIGAÇÃO"**.

Pedidos de Patente Relacionados

5 Este pedido de patente reivindica o benefício de prioridade para o Pedido de Patente dos Estados Unidos número de série 11/600.332, depositado em 15 de Novembro de 2006; a totalidade do qual é incorporada por referência.

Campo da Invenção

10 A invenção está no campo de produtos terapêuticos de câncer. Especificamente, a presente invenção está no campo de produtos terapêuticos de câncer que promovem apoptose em células de tumor usando análogos de isoxazolidina. Os compostos de isoxazolidina da invenção ligam-se as proteínas Bcl e bloqueiam a função antiapoptótica de Bcl em células de
15 câncer e tecido de tumor que expressam as proteínas Bcl. Os compostos, e composições farmacêuticas compreendendo estes compostos, podem ser usados no tratamento de doença cancerosa sozinhos ou em combinação com quimioterápicos ou outros fármacos.

Antecedentes da Invenção

20 Apoptose, ou morte celular programada, é importante para desenvolvimento embriológico/ anatômico normal, defesa do hospedeiro e supressão de oncogênese. Regulação defeituosa de apoptose foi implicada em câncer e muitas outras doenças humanas que resultam de um desequilíbrio entre o processo de divisão celular e morte celular. Bcl-2 foi originalmente
25 identificada no ponto de ruptura cromossômico de linfomas de Célula B transportando t(14;18) e pertence a uma família em desenvolvimento de proteínas que regula apoptose. (Gross, A; McDonnell, JM; Korsmeyer, S. J. Bcl-2 family members and the mitochondria in apoptosis. Genes & Development 1999, 13, 1899-1911. Cory, S.; Huang, D.C.S.; Adams, J.M. A família Bcl-2:
30 roles in cell survival and oncogenesis. Oncogene, 2003 22. 8590-8607. Danial, N.N.; Korsmeyer, S. J. Cell death: Critical control points. Cell 2004. 116, 205-218. Chao, D. T.; Korsmeyer, S. J. Bcl-2 family: regulators of cell death.

Annu. Rev. Immunol. 1998, 16, 395-419; Apoptosis, Christopher Potten, James Wilson, Cambridge University Press, 2004). A família Bcl-2 de proteínas inclui tanto moléculas antiapoptóticas, tais como Bcl-2 e Bcl-XL, quanto moléculas pró-apoptóticas, tais como Bax, Bak, Bid e Bad. Bcl-2 contribui para
 5 progressão de célula de câncer por prevenção de regeneração celular normal causada por mecanismos de morte celular fisiológicos. Superexpressão de Bcl-2 foi observada em 70% de câncer de mama e muitas outras formas de câncer (Buolaniwini, J. K. Novel anticancer drug discovery. Curr. Opin. Chem. Biol. 1999, 3, 500-509). Os níveis de expressão de proteínas Bcl-2
 10 também correlacionam-se com resistência a um amplo espectro de fármacos quimioterápicos e terapia de γ -radiação (Reed, J. C.; Miyashita, T.; Takayama, S.; Wang, H.-G.; Sato, T.; Krajewski, S.; Aime-Sempe, C.; Bodrug, S.; Kitada, S.; Hanada, M. Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy. J. Cell. Biochem. 1996, 60, 23-32; Reed, J. C. Bcl-2 family proteins: strategies for overcoming chemoresistance in cancer. Advances in Pharmacology 1997, 41, 501-553; Strasser, A.; Huang, D. C. S.; Vaux, D. L. The role of the Bcl-2/ced-9 gene family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumorigenesis and resistance to chemotherapy. Biochem. Biophys. Acta 1997, 1333, F151-F189; DiPaola, R. S.; Aisner, J. Overcoming Bcl-2-
 20 and p53-mediated resistance in prostate cancer. Semin. Oncol. 1999, 26, 112-116).

Membros da família Bcl-2 de proteínas representam reguladores chaves de apoptose, com função pró-apoptótica (por exemplo, Bax, Bak, Bid, Bim, Noxa, Puma) e antiapoptótica (por exemplo, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1). Dimerização seletiva e competitiva entre membros pró- e antiapoptóticos da família determina o destino de uma célula devido ao estímulo proapoptótico. Embora os papéis precisos de Bcl-2 e Bcl-xL no câncer não sejam completamente entendidos, existem diversas linhas de evidência que sugerem que
 25 Bcl-2 e Bcl-xL não contribuem apenas para progressão de câncer por prevenção de regeneração celular normal, porém também desempenham um papel na resistência de células de câncer aos tratamentos de câncer atuais.

Superexpressão experimental de Bcl-2 (Bcl-xL) torna células de câncer resistentes a um amplo espectro de agentes quimioterápicos e radiação (Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy. J. Cell. Biochem. 1996, 60, 23-32; Reed, J. C).

- 5 Bcl-2 e/ou Bcl-xL são superexpressas em mais do que 50% de todos os tumores como mostrado abaixo (de Wang, S.; Yang, D.; Lippman, M.E. Targeting Bcl-2 and Bcl-xL with nonpeptidic small-molecule antagonists. Seminars in Oncology, 2003. 5. 133-142).

Tipo de câncer	Superexpressão de Bcl-2 (%)	Superexpressão de Bcl-xL (%)
Próstata	20-40	100
- resistente ao hormônio	80-100	-
Mama	60-80	40-60
Pulmão de célula não-pequena	20-40	-
Pulmão de célula pequena	60-80	-
Colorretal	50-100	83
Melanoma	65	90
Mieloma múltiplo (em reincidências)	-	77
Cabeça e Pescoço	13	52-75
Pancreático	23	90
Carcinoma hepatocelular	-	80

- Métodos biológicos para modular função de Bcl-2 usando oligonucleotídeos antissentido ou anticorpos de cadeia única foram mostrados
- 10 realçar a quimiossensibilidade de célula de tumor (Ziegler, A.; Luedke, G. H.; Fabbro, D.; Altmann, K. H.; Stahel, R. A.; Zangemeister-Wittke, U. Induction of apoptosis in small-Cell lung cancer cells by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the Bcl-2 coding sequence. J. Natl. Cancer. Inst. 1997, 89, 1027-1036; Webb, A.; Cunningham, D.; Cotter, F.; Clarke, P. A.; Di Stefano, F.; Ross, P.; Corpe, M.; Dziewanowska, Z. Bcl-2 antisense therapy in patients with non-hodgkin linfoma. Lancet 1997, 349, 1137-1141; Cotter, F. E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of Bcl-2 antisense oligonucleotide therapy in patients with non-hodgkin's linfoma. J. Clin. Oncol. 2000, 18, 1812-1823; Piche, A.; Grim, J.; Rancourt, C.; Gomez-Navarro, J.; Reed, J.
- 15
- 20

C.; Curiel, D. T. Modulation of Bcl-2 protein levels by an intracellular anti-Bcl-2 single-Chain antibody increases drug-induced cytotoxicity in the breast cancer cell line MCF-7. *Cancer Res.* 1998, 58, 2134-2140).

Foi mostrado que um oligonucleotídeo antissentido (G3139) (Raynaud, F. I.; Orr, R. M.; Goddard, P. M.; Lacey, H. A.; Lancashire, H.; Judson, I. R.; Beck, T.; Bryan, B.; Cotter, F. E. Pharmacokinetics of G3139, a phosphorotioate oligodeoxynucleotide antisense to Bcl-2, after intravenous administration or continuous subcutaneous infusion to mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 281, 420-427), designado para hibridizar para sequenciar em mRNA de Bcl-2, inibe expressão de Bcl-2, induz apoptose e inibe crescimento celular em células de câncer de mama humanas tendo superexpressão de Bcl-2 (Chen, H. X., Marchall, J. L., Trocky, N., Baidas, S., Rizvi, N., Ling, Y., Bhagava, P., Lippman, M. E., Yang, D., e Hayes, D. F. A Phase I study of Bcl-2 antisense G3139 (Genta) and weekly docetaxel in patients with advanced breast cancer and other solid tumors. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*, 2000). Importaneamente, efeitos sinérgicos e regressão de tumor completa foram observados in vivo nos tratamentos combinados de G3139 com docetaxel. Portanto, Bcl-2 representa um alvo altamente atrativo para o desenvolvimento de uma nova terapia para o tratamento de muitas formas de cânceres.

Limitações associadas com o uso de moléculas grandes, tais como oligonucleotídeos, proteínas e polipeptídeos, como agentes terapêuticos incluem disponibilidade oral pobre, estabilidade in vivo pobre, e custo elevado. Produtos terapêuticos mais desejáveis seriam moléculas pequenas permeáveis à célula, não-peptídeo que se ligam a Bcl-2 e bloqueiam a função antiapoptótica em câncer e promovem morte celular em tumores.

Várias moléculas pequenas foram mostradas inibir a função de Bcl-2. Por exemplo, acil sulfonamidas foram mostradas inibir a função de Bcl-2 e Bcl-xL em ensaios bioquímicos e in vitro. *Nature* (2005) 435, 677-681. Todavia, a necessidade existe para moléculas orgânicas pequenas adicionais que se ligam a Bcl-2 e bloqueiam sua função antiapoptótica em câncer e promovem morte celular em tumores. A presente invenção satisfaz es-

ta necessidade e tem outras vantagens relacionadas.

Sumário da Invenção

Um aspecto da presente invenção refere-se aos compostos de isoxazolidina. Em certos exemplos, o átomo de nitrogênio do anel de isoxazolidina é ligado a um grupo araquila substituído. Em certos exemplos, o grupo araquila substituído é um grupo benzila substituído. Em certos exemplos, o anel de isoxazolidina é substituído com um grupo hidróxi metila ou hidróxi etila. Em certos exemplos, o anel de isoxazolidina é substituído com um grupo hidróxi metila e hidróxi etila. Em certos exemplos, o anel de isoxazolidina é substituído com um grupo amida. A presente invenção também fornece sais farmaceuticamente ativos dos compostos de isoxazolidina acima mencionados. Outro aspecto da presente invenção refere-se As composições farmacêuticas compreendendo um composto de isoxazolidina da invenção. Outro aspecto da presente invenção refere-se a um método de utilização dos compostos acima, ou sais farmaceuticamente ativos destes, sozinhos ou em combinação com outros agentes para tratar câncer. Especificamente, a invenção fornece um método terapêutico compreendendo tratar uma condição caracterizada pela proliferação patológica de células de mamífero, tais como células de tumores, (por exemplo, câncer de mama e leucemia mieloide), administrando a um mamífero ou um humano sofrendo de tal condição uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção. Em certos exemplos, o composto da presente invenção é administrado com um veículo farmaceuticamente aceitável.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção geralmente refere-se aos compostos de isoxazolidina úteis para tratar câncer. Os compostos de isoxazolidina da invenção ligam-se a uma ou mais proteínas Bcl e bloqueiam a função antiapoptótica de Bcl em células de câncer e tecido de tumor que expressam a proteína Bcl. Em certas modalidades, certos compostos da invenção seletivamente inibem a atividade antiapoptótica de apenas um membro da subfamília Bcl-2 de proteínas antiapoptóticas. Os compostos de isoxazolidina da invenção podem ser usados para tratar um paciente sofrendo de uma doen-

ça relacionada a Bcl. Em certos exemplos, os compostos de isoxazolidina da invenção são usados para tratar um paciente sofrendo de câncer. Os compostos de isoxazolidina da invenção podem ser administrados a um paciente na forma de uma composição farmacêutica. A composição farmacêutica compreende um composto de isoxazolidina da invenção e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em certos exemplos, a composição farmacêutica compreende um composto de isoxazolidina da invenção, um agente quimioterápico, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em certos exemplos, o agente quimioterápico é Docetaxel, Paclitaxel, cisplatina, 5-FU, Doxrubincina, epipodofilotoxina, camptotecina, 17-AAG, ou ciclofosfamida.

Síntese de Compostos de Isoxazolidina

Os compostos de isoxazolidina da invenção podem ser preparados usando uma reação de cicloadição de [3+2] entre um nítron e um alceno. O substrato de nítron e alceno pode conter grupos funcionais adequados para derivação química seguindo a síntese do núcleo de isoxazolidina. Em certos exemplos, um ácido de Lewis é adicionado à reação. Em uma modalidade preferida, o ácido de Lewis é $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$. Em certos exemplos, a mistura reacional é submetida à radiação micro-ondas. Em geral, as reações objetos são realizadas em um meio de reação líquido, porém podem ser realizadas em um suporte sólido. As reações podem ser conduzidas em um solvente aprótico, preferivelmente um em que os ingredientes de reação são substancialmente solúveis. Solventes adequados incluem éteres, tais como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, diglima, éter metil t-butilico, tetra-hidrofurano e similares; solventes halogenados, tais como clorofórmio, diclorometano, dicloroetano, clorobenzeno, tetracloreto de carbono, e similares; solventes de hidrocarboneto alifáticos ou aromáticos, tais como benzeno, xileno, tolueno, hexano, pentano e similares; ésteres e cetonas, tais como acetato de etila, acetona, e 2-butanona; solventes apróticos polares, tais como acetonitrila, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, piridina, e similares; ou combinações de dois ou mais solventes. As reações podem ser conduzidas em uma variedade de temperaturas. Geralmente, reações conduzidas em baixas temperatu-

ras levarão mais tempo para alcançar a conclusão. Em certos exemplos, a reação de cicloadição é conduzida na faixa de cerca de 15°C a cerca de 60°C. Em certos exemplos, a reação de cicloadição é conduzida na faixa de cerca de 15°C a cerca de 30°C. Em certos exemplos, a reação de cicloadi-
 5 ção é conduzida em torno da temperatura ambiente. Em certos exemplos, a reação de cicloadição é conduzida na faixa de cerca de 80°C a cerca de 150°C. Em certos exemplos, a reação de cicloadição é conduzida na faixa de cerca de 90°C a cerca de 120°C. Em certos exemplos, a reação de cicloadição é conduzida na faixa de cerca de 95°C a cerca de 105°C. Em certos
 10 exemplos, a reação de cicloadição é conduzida usando um substrato ligado a um suporte sólido. Seguindo a síntese do núcleo de isoxazolidina, o composto de isoxazolidina pode ser derivado usando uma variedade de reações de funcionalização conhecidas na técnica. Exemplos representativos incluem reações de acoplamento de paládio para alquênil-haletos ou aril haletos, o-
 15 xidações, reduções, reações com nucleófilos, reações com eletrófilos, reações pericíclicas, instalação de grupos de proteção, remoção de grupos de proteção, e similares.

Análise de Atividade Biológica

A seguinte ligação in vitro e ensaios celulares podem ser usados
 20 para determinar a atividade e especificidade de compostos da presente invenção ligarem-se a Bcl-2 e inibirem a função de Bcl-2 em uma célula.

Ensaio de Ligação de Bcl-2

Ligação de Bcl-2 e Bcl-xL pode ser determinada usando uma variedade de métodos conhecidos. Um tal ensaio é um ensaio de ligação in
 25 vitro sensível e quantitativo usando polarização por fluorescência (FP) descrito por Wang, J. -L.; Zhang, Z -J.; Choksi, S.; Sjam, S.; Lu, Z.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Komgold, R.; Huang, Z. Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells. Cancer Res. 2000, 60, 1498-1502).

Ensaaios com base em célula

A capacidade de compostos de isoxazolidina da presente invenção de inibir a viabilidade celular em células de câncer com superexpressão

de proteína Bcl-2 foi demonstrada. Quando células RL são expostas aos compostos de isoxazolidina da presente invenção, os inibidores mostram uma morte de célula dependente de dose nos ensaios de citotoxicidade de azul Alamar com valores de IC_{50} de cerca de 100 μ M a cerca de 1 μ M (Veja os Exemplos). Quando células Panc1 são expostas aos compostos de isoxazolidina da presente invenção em combinação com camptotecina, os inibidores mostram uma morte de célula dependente de dose sinérgica no ensaio de sobrevivência celular de exclusão de iodeto de propídio com valores de IC_{50} de cerca de 100 μ M a cerca de 1 μ M (vide os Exemplos).

Inibidores de Bcl-2 foram mostrados ser ativos contra várias linhagens de célula de câncer como agente único, incluindo, porém não limitado a, câncer de mama (US 2003/0119894, pedidos de patente PCT publicados WO 02/097053 e WO 02/13833), linfomas (Nature (2005) 435, 677-681), câncer de pulmão de célula pequena (Nature (2005) 435, 677-681), câncer de cabeça e pescoço (pedido de patente PCT publicado WO 02/097053), e leucemias (pedido de patente PCT publicado WO 02/13833).

Inibidores de Bcl-2 foram mostrados ser ativos contra várias linhagens de célula de câncer em combinação com outros agentes anticâncer e radiação, incluindo, porém não limitado a, câncer de mama (com docetaxel, pedido de patente PCT publicado WO 02/097053), câncer de próstata (com docetaxel, pedido de patente PCT publicado WO 02/097053), câncer de cabeça e pescoço (com docetaxel, pedido de patente PCT publicado WO 02/097053), e câncer de pulmão de célula não-pequena (com paclitaxel, Nature (2005) 435, 677-681). Além dos quimioterápicos de combinação anteriormente mencionados, inibidores de molécula pequena de proteínas Bcl-2 exibem sinergia com outros agentes anticâncer, incluindo, porém não limitado a etoposídeo, doxorubicina, cisplatina, paclitaxel, e radiação (Nature (2005) 435, 677-681).

Métodos de Terapia e Tratamento

A presente invenção também fornece métodos para tratar e reduzir a severidade de câncer bem como outros distúrbios ou condições mediados por Bcl.

Cânceres ou doenças neoplásicas e distúrbios relacionados que podem ser tratados por administração de compostos e composições da presente invenção, incluem, porém não são limitados àqueles listados na Tabela 1 (para uma revisão de tais distúrbios, vide Fishman e outros, 1985, Medicine, 2ª Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia):

TABELA 1

CÂNCERES E DISTÚRBIOS NEOPLÁSICOS

Leucemia

- | | |
|----|--|
| | leucemia aguda |
| 10 | leucemia linfocítica aguda |
| | leucemia mielocítica aguda |
| | mieloblástica |
| | promielocítica |
| | mielomonocítica |
| 15 | monocítica |
| | eritroleucemia |
| | leucemia crônica |
| | leucemia mielocítica crônica (granulocítica) |
| | leucemia linfocítica crônica |
| 20 | Policitemia vera |
| | Linfoma |
| | doença de Hodgkin |
| | doença de não-Hodgkin |
| | Mieloma múltiplo |
| 25 | Macroglobulinemia de Waldenstrom |
| | Doença de cadeia pesada |
| | Tumores sólidos |
| | sarcomas e carcinomas |
| | fibrossarcoma |
| 30 | mixossarcoma |
| | lipossarcoma |
| | condrossarcoma |

	sarcoma osteogênico
	cordoma
	angiossarcoma
	linfangiossarcoma
5	linfangioendoteliossarcoma
	sinovioma
	mesotelioma
	tumor de Ewing
	leiomiossarcoma
10	rabdomiossarcoma
	carcinoma do cólon
	câncer pancreático
	câncer de mama
	câncer ovariano
15	câncer de próstata
	carcinoma de célula escamosa
	carcinoma de célula basal
	adenocarcinoma
	carcinoma das glândulas sudoríparas
20	carcinoma das glândulas sebáceas
	carcinoma papilar
	adenocarcinomas papilares
	cistadenocarcinoma
	carcinoma medular
25	carcinoma broncogênico
	carcinoma celular renal
	hepatoma
	carcinoma do duto biliar
	coriocarcinoma
30	seminoma
	carcinoma embrionário
	tumor de Wilms

	câncer cervical
	câncer uterino
	tumor testicular
	carcinoma de pulmão
5	carcinoma de pulmão de célula pequena
	carcinoma de bexiga
	carcinoma epitelial
	glioma
	astrocitoma
10	meduloblastoma
	craniofaringioma
	ependimoma
	pinealoma
	hemangioblastoma
15	neuroma acústico
	oligodendroglioma
	meningioma
	melanoma
	neuroblastoma
20	retinoblastoma

Em uma modalidade preferida, os compostos da presente invenção são usados para tratar cânceres incluindo, porém não limitado a linfomas (preferivelmente linfoma folicular, linfoma de célula B grande difuso, linfoma de célula de revestimento, ou leucemia linfocítica crônica), câncer de

25 próstata (mais preferivelmente insensível ao hormônio), câncer de mama (preferivelmente positivo de receptor de estrogênio), neuroblastoma, colorretal, endometrial, ovariano, pulmão (preferivelmente célula pequena), carcinoma hepatocelular, mieloma múltiplo, câncer de cabeça e pescoço ou testicular (preferivelmente célula germinativa).

30 Tratamento de Câncer em Combinação com Quimioterapia ou Radioterapia

Em certas modalidades, um ou mais compostos da presente invenção são usados para tratar ou prevenir câncer ou doença neoplásica em

- combinação com um ou mais agentes quimioterápicos, anticâncer incluindo, porém não limitado a, metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiureia, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatina, carboplatina, mitomicina, dacarbazina, procarbizina, etoposídeos, prednisolona, dexametasona, citarabina, campatecinas, bleomicina, doxorubicina, idarubicina, daunorubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, asparaginase, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, e docetaxel. Em uma modalidade preferida, um ou mais compostos da presente invenção são usados para tratar ou prevenir câncer ou doença neoplásica em combinação com um ou mais agentes quimioterápicos ou outros anticâncer incluindo, porém não limitados àqueles apresentados na Tabela 2.

TABELA 2

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS E OUTROS ANTICÂNCER

	Radiação:	γ-radiação
15	<u>Agentes de alquilação</u>	
	Mostardas de nitrogênio:	ciclofosfamida Ifosfamida trofosfamida Clorambucil
20	Estramustina melfalana	
	Nitrosoureas:	carmustina (BCNU) Lomustina (CCNU)
	Alquilsulfonatos	bussulfano Treossulfano
25	Triazenos:	Dacarbazina
	Compostos contendo platina:	Cisplatina carboplatina oxaplatina
30	<u>Alcaloides de Planta</u>	
	Alcaloides de vinca:	vincristina Vinblastina

		Vindesina
		Vinorelbina
	Taxoides:	paclitaxel
		Docetaxol
5	<u>Inibidores de DNA Topoisomerase</u>	
	Epipodofilinas:	etoposídeo
		Teniposídeo
		Topotecano
		9-aminocamptotecina
10		campto irinotecano
		crisnatol
	<u>mitomicinas</u>	
	mitomicina C	Mitomicina C
	Antimetabólitos	
15	<u>Antifolatos:</u>	
	Inibidores de DHFR:	metotrexato
		Trimetrexato
	Inibidores de IMP desidrogenase:	ácido micofenólico
		Tiazofurina
20		Ribavirina
		EICAR
	Inibidores de Ribonucleotídeo redutase:	hidroxiureia
		deferoxamina
	<u>Análogos de Pirimidina:</u>	
25	Análogos de uracila	5-Fluorouracila
		Floxuridina
		Doxifluridina
		Ratitrexato
	capecitabina	
30	Análogos de citosina	citarabina (ara C)
		Arabinosídeo de Citosina
		fludarabina

	Análogos de purina:	mercaptopurina Tioguanina
	Terapias hormonais:	
	<u>Antagonistas de receptor:</u>	
5	Antiestrogênios	Tamoxifeno Raloxifeno megestrol
	Agonistas de LHRH:	goserclín Acetato de Leuprolida
10	Anti-androgens:	flutamida bicalutamida
	<u>Retinóides/Deltóides</u>	
	Análogos de Vitamina D3:	EB 1089 CB 1093 KH 1060
15	Terapias fotodinâmicas:	vertoporfina (BPD-MA) Ftalocianina fotossensibilizante Pc4 Demetóxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA)
20	Citocinas:	Interferon α Interferon γ Fator de necrose de tumor
	<u>Outros:</u>	
25	Inibidores de Isoprenilação:	Lovastatina
	Neurotoxinas Dopaminérgicas:	íon 1-metil-4-fenilpiridínio
	Inibidores de ciclo celular:	estaurosporina
	Actinomicinas:	Actinomicina D Dactinomicina
30	Bleomicinas:	bleomicina A2 Bleomicina B2 Peplomicina

5	Antraciclinas:	daunorubicina
		Doxorubicina (adriamicina)
		Idarubicina
		Epirubicina
		Pirarubicina
10	Inibidores de MDR:	Zorubicina
		Mitoxantrona
		verapamil
		tapsigargina
		Avastina
15	Inibidores de Ca^{2+} ATPase:	
	Anticorpos	
	Erbitux	
	Rituxano	
	<u>Outros</u>	Prednisilona
20	Imatinib	
	Talidomida	
	Lenalidomida	
	Bortezomib	
	Gencitabina	
25	Erlotinib	
	Gefitinib	
	Sorafenib	
30	<u>Sutinib</u>	

O agente quimioterápico e/ou terapia de radiação podem ser administrados de acordo com protocolos terapêuticos bem conhecidos na técnica. Será evidente para aqueles versados na técnica que a administração do agente quimioterápico e/ou terapia de radiação pode ser variada dependendo da doença a ser tratada e os efeitos conhecidos do agente quimioterápico e/ou terapia de radiação naquela doença. Também, de acordo com o conhecimento do clínico experiente, os protocolos terapêuticos (por exemplo, quantidades de dosagem e tempos de administração) podem ser variados em vista dos efeitos observados dos agentes terapêuticos administrados (isto é, agente antineoplásico ou radiação) no paciente, e em vista das res-

postas observadas da doença aos agentes terapêuticos administrados.

Também, em geral, compostos da presente invenção e o agente quimioterápico não devem ser administrados na mesma composição farmacêutica, e podem, por causa de características físicas e químicas diferentes, ter de ser administrados por rotinas diferentes. Por exemplo, compostos da presente invenção podem ser administrados intravenosamente para gerar e manter níveis sanguíneos bons, ao mesmo tempo que o agente quimioterápico pode ser administrado oralmente. A determinação do modo de administração e da recomendação de administração, onde possível, na mesma composição farmacêutica, inclui-se bem no conhecimento do clínico experiente. A administração inicial pode ser feita de acordo com protocolos estabelecidos conhecidos na técnica, e em seguida, baseada nos efeitos observados, na dosagem, modos de administração e tempos de administração podem ser modificados pelo clínico experiente.

A escolha particular do agente quimioterápico ou radiação dependerá do diagnóstico dos médicos assistentes e seu diagnóstico da condição do paciente e do protocolo de tratamento apropriado.

Um composto da presente invenção, e o agente quimioterápico e/ou radiação podem ser administrados concomitantemente (por exemplo, simultaneamente, essencialmente simultaneamente ou dentro do mesmo protocolo de tratamento) ou sequencialmente, dependendo da natureza da doença proliferativa, da condição do paciente, e da escolha atual do agente quimioterápico e/ou radiação a ser administrado em conjunção (isto é, dentro de um único protocolo de tratamento) com um composto da presente invenção.

Se um composto da presente invenção, e o agente quimioterápico e/ou radiação não são administrados simultaneamente ou essencialmente simultaneamente, em seguida a ordem ideal de administração do composto da presente invenção, e o agente quimioterápico e/ou radiação, pode ser diferente para tumores diferentes. Desse modo, em certas situações o composto da presente invenção pode ser administrado primeiro seguido pela administração do agente quimioterápico e/ou radiação; e em outras situa-

ções o agente quimioterápico e/ou radiação podem ser administrados primeiro seguido pela administração de um composto da presente invenção. Esta administração alternada pode ser repetida durante um único protocolo de tratamento. A determinação da ordem de administração, e do número de repetições de administração de cada agente terapêutico durante um protocolo de tratamento, inclui-se bem no conhecimento do médico versado após avaliação da doença a ser tratada e da condição do paciente. Por exemplo, o agente quimioterápico e/ou radiação podem ser administrados primeiro, especialmente se for um agente citotóxico, e em seguida o tratamento continuou com a administração de um composto da presente invenção seguida, onde vantagem determinada, pela administração do agente quimioterápico e/ou radiação, e assim por diante até o protocolo de tratamento ser concluído.

Desse modo, de acordo com a experiência e conhecimento, o médico praticante pode modificar cada protocolo para a administração de um componente (agente terapêutico, isto é, composto da presente invenção, agente quimioterápico ou radiação) do tratamento de acordo com as necessidades do paciente individuais, quando o tratamento procede.

Definições

Por conveniência, certos termos empregados na especificação, exemplos, e reivindicações anexas são coletados aqui.

Os termos "coadministração" e "coadministrar" referem-se tanto a administração concomitante (administração de dois ou mais agentes terapêuticos ao mesmo tempo) quanto a tempo de administração variado (administração de uma ou mais agentes terapêuticos em um tempo diferente daquele da administração de um agente ou agentes terapêuticos adicionais), contanto que os agentes terapêuticos estejam presentes no paciente em alguma extensão ao mesmo tempo.

O termo "heteroátomo" como usado aqui significa um átomo de qualquer elemento exceto carbono ou hidrogênio. Heteroátomos preferidos são boro, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre e selênio.

O termo "alquila" refere-se ao radical de grupos alifáticos satura-

dos, incluindo grupos alquila de cadeia linear, grupos alquila de cadeia ramificada, grupos cicloalquila (alícíclico), grupos cicloalquila substituídos por alquila, e grupos alquila substituídos por cicloalquila. Em modalidades preferidas, uma alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada tem 30 ou menos átomos de carbono em sua cadeia principal (por exemplo, C_1 - C_{30} para cadeia linear, C_3 - C_{30} para cadeia ramificada). e mais preferivelmente 20 ou menos. Da mesma maneira, cicloalquilas preferidas têm de 3-10 átomos de carbono em sua estrutura de anel, e mais preferivelmente têm 5, 6 ou 7 carbonos na estrutura de anel.

A menos que o número de carbonos é especificado de outra maneira, "alquila inferior" como usado aqui significa um grupo alquila, como definido acima, porém tendo de um a dez carbonos, mais preferivelmente de um a seis átomos de carbono em sua estrutura de cadeia principal. Da mesma maneira, "alquenila inferior" e "alquinila inferior" têm comprimentos de cadeia similares. Grupos alquila preferidos são alquilas inferiores. Em modalidades preferidas, um substituinte designado aqui como alquila é uma alquila inferior.

O termo "haloalquila", como usado aqui, refere-se a um grupo alquila onde em qualquer lugar de 1 a todos os hidrogênios foram substituídos com um haleto. Uma "perhaloalquila" está onde todos os hidrogênios foram substituídos com um haleto.

O termo "aralquila", como usado aqui, refere-se a um grupo alquila substituída com um grupo arila (por exemplo, um grupo aromático ou heteroaromático).

Os termos "alquenila" e "alquinila" referem-se aos análogos de grupos alifáticos insaturados em comprimento e possível substituição para as alquilas descritas acima, porém que contêm pelo menos uma dupla ou tripla ligação respectivamente.

O termo "arila" como usado aqui inclui grupos aromáticos de anel único de 5, 6 e 7 membros que podem incluir de zero a quatro heteroátomos, por exemplo, benzeno, antraceno, naftaleno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina e

pirimidina, e similares. Aqueles grupos arila tendo heteroátomos na estrutura de anel podem também ser referidos como "aril heterociclos" ou "heteroaromáticos." O anel aromático pode ser substituído em uma ou mais posições de anel com tais substituintes como descrito acima, por exemplo, halogênio, azida, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, alcoxila, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, éter, alquiltio, sulfonila, sulfonamido, cetona, aldeído, éster, heterociclila, porções aromáticas ou heteroaromáticas, $-CF_3$, $-CN$, ou os similares. O termo "arila" também inclui sistemas de anel policíclicos tendo dois ou mais anéis cíclicos em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes (os anéis são "anéis fundidos") em que pelo menos um dos anéis é aromático, por exemplo, os outros anéis cíclicos podem ser cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas e/ou heterociclilas.

Os termos orto, meta e para aplicam-se a benzenos 1,2-, 1,3- e 1,4-dissubstituídos, respectivamente. Por exemplo, os nomes 1,2-dimetilbenzeno e orto-dimetilbenzeno são sinônimos.

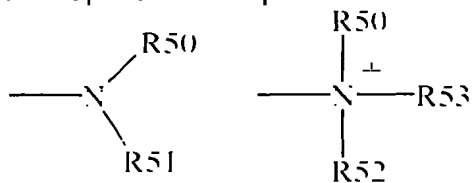
Os termos "heterociclila" ou "grupo heterocíclico" referem-se às estruturas de anel de 3 a 10 membros, mais preferivelmente anéis de 3 a 7 membros, cujas estruturas de anel incluem um a quatro heteroátomos. Heterociclos podem também ser policiclos. Grupos heterociclila incluem, por exemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazana, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactans tais como azetidionas e pirrolidinonas, sultans, sultonans, e similares. O anel heterocíclico pode ser substituído em uma ou mais posições com tais substituintes como descrito acima, como por exemplo, halogênio, alquila, aralquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, éter, alquiltio, sulfonila, cetona,

aldeído, éster, uma heterociclila, uma porção aromática ou heteroaromática, -CF₃, -CN, ou os similares.

Os termos "policiclila" ou "grupo policíclico" referem-se a dois ou mais anéis (por exemplo, cicloalquilas, cicloalquenilas, cicloalquinilas, arilas e/ou heterociclilas) em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes, por exemplo, os anéis são "anéis fundidos". Anéis que são unidos através de átomos não adjacentes são denominados anéis "em ponte". Cada um dos anéis do policiclo pode ser substituído com tais substituintes como descrito acima, como por exemplo, halogênio, alquila, aralquila, alquênila, alquinila, cicloalquila, hidroxila, amino, nitro, sulfidril, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonila, carboxila, silila, éter, alquiltio, sulfonila, cetona, aldeído, éster, uma heterociclila, uma porção aromática ou heteroaromática, -CF₃, -CN, ou os similares.

Como usado aqui, o termo "nitro" significa -NO₂; o termo "halogênio" designa -F, -Cl, -Br ou -I; o termo "sulfidril" significa -SH; o termo "hidroxila" significa -OH; e o termo "sulfonila" significa -SO₂-.

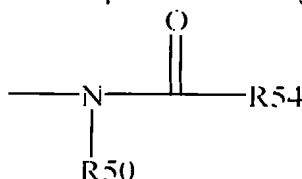
Os termos "amina" e "amino" são reconhecidos na técnica e referem-se tanto às aminas não-substituídas quanto substituídas, por exemplo, uma porção que pode ser representada pelas fórmulas gerais:



em que R50, R51 e R52 cada qual independentemente representa um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, -(CH₂)_m-R61, ou R50 e R51, empregados juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados completam um heterociclo tendo de 4 a 8 átomos na estrutura de anel; R61 representa uma arila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, um heterociclo ou um policiclo; e m é zero ou um número inteiro na faixa de 1 a 8. Em certas modalidades, apenas um de R50 ou R51 pode ser uma carbonila, por exemplo, R50, R51 e o nitrogênio juntos não formam uma imida. Em outras modalidades, R50 e R51 (e opcionalmente R52) cada qual independentemente representa um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, ou -(CH₂)_m-R61. Desse modo, o termo

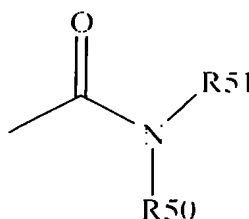
“alquilamina” inclui um grupo amina, como definido acima, tendo uma alquila substituída ou não-substituída ligada a ele, isto é, pelo menos um de R50 e R51 é um grupo alquila.

- 5 O termo “acilamino” é reconhecido na técnica e refere-se a uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R50 é como definido acima, e R54 representa um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila ou $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$, onde m e R61 são como definidos acima.

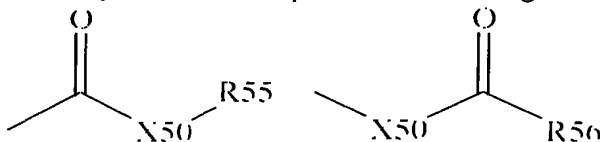
- 10 O termo “amido” é conhecido na técnica como uma carbonila substituída por amina e inclui uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R50 e R51 são como definidos acima. Certas modalidades da amida na presente invenção não incluirão imidas que podem ser instáveis.

- 15 O termo “alquiltio” refere-se a um grupo alquila, como definido acima, tendo um radical de enxofre ligado a ele. Em certas modalidades, a porção “alquiltio” é representada por uma das -S-alquila, -S-alquenila, -S-alquinila, e $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$, em que m e R61 são definidos acima. Grupos alquiltio representativos incluem metiltio, etiltio, e similares.

- 20 O termo “carboxila” é reconhecido na técnica e inclui tais porções como podem ser representadas pelas fórmulas gerais:

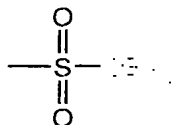


em que X50 é uma ligação ou representa um oxigênio ou um enxofre, e R55 e R56 representam um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila. $-(\text{CH}_2)_m\text{-}$

R61 ou um sal farmaceuticamente aceitável, R56 representa um hidrogênio, uma alquila, uma alquenila ou $-(CH_2)_m-R61$, onde m e R61 são definidos acima. Onde X50 é um oxigênio e R55 ou R56 não é hidrogênio, a fórmula representa um "éster". Onde X50 é um oxigênio, e R55 é como definido acima, a porção é referida aqui como um grupo carboxila, e particularmente quando R55 for um hidrogênio, a fórmula representará um "ácido carboxílico". Onde X50 é um oxigênio, e R56 é hidrogênio, a fórmula representa a "formiato". Em geral, onde o átomo de oxigênio da fórmula acima é substituído por enxofre, a fórmula representa um grupo "tiolcarbonila". Onde X50 é um enxofre e R55 ou R56 não é hidrogênio, a fórmula representa um "tioléster". Onde X50 é um enxofre e R55 é hidrogênio, a fórmula representa um "ácido tiolcarboxílico". Onde X50 é um enxofre e R56 é hidrogênio, a fórmula representa um "tiolformiato". Por outro lado, onde X50 é uma ligação, e R55 não é hidrogênio, a fórmula acima representa um grupo "cetona". Onde X50 é uma ligação, e R55 é hidrogênio, a fórmula acima representa um grupo "aldeído".

O termo "alcoxila" ou "alcóxi" como usado aqui refere-se a um grupo alquila, como definido acima, tendo um radical oxigênio ligado a ele. Grupos alcoxila representativos incluem metóxi, etóxi, propilóxi, terc-butóxi e similares. Um "éter" é dois hidrocarbonetos covalentemente ligados por um oxigênio. Consequentemente, o substituinte de uma alquila que torna aquela alquila um éter é ou parece com uma alcoxila, tal como pode ser representado por uma das -O-alquila, -O-alquenila, -O-alquinila, $-O-(CH_2)_m-R_8$, onde m e R_8 são descritos acima.

O termo "sulfonato" é reconhecido na técnica e inclui uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R_{41} é um par de elétrons, hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou arila.

Os termos triflila, tosila, mesila, e nonaflila são reconhecidos na técnica e referem-se aos grupos trifluorometanossulfonila, p-toluenossulfonila, metanossulfonila, e nonafluorobutanossulfonila, respecti-

vamente. Os termos triflato, tosilato, mesilato, e nonaflato são reconhecidos na técnica e referem-se aos grupos funcionais éster trifluorometanossulfonato, éster p-toluenossulfonato, éster metanossulfonato, e éster nonafluorobutanossulfonato e moléculas que contêm os referidos grupos, respectivamente.

O termo "carbamoila" refere-se a $-O(C=O)NRR_1$, onde R e R₁ são independentemente H, grupos alifáticos, grupos arila ou grupos heteroarila.

O termo "alquilamino" refere-se a $-NHR$, onde R é um grupo alquila.

O termo "dialquilamino" refere-se a $-NRR_1$, onde ambos R e R₁ são grupos alquila.

O termo "hidroxialquila" refere-se a $-R-OH$, onde R é um grupo alifático.

O termo "aminoalquila" refere-se a $-R-NH_2$, onde R é um grupo alifático.

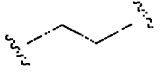
O termo "alquilaminoalquila" refere-se a $-R-NH-R_1$, onde ambos R e R₁ são grupos alifáticos.

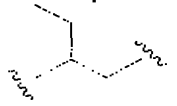
O termo "dialquilaminoalquila" refere-se a $-R-N(R_1)-R''$, onde R, R₁, e R'' são grupos alifáticos.

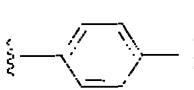
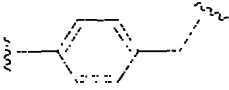
O termo "arilaminoalquila" refere-se a $-R-NH-R_1$, onde R é um alifático e R₁ é um grupo arila.

O termo "oxo" refere-se a um oxigênio de carbonila ($=O$).

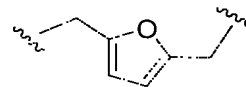
O termo "dirradical" ou "bivalente" como usado aqui é usado alternadamente e refere-se a qualquer um de uma série de grupos divalentes de grupos alquila, alquenila, alquinila, alquilamino, alcoxila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, aralquila, heterociclila, heteroarila, e heteroaralquila. Por

exemplo,  é uma alquila bivalente ou dirradical de alquila;

 é também uma alquila bivalente ou dirradical de alquila;

 é uma arila bivalente ou dirradical de arila;  é

uma araquila bivalente ou dirradical de araquila: e

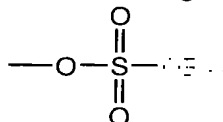


é uma

(alquil)heteroaraqila bivalente ou dirradical de (alquil)heteroaraqila.

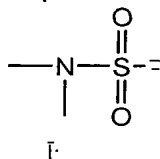
- As abreviações Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representam metila, etila, fenila, trifluorometanossulfonila, nonafluorobutanossulfonila, p-toluenossulfonila e metanossulfonila, respectivamente. Uma lista mais com-
- 5 preensiva das abreviações utilizadas por químicos orgânicos versados na técnica aparece na primeira publicação de cada volume do Journal of Organic Chemistry; esta lista é tipicamente apresentada em uma Tabela intitulada Standard List of Abbreviations. As abreviações contidas na referida lista, e
- 10 todas as abreviações utilizadas por químicos orgânicos versados na técnica são por meio deste incorporadas por referência.

O termo "sulfato" é reconhecido na técnica e inclui uma porção que podem ser representada pela fórmula geral:

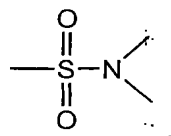


em que R_{41} é como definido acima.

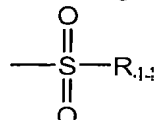
- 15 O termo "sulfonilamino" é reconhecido na técnica e inclui uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



O termo "sulfamoíla" é reconhecido na técnica e inclui uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



- O termo "sulfonila", como usado aqui, refere-se a uma porção
- 20 que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R_{44} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, al-

quenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, arila, ou heteroarila.

O termo "sulfóxido" como usado aqui, refere-se a uma porção que pode ser representada pela fórmula geral:



em que R₄₄ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, al-
5 quenila, alquinila, cicloalquila, heterociclila, aralquila, ou arila.

Uma "selenoalquila" refere-se a um grupo alquila tendo um grupo seleno substituído ligado a ele. "Selenoéteres" exemplares que podem ser substituídos na alquila são selecionados de uma das -Se-alquila, -Se-alquenila, -Se-alquinila, e -Se-(CH₂)_m-R₇, m e R₇ sendo definidos acima.

10 Substituições análogas podem ser feitas em grupos alquenila e alquinila para produzir, por exemplo, aminoalquenilas, aminoalquinilas, amidoalquenilas, amidoalquinilas, iminoalquenilas, iminoalquinilas, tioalquenilas, tioalquinilas, alquinilas ou alquenilas substituídas por carbonila.

Como usado aqui, a definição de cada expressão, por exemplo,
15 alquila, m, n, etc., quando ocorre mais do que uma vez em qualquer estrutura, destina-se a ser independente de sua definição em outro lugar na mesma estrutura.

Será entendido que "substituição" ou "substituído com" inclui o implícito contanto que tal substituição seja de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do substituinte, e que a substituição resulte em
20 um composto estável, por exemplo, que espontaneamente passa por transformação tal como por rearranjo, ciclização, eliminação, etc.

Como usado aqui, o termo "substituído" é contemplado incluir todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Em um amplo
25 aspecto, os substituintes permissíveis incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não-ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos de compostos orgânicos. Substituintes ilustrativos incluem, por exemplo, aqueles descritos aqui acima. Os substituintes permissíveis podem ser um ou mais e os mesmos ou diferentes para compostos
30 orgânicos apropriados. Para o propósito desta invenção, os heteroátomos tal

como nitrogênio podem ter substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permissíveis de compostos orgânicos descritos aqui que satisfazem as valências dos heteroátomos. Esta invenção não destina-se a ser limitada de qualquer maneira pelos substituintes permissíveis de compostos orgânicos.

A expressão "grupo de proteção" como usado aqui significa substituintes temporários que protegem um grupo funcional potencialmente reativo de transformações químicas indesejáveis. Exemplos de tais grupos de proteção incluem ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de silila de álcoois, e acetais e cetais de aldeídos e cetonas, respectivamente. O campo de química de grupo de proteção foi revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective groups in Organic Synthesis*, 2ª ed.; Wiley: New York, 1991). Formas protegidas dos compostos inventivos são incluídas no escopo desta invenção.

Certos compostos da presente invenção podem existir em formas estereoisoméricas ou geométricas particulares. A presente invenção contempla todos tais compostos, incluindo isômeros cis e trans, R- e S-enantiômeros, diastereômeros, (D)-isômeros, (L)-isômeros, as misturas racêmicas destes, e outras misturas destes, como incluindo no escopo da invenção. Átomos de carbono assimétricos adicionais podem estar presentes em um substituinte tal como um grupo alquila. Todos tais isômeros, bem como misturas destes, destinam-se ser incluídos nesta invenção.

Se, por exemplo, um enantiômero particular de um composto da presente invenção for desejado, ele pode ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, onde a mistura diastereomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado para fornecer os enantiômeros desejados puros. Alternativamente, onde a molécula contém um grupo funcional básico, tal como amino, ou um grupo funcional ácido, tal como carboxila, sais diastereoméricos são formados com um ácido ou base opticamente ativo apropriado, seguido por resolução dos diastereômeros desse modo formados por cristalização fracional ou métodos cromatográficos bem conhecidos na técnica, e subsequente recuperação dos enantiômeros

puros.

Equivalentes contemplados dos compostos descritos acima incluem compostos que de outra maneira correspondem a eles, e que têm as mesmas propriedades gerais destes (por exemplo, funcionando como analgésicos), em que uma ou mais variações simples de substituintes são feitas as quais não adversamente afetam a eficácia do composto em ligar-se aos receptores sigma. Em geral, os compostos da presente invenção podem ser preparados pelos métodos ilustrados nos esquemas de reação gerais como, por exemplo, descritos abaixo, ou por modificações destes, usando materiais de partida facilmente disponíveis, reagentes e procedimentos de síntese convencionais. Nestas reações, é também possível fazer uso de variantes que são por si próprios conhecidos, porém não são mencionados aqui.

Para o propósito desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª Ed., 1986-87, cobertura interna.

O termo "indivíduo" como usado aqui, refere-se a um animal, tipicamente um mamífero ou um humano, que foi o objeto de tratamento, observação, e/ou experimento. Quando o termo for usado em conjunção com a administração de um composto ou fármaco, então o indivíduo foi o objeto de tratamento, observação, e/ou administração do composto ou fármaco.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" como usado aqui, significa que a quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que evoca a resposta biológica ou medicinal em uma cultura celular, sistema tecidual, animal, ou humano que está sendo procurado por um pesquisador, veterinário, clínico, ou médico, que inclui alívio dos sintomas da doença, condição, ou distúrbio a ser tratado. Na presente invenção, uma tal quantidade será suficiente para ligar-se a Bcl-2 em uma célula e inibir pelo menos parte da atividade antiapoptótica da proteína. Uma tal quantidade pode ser suficiente para fornecer a eficácia terapêutica em um paciente ou pode servir para sensibilizar a célula ao tratamento com outro agente anticâncer.

O termo "composição" destina-se a abranger um produto com-

preendendo os ingredientes específicos nas quantidades específicas, bem como qualquer produto que resulta, diretamente ou indiretamente, de combinações dos ingredientes específicos nas quantidades específicas.

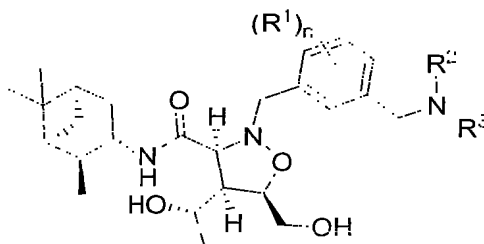
O termo "veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se a um meio que é usado para preparar uma forma de dosagem desejada de um composto. Um veículo farmacêuticamente aceitável pode incluir um ou mais solventes, diluentes, ou outros veículos líquidos; auxiliares de suspensão ou dispersão; agentes ativos de superfície; agentes isotônicos; agentes espessantes ou emulsificantes; conservantes; aglutinantes sólidos; lubrificantes; e similares. Remington's Pharmaceutical Sciences, Décima Quinta Edição, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) e Handbook of Pharmaceutical Excipients, Terceira Edição, A. H. Kibbe ed. (American Pharmaceutical Assoc. 2000), descrevem vários veículos usados em composições farmacêuticas de formulação e técnicas conhecidas para a preparação destes.

As expressões "distúrbio mediado por Bcl" e "distúrbio mediado por células que expressam proteínas Bcl" referem-se às condições de doença e patológicas em que uma proteína Bcl desempenha um papel. Tais papéis podem ser diretamente relacionados à condição patológica ou podem ser indiretamente relacionados à condição. A característica comum a esta classe de condições é que elas podem ser melhoradas por inibição da atividade de, função de, ou associação com proteínas Bcl.

Como usados aqui, os termos "Bcl" e "proteína Bcl" destinam-se a abranger uma ou mais da subfamília Bcl-2 de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, Bcl-w, Mcl-1, Bcl-XL, A1, Bfl1, Bcl-B, BOO/DIVA, e seus homólogos.

25 Compostos da Invenção

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se a um composto de Fórmula 1:



1

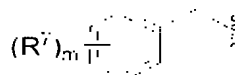
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

em que independentemente para cada ocorrência;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

- 5 R^1 independentemente para cada ocorrência é H, alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, haleto, hidroxila, alcoxila, arilóxi, acilóxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxila, nitrila, $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$, ou $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$;

R^2 e R^3 independentemente para cada ocorrência são H, alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroaralquila, ou $-\text{[C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)]_p-\text{R}^4$; ou têm a fórmula 1a



1a

- 15 em que

m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

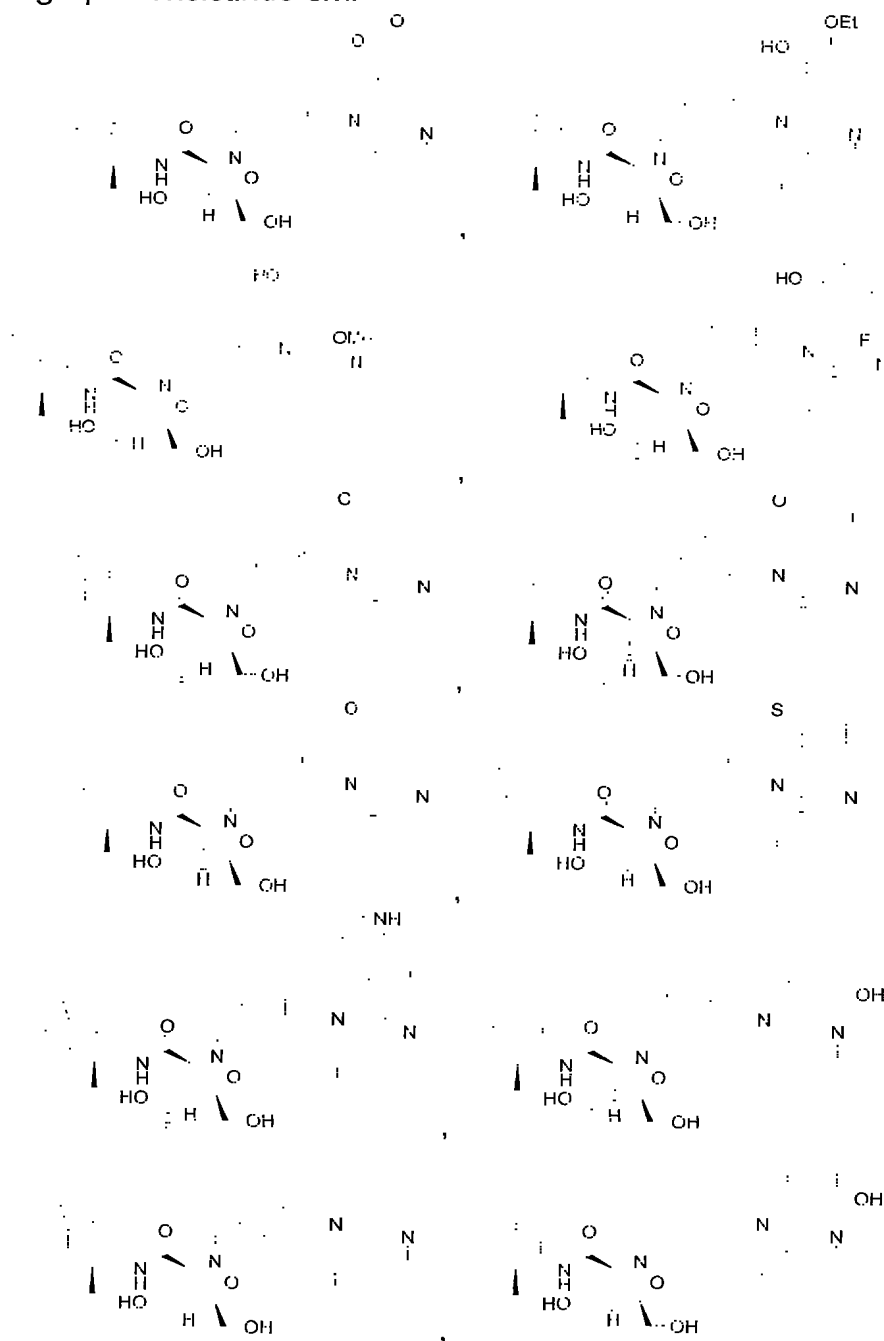
- R^7 para cada ocorrência independentemente é H, alquila, arila, alquenila, haleto, hidroxila, alcoxila, alquenilóxi, arilóxi, acilóxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxila, nitrila, $-\text{OSO}_3\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{PO}_2\text{OR}^5$, $-\text{OPO}_2\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$, ou $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$; ou duas ocorrências de R^7 empregados juntos podem formar um anel monocíclico entre 5 - 8 átomos de anel, dos quais, um, dois, ou três átomos são independentemente S, O, ou N;

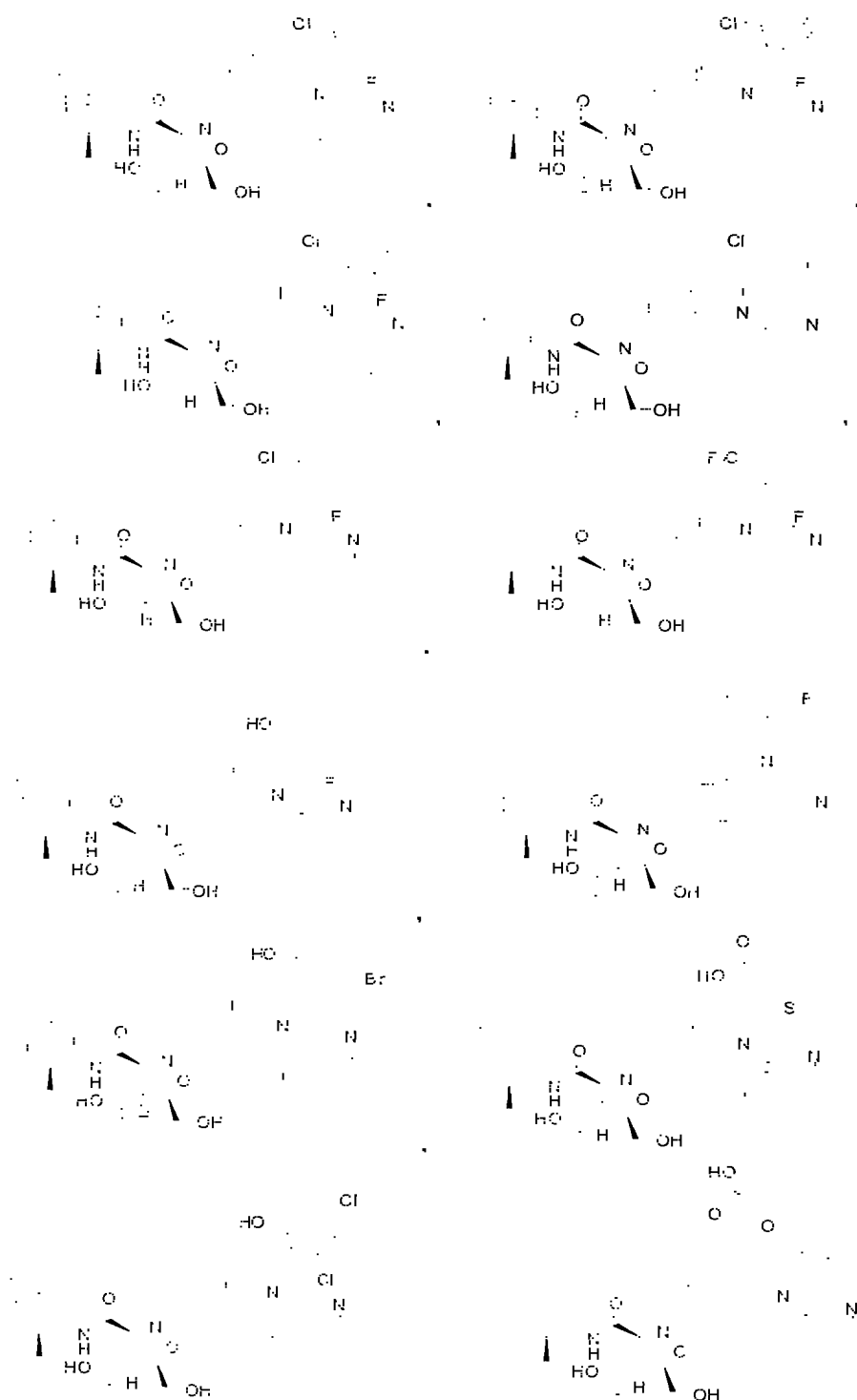
- 25 R^4 é haleto, hidroxila, alcoxila, arilóxi, acilóxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxila, nitrila, $-\text{OSO}_3\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{PO}_2\text{OR}^5$, $-\text{OPO}_2\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$, ou $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$; e

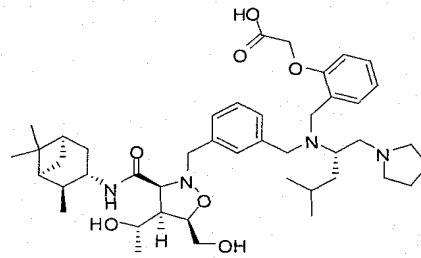
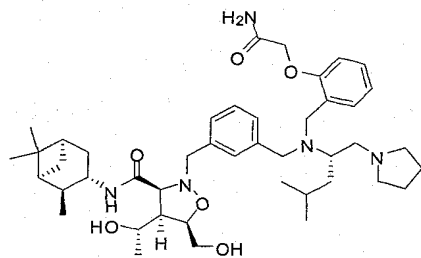
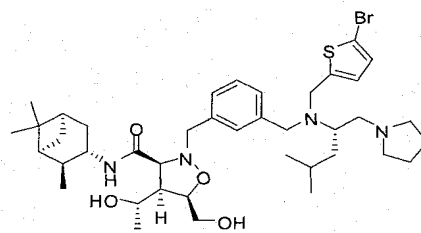
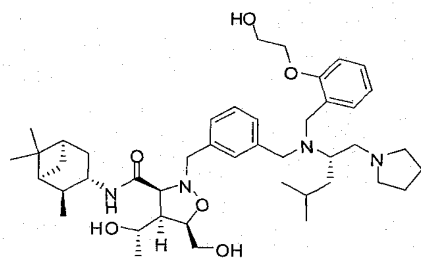
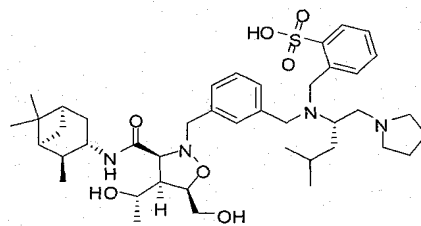
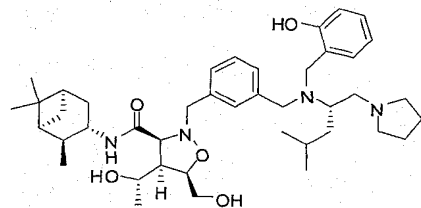
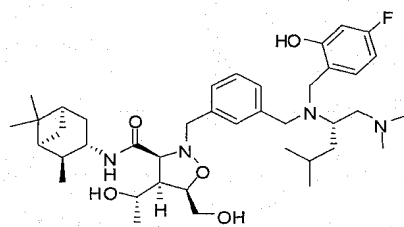
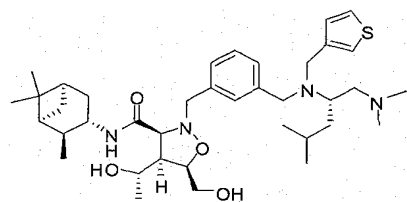
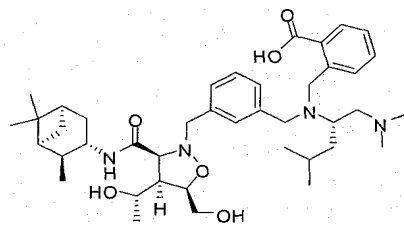
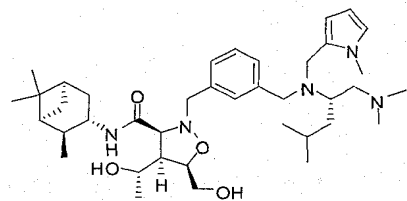
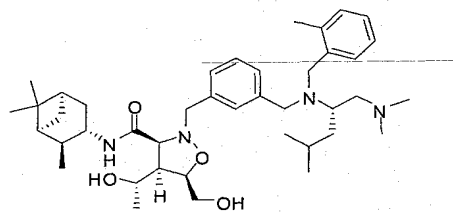
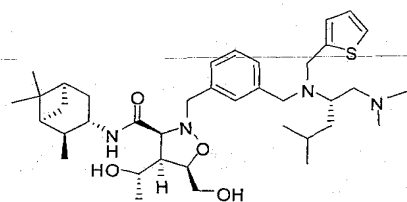
- 30 cada um de R^5 e R^6 independentemente para cada ocorrência é H, alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, cicloalquila, heterociclila, hete-

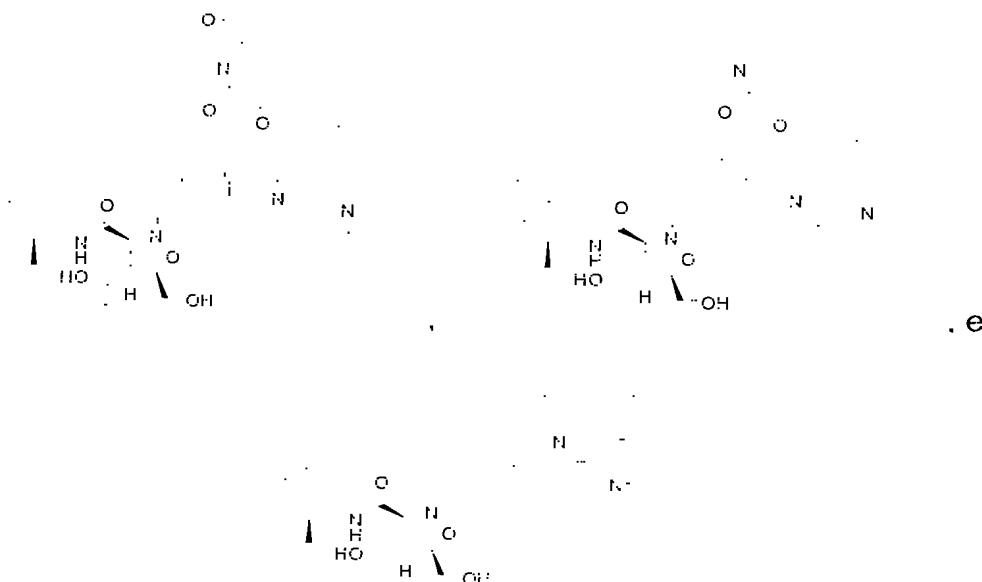
rociclilalquila, heteroarila, ou heteroaralquila: ou R^5 e R^6 empregados juntos formam um anel monocíclico com 4 - 8 átomos de anel, dos quais um, dois, ou três átomos de anel são independentemente S, O, ou N.

A presente invenção também refere-se a um composto selecionado do grupo consistindo em:









Outro aspecto da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto como descrito acima; e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Métodos da invenção

5 Um aspecto da presente invenção refere-se a um método de tratamento de um distúrbio mediado por Bcl, compreendendo a etapa de:

administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto descrito acima.

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido distúrbio mediado por Bcl é câncer ou doença neoplásica.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido câncer ou doença neoplásica é selecionado do grupo consistindo em leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crônica, leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia linfocítica crônica, policitemia Vera, doença de Hodgkin, doença de não-Hodgkin; mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, doença de cadeia pesada, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, an-

15

20

glosssarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma do cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal. adenocarcinoma, carcinoma das glândulas sudoríparas, carcinoma das glândulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogênico, carcinoma celular renal, hepatoma, carcinoma do duto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, câncer cervical, câncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, e câncer endometrial.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido câncer é linfoma folicular, linfoma de célula B grande difuso, linfoma de célula de revestimento, câncer de próstata de leucemia linfocítica crônica, câncer de mama, neuroblastoma, câncer colorretal, endometrial, ovariano, de pulmão, carcinoma hepatocelular, mieloma múltiplo, câncer de cabeça e pescoço ou testicular.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido câncer superexpressa uma proteína Bcl.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido câncer é dependente de uma proteína Bcl para crescimento e sobrevivência.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que a referida proteína Bcl é Bcl-2.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que a referida proteína Bcl é Bcl-xL.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o câncer exibe uma translocação cro-

mossômica t(14;18).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido composto é administrado parenteralmente.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido composto é administrado intramuscularmente, intravenosamente, subcutaneamente, oralmente, pulmonarmente, intratecalmente, topicamente ou intranasalmente.

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido composto é administrado sistemicamente.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido paciente é um mamífero.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido paciente é um primata.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido paciente é um humano.

20 Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de um distúrbio mediado por Bcl, compreendendo a etapa de: administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente quimioterápico em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto do composto descrito acima.

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido distúrbio mediado por Bcl é câncer ou doença neoplásica.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido câncer ou doença neoplásica é selecionado do grupo consistindo em leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crônica, leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia linfocítica crônica, policitemia Vera, do-

ença de Hodgkin, doença de não-Hodgkin; mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma do cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma das glândulas sudoríparas, carcinoma das glândulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogênico, carcinoma celular renal, hepatoma, carcinoma do duto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, câncer cervical, câncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, e câncer endometrial.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o câncer superexpressa uma proteína Bcl.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido câncer é dependente de uma proteína Bcl para crescimento e sobrevivência.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que a referida proteína Bcl é Bcl-2.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que a referida proteína Bcl é Bcl-xL.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido câncer exibe uma translocação cromossômica t(14;18).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que a quantidade do composto descrito

aqui é tal que os níveis celulares de proteínas cliente Bcl são reduzidos, e a quantidade do referido agente quimioterápico é tal que as referidas proteínas cliente Bcl são eficazmente inibidas pelo referido agente quimioterápico.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido composto é administrado parenteralmente.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido composto é administrado intramuscularmente, intravenosamente, subcutaneamente, oralmente, pulmonarmente, intratecalmente, topicamente ou intranasalmente.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido composto é administrado sistemicamente.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido paciente é um mamífero.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido paciente é um primata.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método anteriormente mencionado, em que o referido paciente é um ser-humano.

20 Composições farmacêuticas

Em outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmacêuticamente aceitáveis que compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais dos compostos descritos acima, formulados juntamente com um ou mais veículos (aditivos) e/ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. Como descrito em detalhes abaixo, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser especialmente formuladas para administração em forma sólida ou líquida, incluindo aquelas adaptadas para os seguintes: (1) administração oral, por exemplo, purgantes (suspensões ou soluções aquosas ou não-aquosas), comprimidos, por exemplo, aqueles alveados para absorção bucal, sublingual, e sistêmica, em bolos, pós, grânulos, pastas para aplicação à língua; (2) administração parenteral, por exemplo, por injeção subcutânea, intramuscular, intravenosa ou epidural como,

por exemplo, uma suspensão ou solução estéril, ou formulação de liberação sustentada; (3) aplicação tópica, por exemplo, como um creme, unguento, ou um emplastro de liberação controlada ou spray aplicado à pele; (4) intravaginalmente ou intrarretalmente, por exemplo, como um pessário, creme ou espuma; (5) sublingualmente; (6) ocularmente; (7) transdermicamente; (8) nasalmente; (9) pulmonarmente; ou (10) intratecalmente.

A frase "quantidade terapeuticamente eficaz" como usada aqui significa que a quantidade de um composto, material, ou composição compreendendo um composto da presente invenção é eficaz para produção de algum efeito terapêutico desejado em pelo menos uma subpopulação de células em um animal em uma relação risco/benefício razoável aplicável a qualquer tratamento médico.

A expressão "farmaceuticamente aceitável" é empregada aqui para referir-se àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo de diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, comensurável com uma relação risco/benefício razoável.

A expressão "veículo farmaceuticamente aceitável" como usado aqui significa um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, tal como uma carga líquida ou sólida, diluente, excipiente, auxiliar de fabricação (por exemplo, lubrificante, magnésio de talco, estearato de zinco ou cálcio, ou ácido estérico), ou material de encapsulação de solvente, envolvido em carregar ou transportar o composto objeto de um órgão, ou porção do corpo, para outro órgão, ou porção do corpo. Cada veículo deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao paciente. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; (2) amidos, tais como amido de milho e amido de batata; (3) celulose, e seus derivados, tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tais como manteiga de

cacau e ceras de supositório; (9) óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de caroço de algodão, óleo de girassol, óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, tais como propileno glicol; (11) polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; (12) ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; (13) ágar; (14) agentes de tamponamento, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água livre de pirogênio; (17) salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções tamponadas por pH; (21) poliésteres, policarbonatos e/ou polianidridos; e (22) outras substâncias compatíveis não-tóxicas empregadas em formulações farmacêuticas.

Como mencionado acima, certas modalidades dos presentes compostos podem conter um grupo funcional básico, tal como amino ou alquilamino, e são, desse modo, capazes de formar sais farmaceuticamente aceitáveis com ácidos farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" neste respeito, refere-se aos sais de adição de ácido orgânicos e inorgânicos, relativamente não-tóxicos de compostos da presente invenção. Estes sais podem ser preparados in situ na administração de veículo ou no processo de fabricação de forma de dosagem, ou separadamente reagindo-se um composto purificado da invenção em sua forma de base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado, e isolando-se o sal desse modo formado durante purificação subsequente. Sais representativos incluem os sais de hidrobrometo, cloridrato, sulfato, bissulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, naftilato, mesilato, glucoptonato, lactobionato, e laurilsulfonato e similares. (vide, por exemplo, Berge e outros (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos objetos incluem os sais de amônio quaternário ou sais não-tóxicos convencionais dos compostos, por exemplo, de ácidos orgânicos ou inorgânicos não-tóxicos. Por exemplo, tais sais não-tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como cloridrato, hidrobromico, sulfúrico,

sulfâmico, fosfórico, nítrico, e similares; e os sais preparados de ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmitico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isotiônico, e similares.

Em outros casos, os compostos da presente invenção podem conter um ou mais grupos funcionais acídicos e, desse modo, são capazes de formar sais farmaceuticamente aceitáveis com bases farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" nestes casos referem-se aos sais de adição de base inorgânicos e orgânicos, relativamente não-tóxicos de compostos da presente invenção. Estes sais podem da mesma maneira ser preparados in situ na administração de veículo ou no processo de fabricação de forma de dosagem, ou separadamente reagindo-se o composto purificado em sua forma de ácido livre com uma base adequada, tal como o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion de metal farmaceuticamente aceitável, com amônia, ou com uma amina primária, secundária ou terciária orgânica farmaceuticamente aceitável. Sais alcalinos terrosos ou de álcali representativos incluem os sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, e alumínio e similares. Aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina e similares. (vide, por exemplo, Berge e outros, supra)

Agentes umectantes, emulsificantes e lubrificantes, tais como sulfato de laurila de sódio e estearato de magnésio, bem como agentes colorantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, aromatizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes nas composições.

Exemplos de antioxidantes farmaceuticamente aceitáveis incluem: (1) antioxidantes solúveis em água, tais como ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e similares; (2) antioxidantes solúveis em óleo, tais como palmitato de ascorbi-

la, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propila, alfa-tocoferol, e similares; e (3) agentes de quelação de metal, tais como ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, e similares.

5 Formulações da presente invenção incluem aquelas adequadas para administração oral, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), retal, vaginal e/ou parenteral. As formulações podem convenientemente ser apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. A quantidade de in-

10 grediente ativo que pode ser combinada com um material veículo para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro a ser tratado, do modo particular de administração. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material veículo para produzir uma forma de dosagem única geralmente será aquela quantidade do composto

15 que produz um efeito terapêutico. Geralmente, além de cem por cento, esta quantidade variará de cerca de 0,1 por cento a cerca de noventa e nove por cento de ingrediente ativo, preferivelmente de cerca de 5 por cento a cerca de 70 por cento, mais preferivelmente de cerca de 10 por cento a cerca de 30 por cento.

20 Em certas modalidades, uma formulação da presente invenção compreende um excipiente selecionado do grupo consistindo em ciclodextrinas, celulosas, lipossomas, agentes de formação de micela, por exemplo, ácidos biliares, e veículos poliméricos, por exemplo, poliésteres e polianidridos; e um composto da presente invenção. Em certas modalidades, uma

25 formulação anteriormente mencionada torna oralmente biodisponível um composto da presente invenção.

 Métodos de preparar estas formulações ou composições incluem a etapa de trazer em associação um composto da presente invenção com o veículo e, opcionalmente, um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as

30 formulações são preparadas uniformemente e intimamente trazendo-se em associação um composto da presente invenção com veículos líquidos, ou veículos sólidos bem divididos, ou ambos, e em seguida, se necessário,

moldando-se o produto.

Formulações da invenção adequadas para administração oral podem ser na forma de cápsulas, selos, pílulas, comprimidos, lozangos (utilizando uma base aromatizada, habitualmente sacarose e acácia ou tragacanto), pós, grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não-aquoso, ou como uma emulsão líquida óleo-em-água ou água-em-óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (utilizando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia) e/ou como antissépticos bucais e similares, cada contendo uma quantidade pré-determinada de um composto da presente invenção como um ingrediente ativo. Um composto da presente invenção pode também ser administrado como um bolo, eletuário ou pasta.

Em formas de dosagem sólidas da invenção para administração oral (cápsulas, comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos, trociscos e similares), o ingrediente ativo é misturado com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio, e/ou qualquer um dos seguintes: (1) cargas ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e/ou ácido silícico; (2) aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose e/ou acácia; (3) umectantes, tais como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio; (5) agentes de retardo de solução, tais como parafina; (6) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário e tensoativos, tais como poloxâmero e sulfato de laurila de sódio; (7) agentes umectantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico, monoestearato de glicerol, e tensoativos não-iônicos; (8) absorventes, tais como caulim e argila de bentonita; (9) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, sulfato de laurila de sódio, estearato de zinco, estearato de sódio, ácido esteárico, e misturas destes; (10) agentes colorantes; e (11) agentes de liberação controlada tais como crospovidona ou etil celulose. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as composições farmacêuticas podem tam-

bém compreender agentes de tamponamento. Composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina de casca macia e dura usando tais excipientes como lactose ou açúcares de leite, bem como polietileno glicóis de peso molecular elevado e similares.

Um comprimido pode ser feito por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos prensados podem ser preparados usando aglutinante (por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrante (por exemplo, glicolato de amido de sódio ou carboximetil celulose de sódio reticulada), agente dispersante ou ativo de superfície. Comprimidos moldados podem ser feitos moldando-se em uma máquina adequada uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte.

Os comprimidos, e outras formas de dosagem sólidas das composições farmacêuticas da presente invenção, tais como drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos, podem opcionalmente ser marcados ou preparados com revestimentos e cascas, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem também ser formulados a fim de fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo nesse particular usando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em proporções variantes para fornecer o perfil de liberação desejado, outras matrizes de polímero, lipossomas e/ou microesferas. Eles podem ser formulados para liberação rápida, por exemplo, secados por congelamento. Eles podem ser esterilizados por, por exemplo, filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril, ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso. Estas composições podem também opcionalmente conter agentes opacificantes e podem ser de uma composição que libera o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferencialmente, em uma certa porção do trato gastrointestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de embutimento que podem ser usadas incluem substâncias poliméri-

cas e ceras. O ingrediente ativo pode também ser em forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes descritos acima.

Formas de dosagem líquidas para administração oral dos compostos da invenção incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Além do ingrediente ativo, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em particular, óleos de caroço de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitan, e misturas destes.

Além de diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes e conservantes.

Suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, sorbitol de polioxietileno e ésteres de sorbitan, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e misturas destes.

Formulações das composições farmacêuticas da invenção para administração retal ou vaginal podem ser apresentadas como um supositório, que pode ser preparado misturando-se um ou mais compostos da invenção com um ou mais veículos ou excipientes não-irritantes adequados compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, uma cera de supositório ou um salicilato, e que é sólido em temperatura ambiente, porém líquido em temperatura corporal e, portanto, derreterá no reto ou cavidade vaginal e liberará o composto ativo.

Formulações da presente invenção que são adequadas para administração vaginal também incluem pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em spray contendo tais veículos como são

conhecidas na técnica ser apropriadas.

Formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem pós, sprays, unguentos, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastos e inalantes. O composto ativo
5 pode ser misturado sob condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável, e com quaisquer conservantes, tampões, ou propelentes que podem ser requeridos.

Os unguentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo desta invenção, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose,
10 polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas destes.

Pós e sprays podem conter, além de um composto desta invenção, excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias.
15 Sprays podem adicionalmente conter propelentes costumeiros, tais como clorofluoro-hidrocarbonetos e hidrocarbonetos não-substituídos voláteis, tais como butano e propano.

Emplastos transdérmicos têm a vantagem adicionada de fornecer distribuição controlada de um composto da presente invenção ao corpo.
20 Tais formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo-se ou dispersando-se o composto no meio apropriado. Realçadores de absorção podem também ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa de tal fluxo pode ser controlada fornecendo-se uma membrana de controle de taxa
25 ou dispersando-se o composto em uma matriz de polímero ou gel.

Formulações oftálmicas, unguentos oculares, pós, soluções e similares, são também contempladas como estando dentro do escopo desta invenção.

Composições farmacêuticas desta invenção adequadas para administração parenteral compreendem um ou mais compostos da invenção
30 em combinação com uma ou mais soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não-aquosas isotônicas estéreis farmacêuticamente

aceitáveis, ou pós estéreis que podem ser reconstituídos em soluções ou dispersões injetáveis estéreis exatamente antes do uso, que podem conter açúcares, álcoois, antioxidantes, tampões, bacteriostatos, solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido ou agentes de suspensão ou espessantes.

Exemplos de veículos aquosos e não-aquosos adequados que podem ser empregados nas composições farmacêuticas da invenção incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, e similares), e misturas adequadas destes, óleos vegetais, tais como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tal como oleato de etila. Fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

Estas composições podem também conter adjuvantes tais como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes e agentes dispersantes. Prevenção da ação de micro-organismos sobre os compostos objetos pode ser assegurada pela inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, e similares. Pode também ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio, e similares nas composições. Além disso, absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser realizada pela inclusão de agentes que retardam a absorção tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

Em alguns casos, a fim de prolongar o efeito de um fármaco, é desejável diminuir a absorção do fármaco de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo tendo solubilidade em água pobre. A taxa de absorção do fármaco em seguida depende de sua taxa de dissolução que, sucessivamente, pode depender do tamanho de cristal e forma cristalina. Alternativamente, absorção retardada de uma forma de fármaco parenteralmente administrada é realizada dissolvendo-se ou suspendendo-se o fármaco em um veículo óleo.

Formas de depósito injetáveis são feitas formando-se matrizes microencapsuladas dos compostos objetos em polímeros biodegradáveis tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de fármaco para polímero, e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito são também preparadas capturando-se o fármaco em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com o tecido corporal.

Quando os compostos da presente invenção forem administrados como produtos farmacêuticos, aos seres-humanos e animais, eles poderão ser fornecidos por si próprios ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, 0,1 a 99% (mais preferivelmente, 10 a 30%) de ingrediente ativo em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

As preparações da presente invenção podem ser fornecidas oralmente, parenteralmente, topicamente, ou retalmente. Elas são de fato fornecidas em formas adequadas para cada rotina de administração. Por exemplo, elas são administradas na forma de comprimidos ou cápsula, por injeção, inalação, loção ocular, unguento, supositório, etc. Administração por injeção, infusão ou inalação; tópica por loção ou unguento; e retal por supositórios. Administrações orais são preferidas.

As expressões "administração parenteral" e "administrado parenteralmente" como usadas aqui significam modos de administração exceto administração enteral e tópica, habitualmente por injeção, e incluem, sem limitação, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraespinhal e intraesternal.

As expressões "administração sistêmica," "administrado sistemicamente," "administração periférica" e "administrado perifericamente" como usadas aqui significam a administração de um composto, fármaco ou outro material exceto diretamente no sistema nervoso central, de modo que ele

penetre no sistema do paciente e, desse modo, é submetido ao metabolismo e outros processos similares, por exemplo, administração subcutânea.

Estes compostos podem ser administrados a seres humanos e outros animais para terapia por qualquer rotina de administração adequada, incluindo oralmente, nasalmente, como por, por exemplo, um spray, retalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente e topicamente, como por pós, unguentos ou gotas, incluindo bucalmente e sublingualmente.

Independente da rotina de administração selecionada, os compostos da presente invenção, que podem ser usados em uma forma hidratada adequada, e/ou as composições farmacêuticas da presente invenção, são formulados em formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos por aqueles versados na técnica.

Níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados a fim de obter uma quantidade do ingrediente ativo que é eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um paciente particular, composição, e modo de administração, sem ser tóxica ao paciente.

O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto particular da presente invenção empregada, ou o éster, sal ou amida deste, a rotina de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção ou metabolismo do composto particular a ser empregado, a taxa e extensão de absorção, a duração do tratamento, outros fármacos, compostos e/ou materiais usados em combinação com o composto particular empregado, a idade, sexo, peso, condição, saúde geral e história médica anterior do paciente a ser tratado, e fatores similares bem conhecidos nas técnicas médicas.

Um médico ou veterinário sendo versado na técnica pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz da composição farmacêutica requerida. Por exemplo, o médico ou veterinário pode iniciar doses dos compostos da invenção empregadas na composição farmacêutica em níveis menores do que aquele requerido a fim de alcançar o efeito terapêuti-

co desejado e gradualmente aumentar a dosagem até o efeito desejado ser alcançado.

Em geral, uma dose diária adequada de um composto da invenção será aquela quantidade do composto que é a dose mais baixa eficaz para produzir um efeito terapêutico. Uma tal dose eficaz geralmente dependerá dos fatores descritos acima. Geralmente, doses orais, intravenosas, intracerebroventriculares e subcutâneas dos compostos desta invenção para um paciente, quando usadas para os efeitos analgésicos indicados, variarão de cerca de 0,0001 a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal por dia.

Se desejado, a dose diária eficaz do composto ativo pode ser administrada como duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses administradas separadamente em intervalos apropriados durante todo o dia, opcionalmente, em formas de dosagem unitárias. Dosagem preferida é uma administração por dia.

Ao mesmo tempo que é possível para um composto da presente invenção ser administrado sozinho, é preferível administrar o composto como uma formulação farmacêutica (Composição).

Os compostos de acordo com a invenção podem ser formulados para administração de qualquer maneira conveniente para uso em medicina humana ou veterinária, por analogia com outros produtos farmacêuticos.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmaceuticamente aceitáveis que compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais dos compostos objetos, como descrito acima, formuladas juntamente com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis (aditivos) e/ou diluentes. Como descrito em detalhes abaixo, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser especialmente formuladas para administração em forma sólida ou líquida, incluindo aquelas adaptadas para os seguintes: (1) administração oral, por exemplo, purgantes (suspensões ou soluções aquosas ou não-aquosas), comprimidos, bolos, pós, grânulos, pastas para aplicação à língua; (2) administração parenteral, por exemplo, por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa como,

por exemplo, uma suspensão ou solução estéril: (3) aplicação tópica, por exemplo, como um creme, unguento ou spray aplicado à pele, pulmões, ou membranas mucosas; ou (4) intravaginalmente ou intrarretalmente, por exemplo, como um pessário, creme ou espuma; (5) sublingualmente ou bucalmente; (6) ocularmente; (7) transdermicamente; ou (8) nasalmente.

O termo "tratamento" destina-se a abranger também profilaxia, terapia e cura.

O paciente que recebe este tratamento é qualquer animal em necessidade, incluindo primatas, em particular seres humanos, e outros mamíferos tais como equinos, gado vacum, porco e ovelha; e aves domésticas e animais de estimação em geral.

O composto da invenção pode ser administrado como tal ou em misturas com veículos farmaceuticamente aceitáveis e pode também ser administrado em conjunção com agentes antimicrobianos tais como penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e glicopeptídeos. Terapia conjuntiva, desse modo inclui administração sequencial, simultânea e separada do composto ativo de uma maneira que os efeitos terapêuticos do primeiro administrado não desapareçam inteiramente quando o subsequente for administrado.

A adição do composto ativo da invenção à alimentação do animal é preferivelmente realizada preparando-se uma pré-mistura alimentar apropriada contendo o composto ativo em uma quantidade eficaz e incorporando-se a pré-mistura na ração completa.

Alternativamente, um concentrado intermediário ou suplemento alimentar contendo o ingrediente ativo pode ser misturado na alimentação. A maneira na qual tais pré-misturas alimentares e rações completas podem ser preparadas e administradas são descritas em livros de referência (tais como "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman e CO., San Francisco, U.S.A., 1969 ou "Livestock Feeds e Feeding" O e B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).

Micelas

Recentemente, a indústria farmacêutica introduziu tecnologia de

microemulsificação para melhorar a biodisponibilidade de alguns agentes farmacêuticos lipofílicos (insolúveis em água). Exemplos incluem Trimetrina (Dordunoo, S. K., e outros, Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 e REV 5901 (Sheen, P. C., e outros, J Pharm Sci 5 80(7), 712-714, 1991). Entre outras coisas, microemulsificação fornece biodisponibilidade realçada preferencialmente dirigindo-se a absorção para o sistema linfático em vez do sistema circulatório, que desse modo desvia-se do fígado, e previne destruição dos compostos na circulação hepatobiliar.

Ao mesmo tempo que todos os veículos anfifílicos adequados são contemplados, os veículos atualmente preferidos são geralmente aqueles que têm estado Geralmente-Reconhecido-como-Seguro (GRAS), e que podem tanto solubilizar o composto da presente invenção quanto microemulsificá-lo em um estágio mais tardio quando a solução entra em um contato com uma fase de água complexa (tal como uma encontrada em trato gastrointestinal humano). Habitualmente, ingredientes anfifílicos que satisfazem estes requisitos têm valores de HLB (equilíbrio hidrofílico a lipofílico) de 2-20, e suas estruturas contêm radicais alifáticos de cadeia linear na faixa de C-6 a C-20. Exemplos são glicerídeos graxos glicolizados de polietileno e polietileno glicóis.

20 Veículos anfifílicos comercialmente disponíveis são particularmente contemplados, incluindo série de Gelucire, Labrafil, Labrasol, ou Lauroglicol (todos fabricados e distribuídos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, França), PEG-mono-oleato, PEG-di-oleato, PEG-monolaurato e dilaurato, Lecitina, Polissorbato 80, etc (produzidos e distribuídos por várias companhias nos USA e mundialmente).

Polímeros

Polímeros hidrofílicos adequados para uso na presente invenção são aqueles que são facilmente solúveis em água, podem ser covalentemente ligados a um lipídeo de formação de vesícula, e que são tolerados in vivo sem efeitos tóxicos (isto é, são biocompatíveis). Polímeros adequados incluem polietileno glicol (PEG), polilático (também denominado polilactídeo), ácido poliglicólico (também denominado poliglicolídeo), um copolímero de á-

cido polilático-poliglicólico, e álcool polivinílico. Polímeros preferidos são aqueles tendo um peso molecular de cerca de 100 ou 120 dáltons até cerca de 5.000 ou 10.000 dáltons, e mais preferivelmente de cerca de 300 dáltons a cerca de 5.000 dáltons. Em uma modalidade particularmente preferida, o polímero é polietilenoglicol tendo um peso molecular de cerca de 100 a cerca de 5.000 dáltons, e mais preferivelmente tendo um peso molecular de cerca de 300 a cerca de 5.000 dáltons. Em uma modalidade particularmente preferida, o polímero é polietilenoglicol de 750 dáltons (PEG(750)). Polímeros podem também ser definidos pelo número de monômeros inclusos; uma modalidade preferida da presente invenção utiliza polímeros de pelo menos cerca de três monômeros, tais polímeros PEG consistindo em três monômeros (aproximadamente 150 dáltons).

Outros polímeros hidrofílicos que podem ser adequados para uso na presente invenção incluem polivinilpirrolidona, polimetoxazolina, polietiloxazolina, poliidroxiopropil metacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida, e celuloses derivadas tais como hidroximetilcelulose ou hidroxietilcelulose.

Em certas modalidades, uma formulação da presente invenção compreende um polímero biocompatível selecionado do grupo consistindo em poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos, polímeros de polivinila, poliglicolídeos, polissiloxanos, poliuretanos e copolímeros destes, celuloses, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico e ácido glicólico, polianidridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido bórico), poli(ácido valérico), poli(lactídeo-cocaprolactona), polissacarídeos, proteínas, ácidos polihialurônicos, policianoacrilatos, e combinações, misturas, ou copolímeros destes.

Ciclodextrinas

Ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos, consistindo em 6, 7 ou 8 unidades de glicose, designadas pela letra de Greek .alfa., .beta. ou .gama., respectivamente. Ciclodextrinas com menos do que seis unidades de glicose não são conhecidas existir. As unidades de glicose são ligadas por ligações alfa-1,4-glicosídicas. Como uma consequência da conformação

de cadeia das unidades de açúcar, todos os grupos hidroxila secundários (em C-2, C-3) são localizados em um lado do anel, ao mesmo tempo que todos os grupos hidroxila primários em C-6 são situados do outro lado. Como um resultado, as faces externas são hidrofílicas, tornando as ciclodextrinas solúveis em água. Em contraste, as cavidades das ciclodextrinas são hidrofóbicas, uma vez que elas são revestidas pelo hidrogênio de átomos C-3 e C-5, e por oxigênios similares a éter. Estas matrizes permitem complexação com uma variedade de compostos relativamente hidrofóbicos, incluindo, por exemplo, compostos esteroides tais como 17.beta.-estradiol (vide, por exemplo, van Uden e outro. *Plant Cell Tiss. Org. Cult.* 38:1-3-113 (1994)). A complexação ocorre por interações de Van der Waals e por formação de ligação de hidrogênio. Para uma revisão geral da química de ciclodextrinas, veja, Wenz, *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33:803-822 (1994).

As propriedades fisicoquímicas dos derivados de ciclodextrina dependem fortemente do tipo e do grau de substituição. Por exemplo, sua solubilidade em água varia de insolúvel (por exemplo, triacetil-beta-ciclodextrina) a 147% solúvel (peso/volume) (G-2-beta-ciclodextrina). Além disso, eles são solúveis em muitos solventes orgânicos. As propriedades das ciclodextrinas permitem o controle sobre a solubilidade de vários componentes de formulação por aumento ou diminuição de sua solubilidade.

Numerosas ciclodextrinas e métodos para sua preparação foram descritos. Por exemplo, Parmeter (I). e outros (Patente dos Estados Unidos nº 3.453.259) e Gramera, e outros (Patente dos Estados Unidos nº 3.459.731) descrevem ciclodextrinas eletroneutras. Outros derivados incluem ciclodextrinas com propriedades catiônicas [Parmeter (II), Patente dos Estados Unidos nº 3.453.257], ciclodextrinas reticuladas insolúveis (Solms, Patente dos Estados Unidos nº 3.420.788), e ciclodextrinas com propriedades aniônicas [Parmeter (III). Patente dos Estados Unidos nº 3.426.011]. Entre os derivados de ciclodextrina com propriedades aniônicas, ácidos carboxílicos, ácidos fosforosos, ácidos fosfinosos, ácidos fosfônicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiofosfônicos, ácidos tiosulfínicos, e ácidos sulfônicos foram anexados à ciclodextrina origem [veja, Parmeter (III), *supra*]. Além disso,

derivados de ciclodextrina de éter sulfoalquílico foram descritos por Stella, e outro (Patente dos Estados Unidos nº 5.134.127).

Lipossomas

5 Lipossomas consistem em pelo menos uma membrana de bica-
mada lipídica circundando um compartimento interno aquoso. Lipossomas
podem ser caracterizadas por tipo de membrana e por tamanho. Vesículas
unilamelares pequenas (SUVs) têm uma única membrana e tipicamente va-
riam entre 0,02 e 0,05 μm em diâmetro; vesículas unilamelares grandes
(LUVS) são tipicamente maiores do que 0,05 μm ; vesículas grandes oligo-
10 lamelares e vesículas multilamelares têm múltiplas, habitualmente concêntri-
cas, camadas de membrana e são tipicamente maiores do que 0,1 μm . Li-
possomas com diversas membranas não-concêntricas, isto é, diversas vesí-
culas menores contidas dentro de uma vesícula maior, são denominadas
vesículas multivesiculares.

15 Um aspecto da presente invenção refere-se às formulações
compreendendo lipossomas contendo um composto da presente invenção,
onde a membrana de lipossoma é formulada para fornecer uma lipossoma
com capacidade de transporte aumentada. Alternativamente ou em adição, o
composto da presente invenção pode estar contido dentro de, ou adsorvido
20 sobre, a bicamada de lipossoma da lipossoma. O composto da presente in-
venção pode ser agregado com um tensoativo lipídico e transportado dentro
do espaço interno da lipossoma; nestes casos, a membrana de lipossoma é
formulada para resistir aos efeitos disruptivos do agregado de agente ativo-
tensoativo.

25 De acordo com uma modalidade da presente invenção, a bica-
mada lipídica de uma lipossoma contém lipídeos derivados com polietileno
glicol (PEG), de modo que as cadeias de PEG estendem-se da superfície
interna da bicamada lipídica no espaço interior encapsulado pela lipossoma,
e estendem-se do exterior da bicamada lipídica no ambiente circunjacente.

30 Agentes ativos contidos dentro de lipossomas da presente in-
venção são em forma solubilizada. Agregados de tensoativo e agente ativo
(tal como emulsões ou micelas contendo o agente ativo de interesse) podem

ser capturados dentro do espaço interior de lipossomas de acordo com a presente invenção. Um tensoativo age para dispersar e solubilizar o agente ativo, e pode ser selecionado de qualquer tensoativo alifático, cicloalifático ou aromático adequado, incluindo porém não limitado a lisofosfatidilcolinas biocompatíveis (LPCs) de comprimentos de cadeia variantes (por exemplo, de cerca de C.sub.14 a cerca de C.sub.20). Lipídeos derivados de polímeros tais como lipídeos de PEG podem também ser utilizados para formação de micela como eles agirão para inibir fusão de micela/membrana, e como a adição de um polímero às moléculas de tensoativo diminui a CMC do tensoativo e ajuda na formação de micela. Preferidos são tensoativos com CMCs na faixa micromolar; tensoativos de CMC maior podem ser utilizados para preparar micelas capturadas dentro de lipossomas da presente invenção, entretanto, monômeros de tensoativo de micela podem afetar a estabilidade de bicamada de lipossoma e seriam um fator no planejamento de uma lipossoma de uma estabilidade desejada.

Lipossomas de acordo com a presente invenção podem ser preparadas por qualquer de uma variedade de técnicas que são conhecidas na técnica. Vide, por exemplo, Patente dos Estados Unidos nº 4.235.871; Pedidos de PCT publicados WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam. 1993.

Por exemplo, lipossomas da presente invenção podem ser preparadas difundindo-se um lipídeo derivado com um polímero hidrofílico em lipossomas pré-formadas, tal como por exposição de lipossomas pré-formadas às micelas compostas de polímeros enxertados por lipídeo, em concentrações de lipídeo correspondendo à porcentagem de mol final de lipídeo derivado que é desejada na lipossoma. Lipossomas contendo um polímero hidrofílico podem também ser formadas por técnicas de homogeneização, hidratação de campo de lipídeo, ou extrusão, como são conhecidas na técnica.

Em um aspecto da presente invenção, as lipossomas são preparadas para terem tamanhos substancialmente homogêneos em uma faixa de

tamanho selecionada. Um método de delimitação de tamanho eficaz envolve extrusão de uma suspensão aquosa das lipossomas através de uma série de membranas de polycarbonato tendo um tamanho de poro uniforme selecionado; o tamanho de poro da membrana corresponderá aproximadamente aos maiores tamanhos de lipossomas produzidos por extrusão através daquela membrana. Vide por exemplo, Patente dos Estados Unidos nº 4.737.323 (12 de abril de 1988).

Modificadores de Liberação

As características de liberação de uma formulação da presente invenção dependem do material encapsulante, a concentração de fármaco encapsulado, e a presença de modificadores de liberação. Por exemplo, a liberação pode ser manipulada para ser dependente de pH, por exemplo, usando um revestimento sensível a pH que libera apenas em um pH baixo, como no estômago, ou um pH maior, como no intestino. Um revestimento entérico pode ser usado para prevenir liberação de ocorrência até após passagem através do estômago. Múltiplos revestimentos ou misturas de clonazepam encapsulados em diferentes materiais podem ser usados para obter uma liberação inicial no estômago, seguida por liberação mais tardia no intestino. A liberação pode também ser manipulada por inclusão de sais ou agentes de formação de poro, que podem aumentar a captação de água ou liberação de fármaco por difusão da cápsula. Excipientes que modificam a solubilidade do fármaco podem também ser usados para controlar a taxa de liberação. Agentes que realçam a degradação da matriz ou liberação da matriz podem também ser incorporados. Eles podem ser adicionados ao fármaco, adicionados como uma fase separada (isto é, como particulados), ou podem ser co-dissolvidos na fase de polímero dependendo do composto. Em todos os casos a quantidade deve ser entre 0,1 e trinta por cento (peso/peso de polímero). Tipos de realçadores de degradação incluem sais inorgânicos tais como sulfato de amônio e cloreto de amônio, ácidos orgânicos tais como ácido cítrico, ácido benzoico, e ácido ascórbico, bases inorgânicas tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de zinco, e hidróxido de zinco, e bases orgânicas tais como sulfato de pro-

tamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina, e trietanolamina e tensoativos tais como Tween® e Pluronic®. Agentes de formação de poro que adicionam microestrutura às matrizes (isto é, compostos solúveis em água tais como sais inorgânicos e açúcares) são adicionados como particu-

5 lados. A faixa deve ser entre um e trinta por cento (peso/peso de polímero).

Captação pode também ser manipulada alterando-se o tempo de residência das partículas no intestino. Isto pode ser alcançado, por exemplo, por revestimento da partícula com, ou selecionando como o material encapsulante, um polímero adesivo mucosal. Exemplos incluem mais polímeros

10 com grupos carboxila livres, tais como quitosana, celuloses, e especialmente poliacrilatos (como usados aqui, poliacrilatos referem-se aos polímeros incluindo grupos acrilato e grupos acrilato modificados tais como cianoacrilatos e metacrilatos).

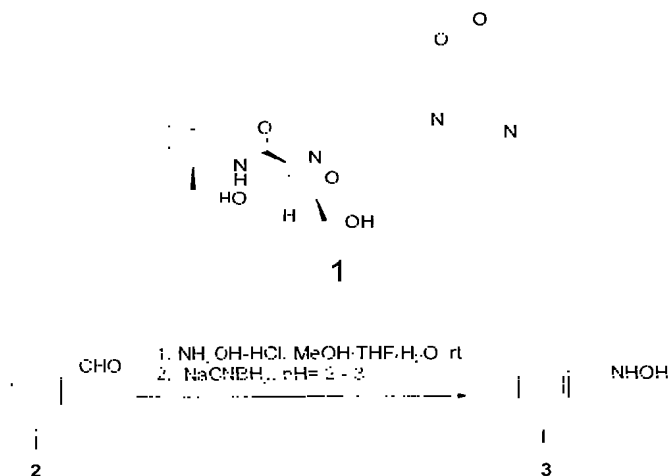
Exemplificação

15 A invenção atualmente sendo geralmente descrita, será mais facilmente entendida por referência aos seguintes exemplos, que são incluídos meramente para propósitos de ilustração de certos aspectos e modalidades da presente invenção, e não são destinados a limitar a invenção.

Exemplo 1

20

Parte A

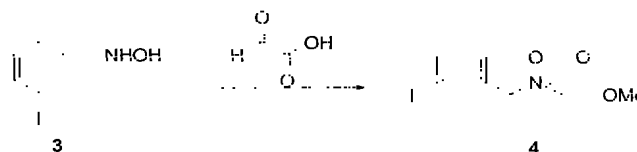


25

A uma solução de 3-iodobenzaldeído 2 (5,8 g, 25 mmols, 1 eq) em MeOH/THF (40 mL, 3:1) foi adicionada uma solução aquosa de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,04 g, 29,5 mmols, 1,2 eq, em 10 mL de água). O pH foi ajustado para 9 usando de KOH a 6 N. A reação foi agitada em temperatura am-

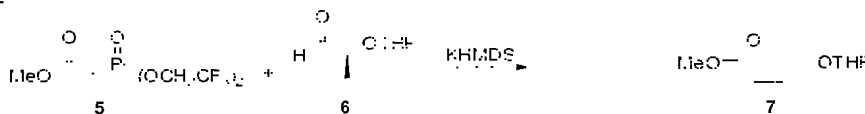
biente durante 2 h e NaCNBH_3 (1,5 g, 25 mmols, 1 eq) foi adicionado seguido por um cristal de metila laranja. O pH 2 foi ajustado para 2 e o rubi de cor vermelha resultante foi mantido durante o curso da reação pela adição de HCl a 1 N. Após 2 h, outra porção de NaCNBH_3 (1,5 g, 25 mmol, 1 eq) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 14 h, em cujo ponto, 2/3 de solvente foram evaporados e o pH foi elevado para 9 - 10 por adição de uma solução aquosa de KOH a 6 N. Esta mistura foi extraída com DCM (3 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água em seguida salmoura. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada em vácuo para fornecer 5,7 g de 3 como um sólido não totalmente branco. 85% de produção.

Parte B



A uma solução de N-(3-iodobenzil)hidroxilamina 3 (16 g, 64 mmols, 1 eq) em benzeno (320 mL) foi adicionado glioxilato de metila (6,8 g, 80 mmols, 1,25 eq). A mistura foi aquecida para 120°C durante 3 h usando uma armadilha Dean Stark. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente e o solvente foi concentrado em vácuo para fornecer 19,1 g de 4 como um sólido amarelo. 93% de produção.

Parte C



Uma solução de éster metílico de ácido bis(2,2,2-trifluoroetil)fosfonoacético 5 (28 g, 0,1 mmol, 1 eq) e 18-Coroa-6 (132 g, 0,50 mmol, 5 eq) em THF (2 L) foi resfriada para -78°C sob nitrogênio. À solução resfriada foi adicionado bis(trimetilsilil)amida de potássio em tolueno (20 g, 0,6 M em tolueno 0,1 mmol, 1 eq). (S)-2-(tetra-hidropiraniolóxi)propanal 6 (síntese descrita em J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1994, 2791) (16 g, 0,1 mmol, 1 eq) foi em seguida adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 30 min a -78°C. Uma solução de NH_4Cl aquosa saturada foi em segui-

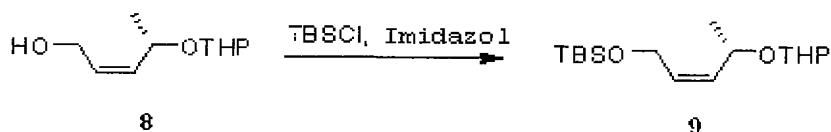
da adicionada e o produto foi extraído com éter (3 × 500 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia de sílica-gel para fornecer 13.5 g de 13 como um óleo. 63% de produção.

5 Parte D



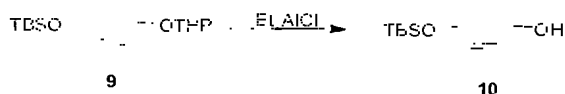
Éster metílico de ácido 4(S)-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-pent-2-enóico 7 (10 g, 46.7 mmols, 1 eq) foi reduzido com DIBAL-H de acordo com o procedimento descrito em J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1994, 2791 para fornecer 7.6 g de 8 4(S)-(Tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-pent-2-en-1-ol. 88% de produção.

10 Parte E



A uma solução de 4(S)-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-pent-2-en-1-ol 8 (4.0 g, 22 mmols, 1 eq) em THF (20 mL) foi adicionado imidazol (3.66 g, 53.5 mmols, 2.4 eq) seguido por TBSCl (3.89 g, 25.8 mmols, 1.2 eq). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h, saciada com água (20 mL) e extraída com éter (3 × 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (5 × 50 mL), salmoura (50 mL), secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados em vácuo. O óleo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (30% de Hexano/EtOAc) para fornecer 5.9 g de 9 como um óleo. 92 % de produção.

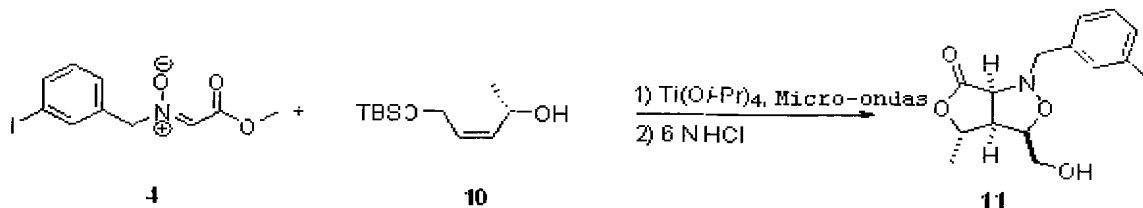
20 Parte F



O grupo de proteção THP foi removido de t-butil-dimetil-[4(S)-(tetra-hidro-piran-2-ilóxi)-pent-2-enilóxi]-silano 9 (10 g, 33 mmols, 1 eq) de acordo com o procedimento descrito em Tetrahedron Letters 1984, 25, 663

para fornecer 5,9 g de 10 como um óleo. 83% de produção.

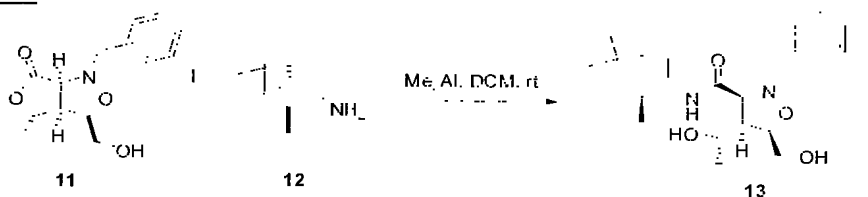
Parte G



A uma solução de éster metílico de nitrona 4 (8,1 g, 38 mmols, 1 eq) e álcool 10 (12 g, 38 mmols, 1 eq) em tolueno (40 mL) foi adicionado $\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_4$ (16 g, 17 mL, 56 mmols, 1,5 eq). A suspensão foi aquecida em forno de micro-ondas para 140°C durante 30 min., e deixada resfriar para a temperatura ambiente. A solução foi diluída com EtOAc (150 mL) e 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (7 g, 7 mL, 58 mmols, 1,5 eq) e agitada em temperatura ambiente durante 8 h. À solução foi adicionada água (100 mL), a fase orgânica foi separada e a aquosa foi lavada com EtOAc (3×30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (100 mL), salmoura (100 mL), secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel (1:29 de $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$) para fornecer 13,5 g de 11 como um sólido. 71% de produção.

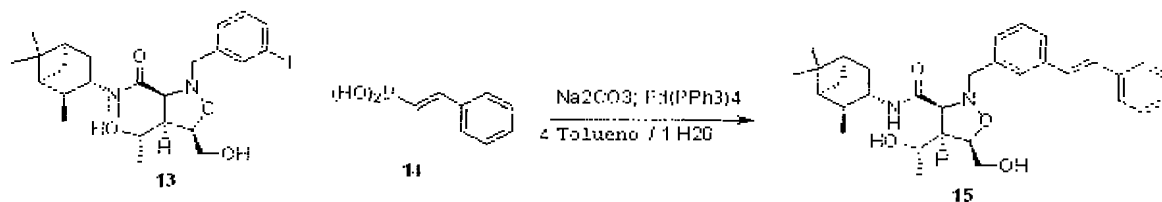
A uma solução da isoxazolidina protegida por TBS (13,5 g, 26 mmols, 1 eq) em THF (120 mL) foram adicionados HCl a 6 N (67 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 h, diluída água (25 mL) e extraída com EtOAc (3×80 mL). os extratos orgânicos foram combinados e lavados com NaHCO_3 saturado (50 mL), salmoura (50 mL), secados sobre Na_2SO_4 e concentrados em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel (20-33% de DCM/éter) para fornecer 9,5 g de 9 como um sólido amarelo. 64% de produção total durante 2 etapas.

Parte H



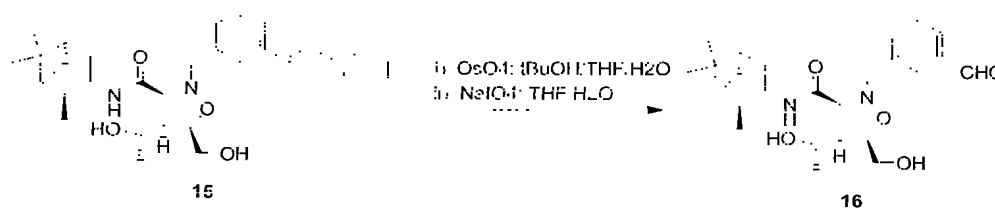
A uma solução de (+) isopinocanfeilamina 12 (0.2 g, 1.3 mmol, 6,5 eq) em DCM (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionado AlMe_3 (0,85 mL de uma solução de tolueno a 2 M, 1.7 mmol, 8,5 eq) gota a gota durante 2,5 min. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min antes da adição gota a gota de uma solução de lactona 11 (0,5 g, 0,02 mmol, 1 eq) em DCM (10 mL). A reação foi agitada durante 1 h, diluída com DCM (125 mL) e uma solução aquosa saturada de sal de Rochelle (125 mL). A mistura foi vigorosamente agitada durante 2 h até as duas fases se formarem. A fase orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada em vácuo para fornecer um sólido. Este material foi utilizado sem outra purificação.

Parte I



Iodeto de arila 13 (1,44 g, 2,65 mmols, 1 eq), ácido vinil borônico 14 (1,57 g, 10,6 mmols, 10,0 eq), Na_2CO_3 (1,12 g, 10,6 mmols, 10,0 eq) e paládio tetracis (0,61 g, 0,53 mmol, 0,2 eq) foram pesados em um frasco de 100 mL. O frasco foi em seguida purgado com argônio e o conteúdo foi dissolvido em uma relação de 4:1 de tolueno/água (30 mL) e aquecido a 65°C durante 3 h. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 × 20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas sobre MgSO_4 e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel (sistema de solvente) para fornecer 1,17 g de 15. 85% de produção.

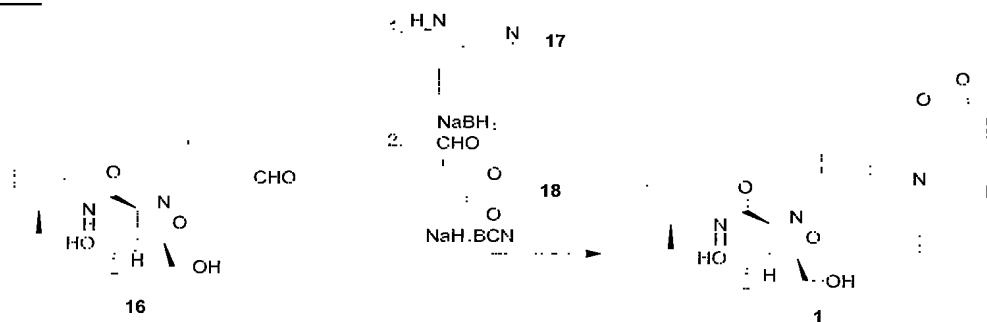
Parte J



A uma solução de 15 (0,11 g, 0,21 mmol, 1 eq) em tBuOH (16 ml), THF (8 ml), água (2 ml) foi adicionado NMO (0,11 g, 0,82 mmol, 4 eq) e uma solução a 2,5 % de OsO₄ (2 mL, 0,21 g, 0,021 mmol, 1 eq) em tBuOH. Após 4 h de agitação, a reação foi saciada com uma solução de Na₂S₂O₃ e dividida entre EtOAc/salmoura. A camada aquosa foi lavada, os orgânicos secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados em vácuo para fornecer um óleo.

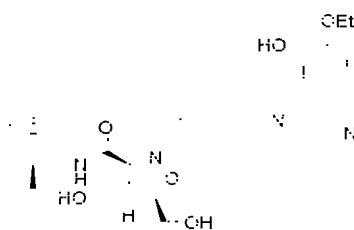
O material bruto (10 mg, 18 μmols, 1 eq) foi em seguida apreendido em THF (0,2 mL), ao qual foram adicionados água (20 μL), e periodato de sódio (4,1 mg, 19 μmols, 1,05 eq) e a mistura reacional foi agitada durante a noite. A reação foi saciada com Na₂S₂O₃, lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel para fornecer 6,8 mg de 16 como um sólido não totalmente branco. 85% de produção.

15 Parte K



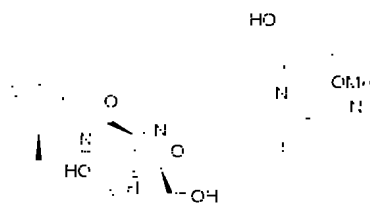
Uma solução de aldeído 16 (40 mg, 90 μmols, 1 eq) em MeOH aq. a 1% (2 mL) foi tratada com amina 17 (41 μL, 0,23 mmol, 2,6 eq.) e agitada durante 1h. NaBH₄ (4 mg, 90 μmols, 1 eq.) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 0,5 h e a reação foi saciada com AcOH (10 uL).

Metade desta mistura reacional bruto foi tratada com 2,3-metilenodioxibenzaldeído 18 (34 mg, 0,23 mmol, 5 eq.); após 0,25 h, NaBH₃CN (12 mg, 0,23 mmol, 5 eq.) foi adicionado e a agitação continuada durante a noite. A mistura reacional foi purificada diretamente por HPLC de fase reversa (CH₃CN/água com 40 mM de NH₄HCO₃), para produzir 20 mg de 1 como um sólido branco. 63% de produção. MS (ESI(+)) m/z 707,76 (M+H)⁺.

Exemplo 2

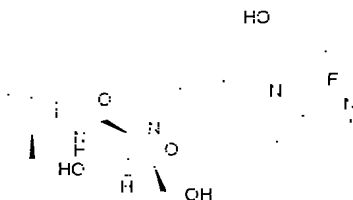
19

O Composto 19 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 3-etoxissalicaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído. 34% de produção. MS (ESI(+)) m/z 723,82 (M+H)⁺.

Exemplo 3

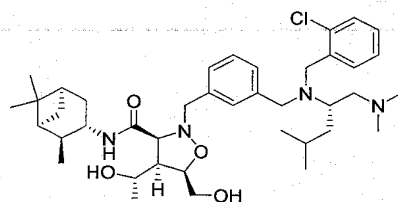
20

O Composto 20 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 6-metoxissalicaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído. 29% de produção. MS (ESI(+)) m/z 709,79 (M+H)⁺.

Exemplo 4

21

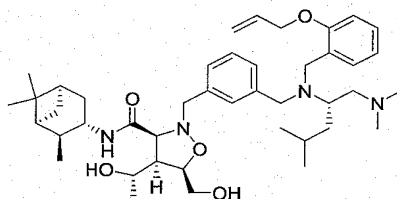
O Composto 21 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 6-fluorossalicaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído. 38% de produção. MS (ESI(+)) m/z 711,83 (M+H)⁺.

Exemplo 5

22

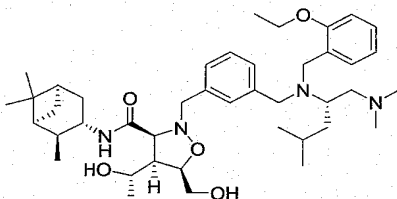
O Composto 22 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-Clorobenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído. 35% de produção.

MS (ESI(+)) m/z 740,68 (M+H)⁺.

Exemplo 6

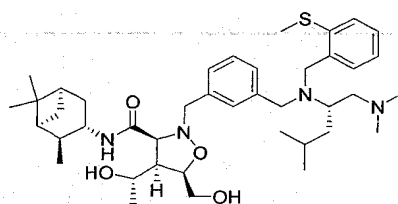
23

O Composto 23 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-aliloxibenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído. 50% de produção. MS (ESI(+)) m/z 719,82 (M+H)⁺.

Exemplo 7

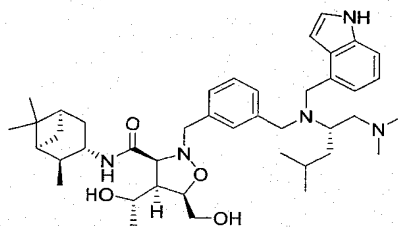
24

O Composto 24 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-etoxibenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído. 25% de produção. MS (ESI(+)) m/z 707,82 (M+H)⁺.

Exemplo 8

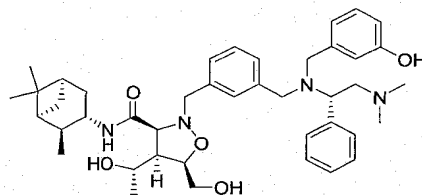
25

O Composto 25 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-(metiltio)benzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído. 38% de produção. MS (ESI(+)) m/z 709,72 (M+H)⁺.

Exemplo 9

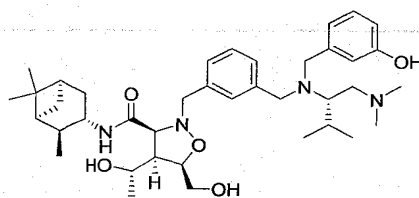
26

O Composto 26 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 4-formilindol em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído. 25% de produção. MS (ESI(+)) m/z 702,80 (M+H)⁺.

Exemplo 10

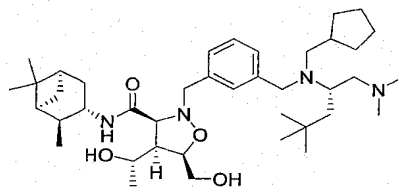
27

O Composto 27 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 3-hidroxibenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e (S)-N¹,N¹-dimetil-2-feniletano-1,2-diamina em vez de amina 17. 45% de produção. MS (ESI(+)) m/z 666,89 (M+H)⁺.

Exemplo 11

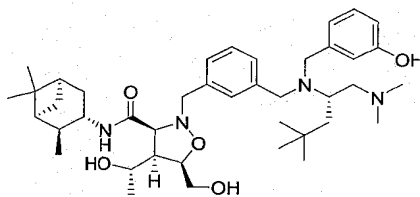
28

O Composto 28 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 3-hidroxibenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e (S)-N¹,N¹,3-trimetilbutano-1,2-diamina em vez de amina 17. 47% de produção. MS (ESI(+)) m/z 665,85 (M+H)⁺.

Exemplo 12

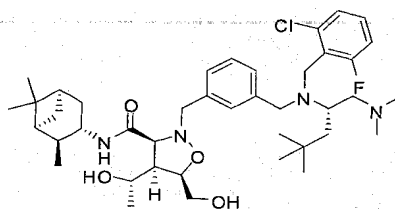
29

O Composto 29 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando ciclopentanocarboxaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina em vez de amina 17. 37% de produção. MS (ESI(+)) m/z 669,91 (M+H)⁺.

Exemplo 13

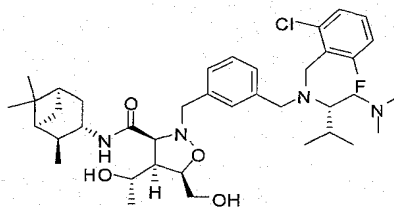
30

O Composto 30 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 3-hidroxibenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e amina (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina em vez de amina 17. 48% de produção. MS (ESI(+)) m/z 693,92 (M+H)⁺.

Exemplo 14

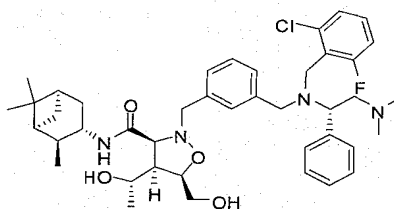
31

O Composto 31 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-Cloro-6-fluorobenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e (S)-N¹,N¹,4,4-tetrametilpentano-1,2-diamina em vez de amina 17. 52% de produção. MS (ESI(+)) m/z 729,86 (M+H)⁺.

Exemplo 15

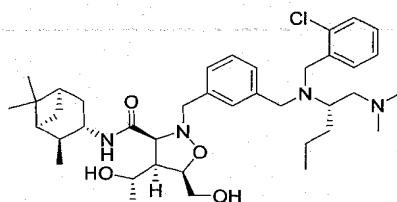
32

O Composto 32 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-Cloro-6-fluorobenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e (S)-N¹,N¹,3-trimetilbutano-1,2-diamina em vez de amina 17. 35% de produção. MS (ESI(+)) m/z 701,79 (M+H)⁺.

Exemplo 16

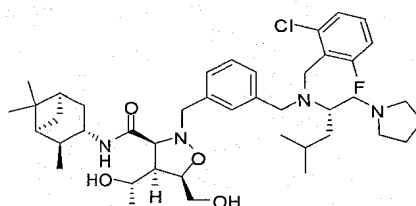
33

O Composto 44 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-Cloro-6-fluorobenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e (S)-N¹,N¹-dimetil-2-feniletano-1,2-diamina em vez de amina 17. 21% de produção. MS (ESI(+)) m/z 735,83 (M+H)⁺.

Exemplo 17

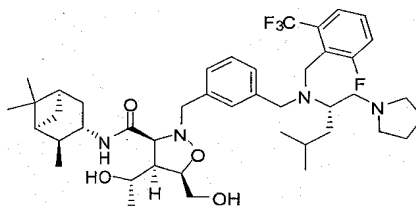
34

O Composto 34 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-Clorobenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e (S)- N¹,N¹-dimetilpentano-1,2-diamina em vez de amina 17. 53% de produção. MS (ESI(+)) m/z 683,75 (M+H)⁺.

Exemplo 18

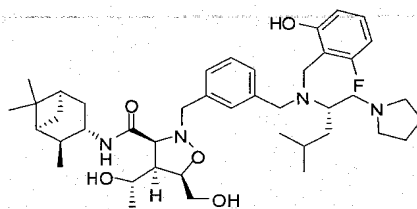
35

O Composto 35 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-Cloro-6-fluorobenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e (S)-1-(1-pirrolidinil)-2-amino-4-metil-pentano em vez de amina 17. 30% de produção. MS (ESI(+)) m/z 741,86 (M+H)⁺.

Exemplo 19

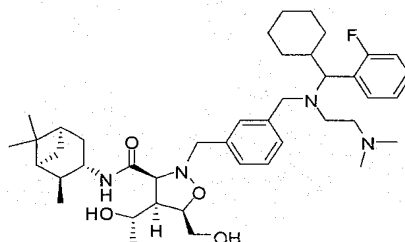
36

O Composto 36 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-trifluorometil-6-fluorobenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e (S)-1-(1-pirrolidinil)-2-amino-4-metil-pentano em vez de amina 17. 23% de produção. MS (ESI(+)) m/z 775,90 (M+H)⁺.

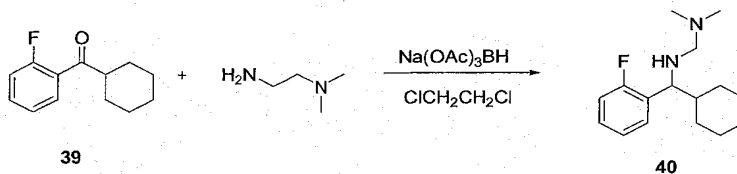
Exemplo 20

37

O Composto 37 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 6-fluorossalaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído e (S)-1-(1-pirrolidinil)-2-amino-4-metil-pentano em vez de amina 17. 31% de produção. MS (ESI(+)) m/z 723,89 (M+H)⁺.

Exemplo 21

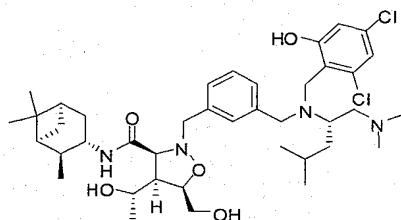
38

Parte A

A uma solução de cetona 39 (500 mg, 2,42 mmols, 1 eq) em DCE (5 mL) foi adicionado N¹,N¹-dimetiletano-1,2-diamina (641 mg, 7,27 mmols, 3 eq) seguido por Na(OAc)₃BH (771 mg, 3,64 mmol, 1,5 eq) e a reação foi aquecida para 40°C. Após agitação durante 48 h, a mistura reacional foi diluída com água (100 mL), EtOAc (100 mL), salmoura (100 mL) e o pH foi ajustado para 12 com NaOH a 6 N. A mistura foi extraída com EtOAc (2 × 100 mL) e os orgânicos combinados foram secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados em vácuo para fornecer 200 mg de diamina 40 como um óleo marrom escuro. O óleo bruto foi usado diretamente sem outra purificação.

O Composto 42 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando ácido 2-formiltiofeno-2-carboxílico em vez de 2,3 metilenodioxibenzaldeído. Produção de 48%. MS (ESI(+)) m/z 713,8 (M+H)⁺.

5 Exemplo 24

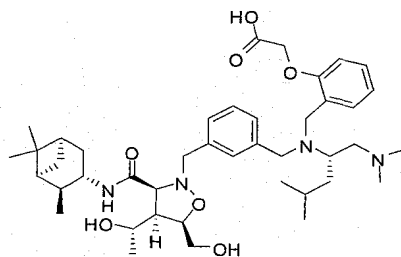


43

O Composto 43 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2,4-dicloro-6-hidroxilbenzaldeído em vez de 2,3 metilenodioxibenzaldeído. Produção de 27%. MS (ESI(+)) m/z 747,8 (M+H)⁺.

10

Exemplo 25

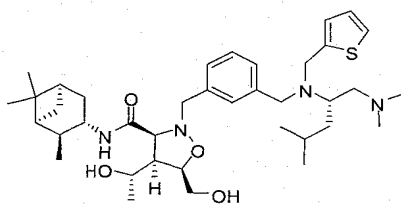


44

O Composto 44 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando ácido 2-formilfenoxiacético em vez de 2,3 metilenodioxibenzaldeído. Produção de 47%. MS (ESI(+)) m/z 737,7 (M+H)⁺.

15

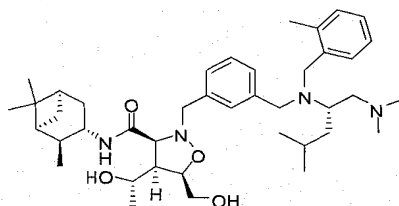
Exemplo 26



45

O Composto 45 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando tiofeno-2-carboxaldeído em vez de 2,3 metilenodioxibenzaldeído. Produção de 69%. MS (ESI(+)) m/z 669,8 (M+H)⁺.

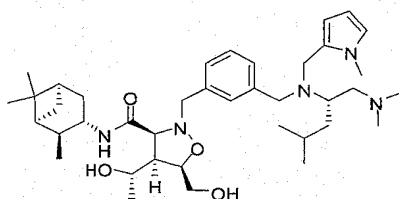
Exemplo 27



46

O Composto 46 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando o-tolualdeído em vez de 2,3 metilenodioxibenzaldeído. Produção de 51%. MS (ESI(+)) m/z 677,9 (M+H)⁺.

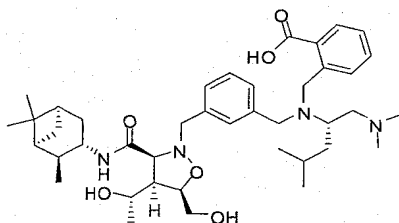
Exemplo 28



47

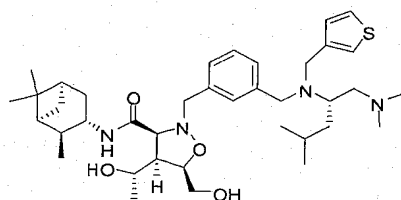
O Composto 47 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 1-metilpirrol-2-carboxaldeído em vez de 2,3 metilenodioxibenzaldeído. Produção de 43%. MS (ESI(+)) m/z 666,9 (M+H)⁺.

Exemplo 29



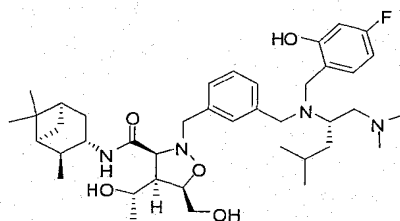
48

O Composto 48 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 2-carboxibenzaldeído em vez de 2,3 metilenodioxibenzaldeído. Produção de 65%. MS (ESI(+)) m/z 707,9 (M+H)⁺.

Exemplo 30

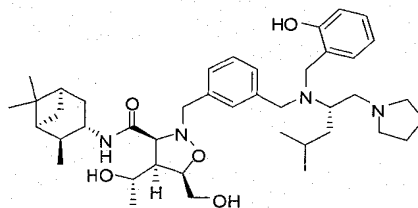
49

O Composto 49 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando tiofeno-3-carboxaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído. Produção de 69%. MS (ESI(+)) m/z 669,8 (M+H)⁺.

Exemplo 31

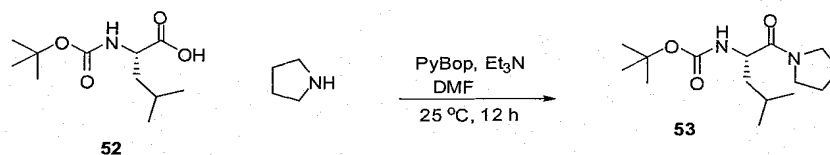
50

O Composto 50 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando 4-flúor-2-hidroxibenzaldeído em vez de 2,3-metilenodioxibenzaldeído. Produção de 15%. MS (ESI(+)) m/z 697,8 (M+H)⁺.

Exemplo 32

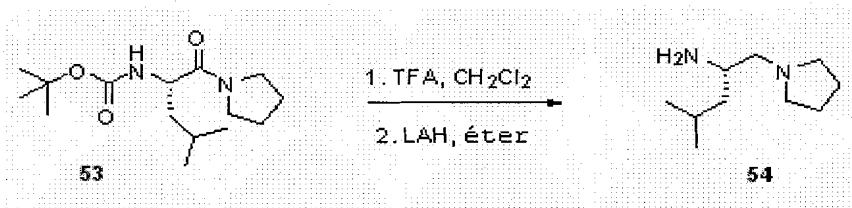
51

Parte A



A uma solução de Boc-L-Leucina 53 (5 g, 22 mmols, 1 eq) e Py-Bop (15 g, 28 mmol, 1,3) em DCM (60 mL) foi adicionada pirrolidina a 0°C. A solução foi agitada durante 10 min seguido por adição gota a gota de DIPEA (6 g, 8 mL, 48 mmol, 2,2 eq). Após agitação durante 6 h, a solução foi diluída com NaHCO₃ saturado (40 mL) e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 × 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, separadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer um óleo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de sílica-gel (50-100% de hexano/EtOAc) para fornecer 53 como um óleo claro.

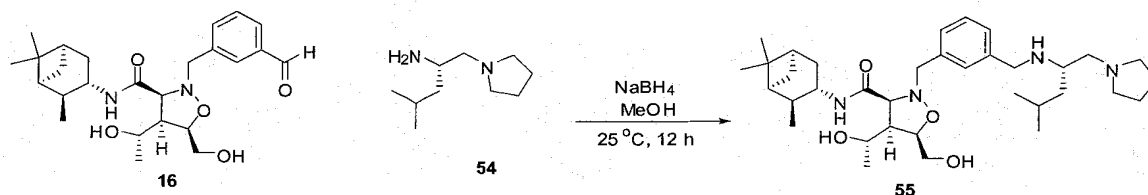
Parte B



A uma solução de amida 53 (4,5 g, 15,8 mmols, 1 eq) em DCM (100 mL) foi adicionado TFA (10 mL) a 0°C. Após agitação durante 2 h em temperatura ambiente, o solvente foi removido em vácuo para fornecer um óleo. O óleo resultante foi suspenso em THF e resfriado para 0°C, ao qual foi adicionado LiAlH₄ (4 g, 108 mmols, 6,8 eq) em porções, e aquecido ao refluxo durante 12 h sob argônio. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente e saciada com água (4 mL), deixada agitar durante 5 min, seguido por NaOH a 15% (4 mL) e agitada durante um adicional de 5 min., e finalmente água (12 mL) foi adicionada e a suspensão foi agitada até o precipitado branco se formar. O sólido foi filtrado e lavado com EtOAc e o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer 54 como um óleo que foi utilizado sem

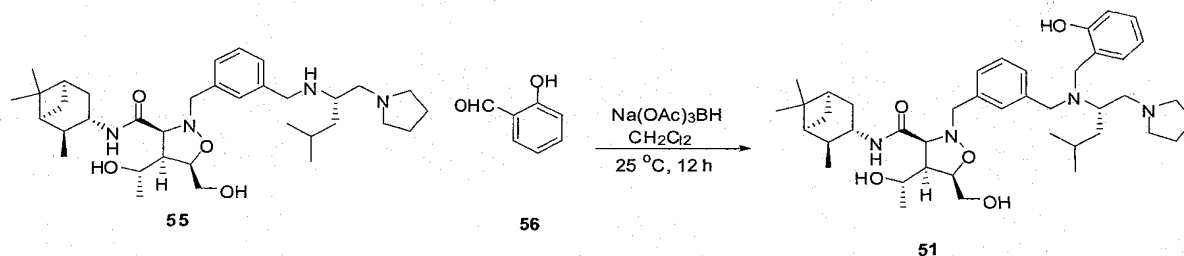
outra purificação.

Parte C



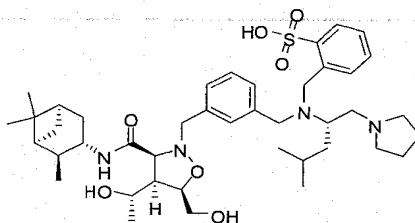
5 A uma solução de 16 (250 mg, 0,56 mmol, 1 eq) em MeOH (25 mL) foi adicionado 54 (96 mg, 0,56 mmol, 1 eq) e agitado em temperatura ambiente durante 3 h, seguido pela adição de NaBH_4 (21 mg, 0,56 mmol, 1 eq). Após agitação em temperatura ambiente durante 12 h a mistura reacional foi diluída com AcOH (0,08 mL) e concentrada em vácuo para fornecer um óleo que foi usado com outra purificação.

Parte D



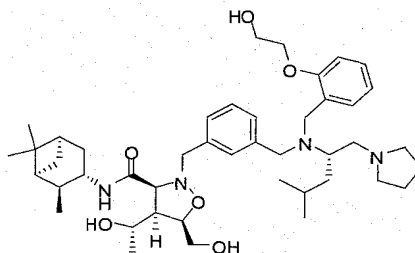
10 A uma solução de 55 (15 mg, 25 μmol s, 1 eq) em DCM (1,0 mL) foi adicionado 2-hidroxbenzaldeído (5 mg, 38 μmol s, 1,5 eq) seguido pela adição de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (11 mg, 50 μmol s, 2 eq). Após agitação em temperatura ambiente durante 12 h a mistura reacional foi diluída com AcOH (0,1 mL) e agitada durante 10 min. A mistura reacional foi diluída com DCM (2,5 mL) e lavadas com NaHCO_3 sat. (2,5 mL), a fase orgânica foi separada, se-
 15 cada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo para fornecer um óleo. O óleo foi purificado diretamente por HPLC de fase reversa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ com 40 mM de NH_4HCO_3) para fornecer 7 mg de 51 como um sólido branco. Produção de 40%. MS (ESI(+)) m/z 705,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

76

Exemplo 33

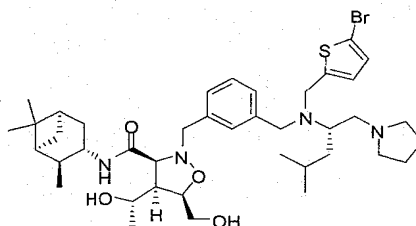
57

O Composto 57 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no exemplo 32, usando ácido 2-formilbenzenossulfônico em vez de 2-hidroxibenzaldeído. Produção de 39%. MS (ESI(+)) m/z 705,9 (M+H)⁺.

Exemplo 34

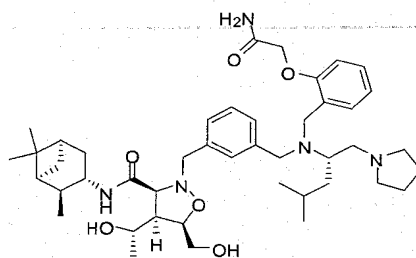
58

O Composto 58 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no exemplo 32, usando 2-(2-hidroxietóxi)benzaldeído em vez de 2-hidroxibenzaldeído. Produção de 32%. MS (ESI(+)) m/z 749,9 (M+H)⁺.

Exemplo 35

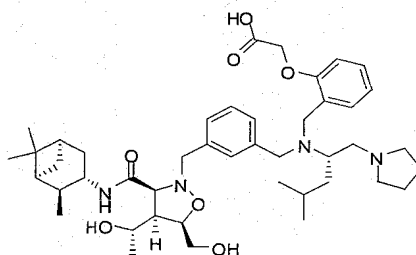
59

O Composto 59 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no exemplo 32, usando 5-bromotiofeno-2-carboxaldeído em vez de 2-hidroxibenzaldeído. Produção de 54%. MS (ESI(+)) m/z 775,7 (M+H)⁺.

Exemplo 36

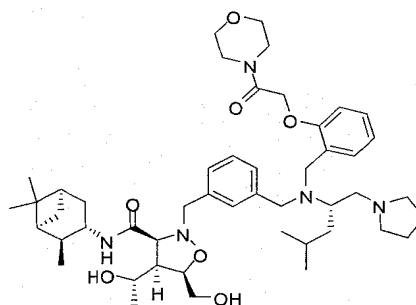
60

O Composto 60 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no exemplo 32, usando 2-(2-formil-fenóxi)-acetamida em vez de 2-hidroxibenzaldeído. Produção de 35%. MS (ESI(+)) m/z 762,9 (M+H)⁺.

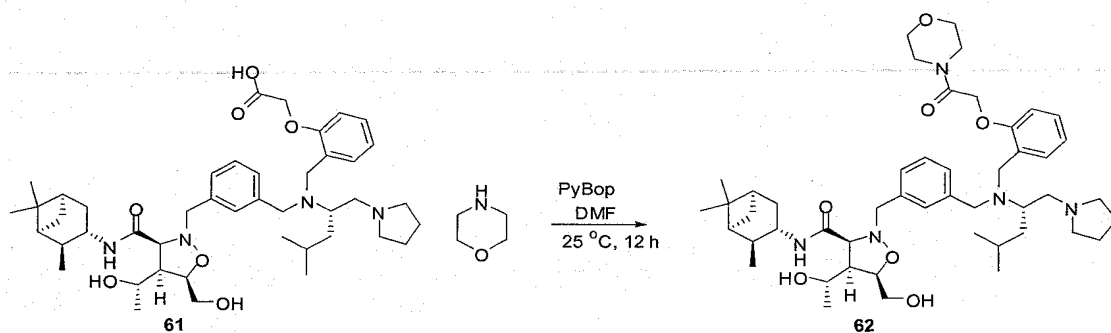
Exemplo 37

61

O Composto 61 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no exemplo 32, usando ácido 2-formilfenoxiacético em vez de 2-hidroxibenzaldeído. Produção de 59%. MS (ESI(+)) m/z 775,7 (M+H)⁺.

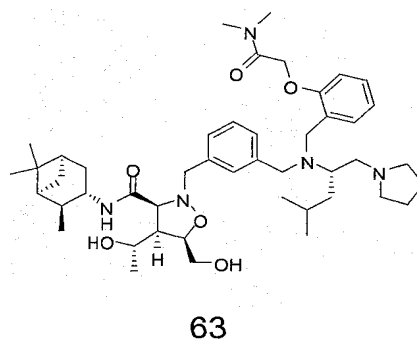
Exemplo 38

62



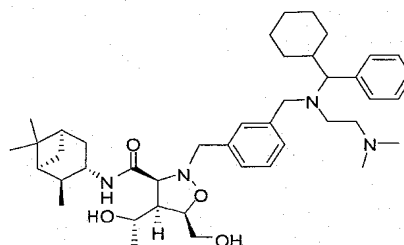
- 5 A uma solução de 61 (10 mg, 10 μmols , 1 eq) em DMF (0,5 mL) foram adicionados PyBop (10 mg, 20 μmols , 2 eq), morfolina (2 mg, 30 μmols , 3 eq) e Et_3N (4 mg, 5 μL , 40 μmols , 4 eq). A solução foi agitada durante 12 h, diluída com água (0,5 mL) e a mistura reacional foi purificada diretamente por HPLC de fase reversa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ com 40 mM de NH_4HCO_3) para fornecer 3 mg de 62 como um sólido branco. Produção de 28%. MS (ESI(+)) m/z 833 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo 39



- 10 O Composto 63 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no exemplo 38, usando dimetilamina em vez de morfolina. Produção de 59%. MS (ESI(+)) m/z 775,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo 40



O Composto 64 foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no exemplo 21, usando cicloexil(fenil)metanona em vez de cicloexil(2-fluorofenil)metanona. Produção de 29%. MS (ESI(+)) m/z 689,49 (M+H)⁺.

Exemplo 41

Dados de afinidade de ligação a Bcl-2 são apresentados abaixo por vários compostos da invenção. Como tabulado abaixo, “*****” indica que a K_i é < 1 nM; “****” indica que a K_i é 1 - 5 nM; “***” indica que a K_i é 5 - 9 nM; e “**” indica que a K_i é > 9 nM.

Dados de afinidade de ligação a Bcl-xL são apresentados abaixo por vários compostos da invenção. Como tabulado abaixo, “+++” indica que a K_i é < 0,2 µM; “++” indica que a K_i é 0,2 - 1 µM; e “+” indica que a K_i é > 1 µM.

Atividade de Bcl-2	Símbolo
< 1 nM	*****
1 - 5 nM	****
5 - 9 nM	***
> 9 nM	**

Atividade de Bcl-XL	Símbolo
< 0,2 µM	+++
0,2 - 1 µM	++
> 1 µM	+

Composto	Bcl-2	Bcl-XL
1	***	++
19	***	++
20	**	++
21	*	++
22	*	+++
23	***	++
24	***	++
25	***	++

26	*	††
27	**	†††
28	**	††
29	****	††
30	***	†††
31	****	†††
32	***	†††
33	***	†††
34	**	†††
35	***	†††
36	**	†††
37	***	†††
38	***	††
41	**	†††
42	***	†††
43	*	†††
44	**	†††
45	***	†††
46	***	†††
47	***	†††
48	***	††
49	***	††
50	***	††
51	***	†††
57	**	††
58	*	††
59	***	†††
60	***	†††
62	***	†††
63	***	†††
64	***	†

Incorporação por Referência

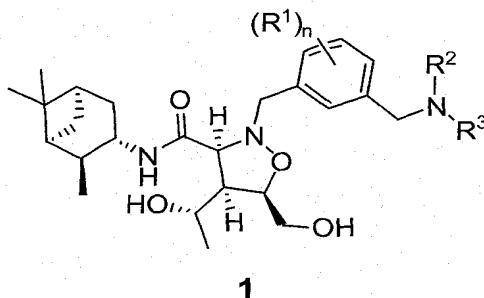
Todas as publicações de pedido de patente dos Estados Unidos e patentes dos Estados Unidos citadas aqui são desse modo incorporadas por referência.

5 Equivalentes

Aqueles versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de verificar usando não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes às modalidades específicas da invenção descritas aqui. Tais equivalentes destinam-se a ser abrangidos pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula 1:



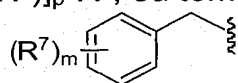
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

5 em que independentemente para cada ocorrência;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R^1 independentemente para cada ocorrência é H, alquila, alque-
nila, alquinila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, he-
teroaralquila, haleto, hidroxila, alcoxila, arilóxi, acilóxi, amino, alquilamino,
10 arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxila, ni-
trila, $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$, ou
 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$;

R^2 e R^3 independentemente para cada ocorrência são H, alquila,
alquenila, alquinila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroari-
15 la, heteroaralquila, ou $-\text{[C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)]_p-\text{R}^4$; ou têm a fórmula 1a



1a

em que

m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

R^7 para cada ocorrência independentemente é H, alquila, arila,
20 alquenila, haleto, hidroxila, alcoxila, alquenilóxi, arilóxi, acilóxi, amino, alqui-
lamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, car-
boxila, nitrila, $-\text{OSO}_3\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{PO}_2\text{OR}^5$, $-\text{OPO}_2\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$, ou $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$; ou duas ocorrências
25 de R^7 empregados juntos podem formar um anel monocíclico entre 5 - 8 á-
tomos de anel, dos quais, um, dois, ou três átomos são independentemente
S, O, ou N;

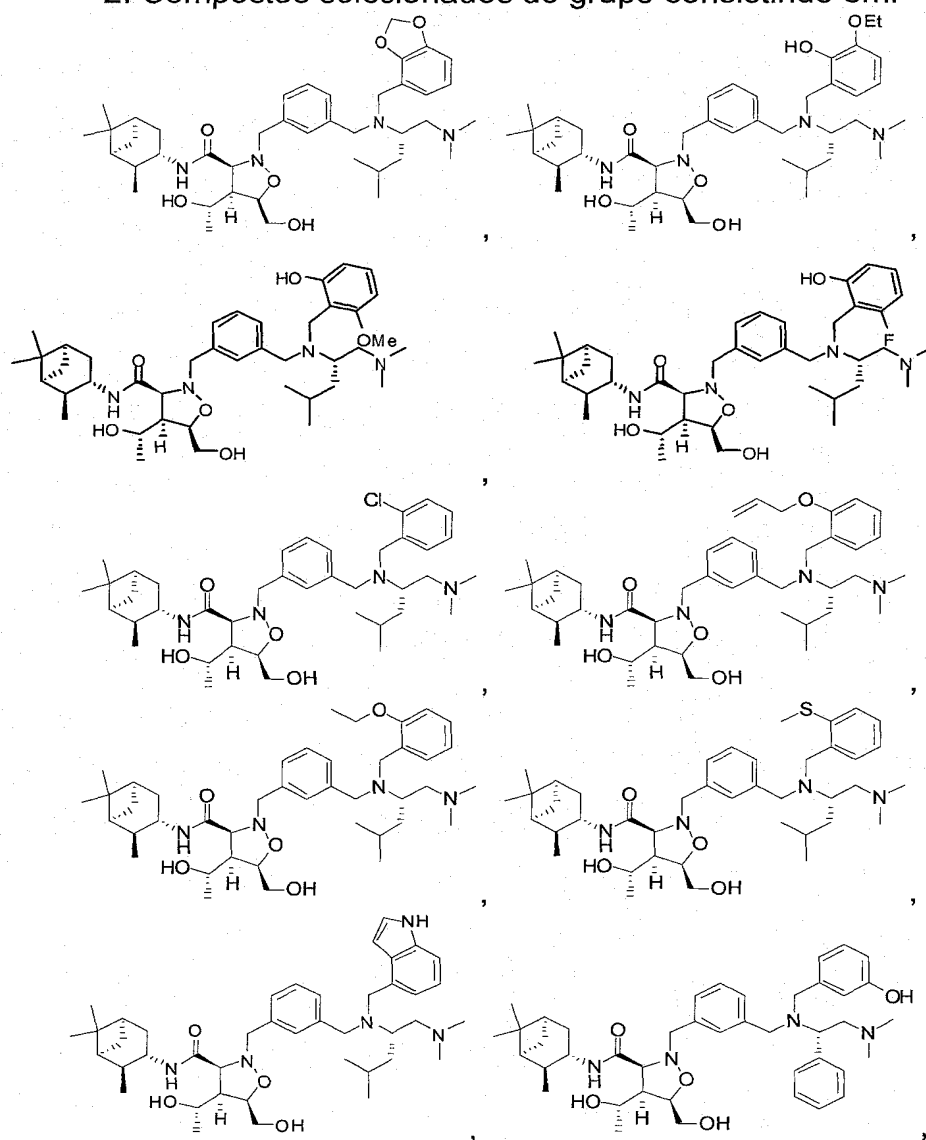
R^4 é Haleto, hidroxila, alcoxila, arilóxi, acilóxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxila, nitrila, $-\text{OSO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{PO}_2\text{OR}^5$, $-\text{OPO}_2\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$, ou

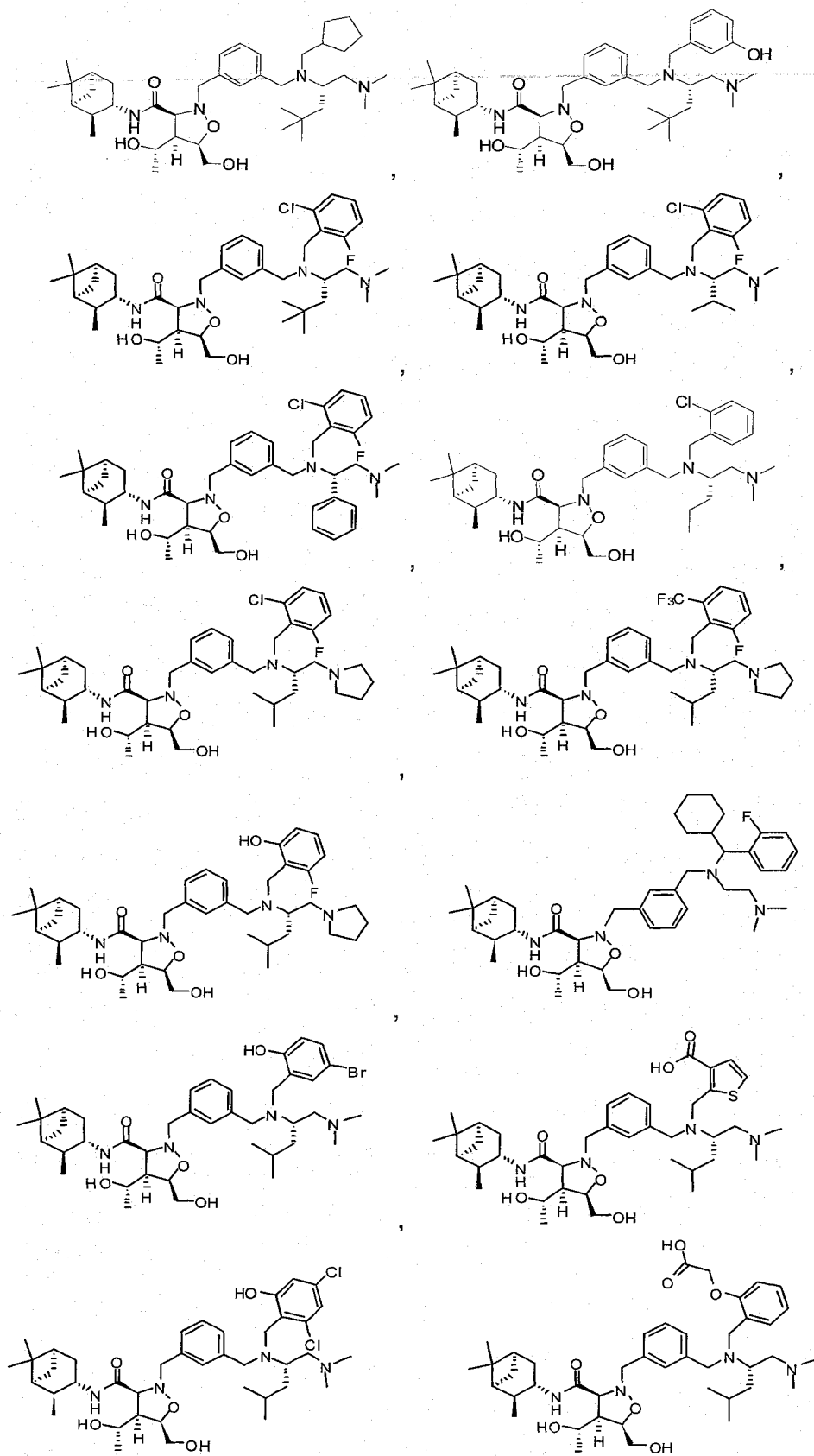
5 $\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$; e

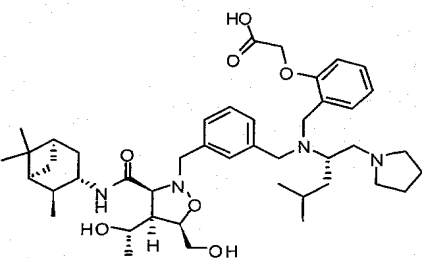
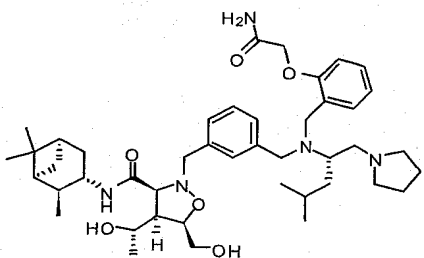
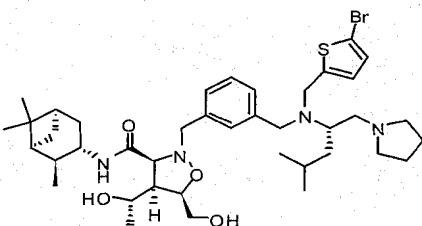
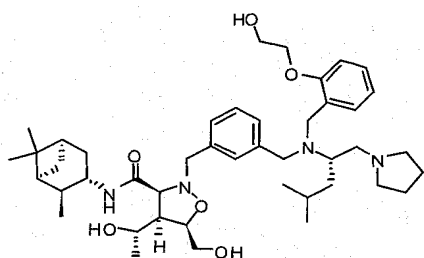
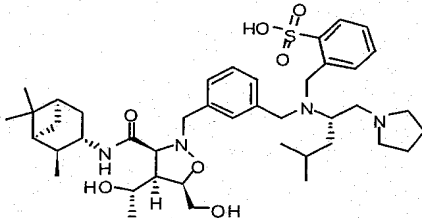
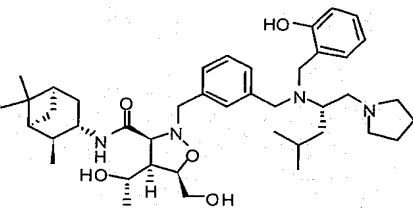
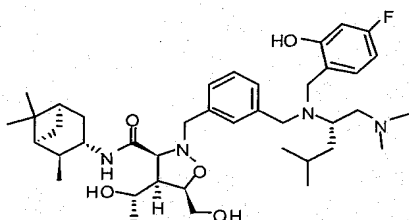
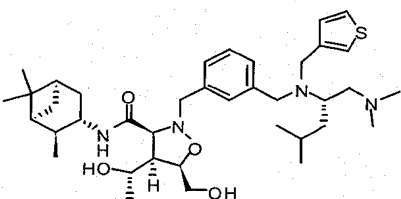
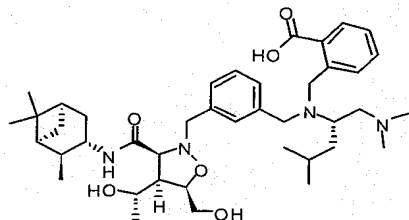
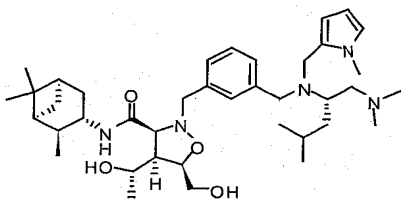
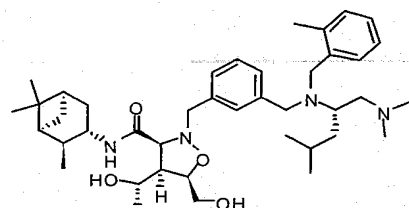
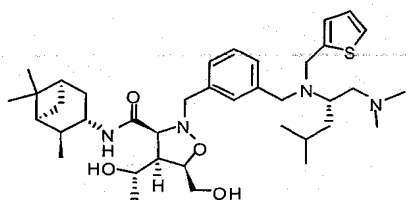
cada um de R^5 e R^6 independentemente para cada ocorrência é H, alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila, cicloalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, ou heteroaralquila; ou R^5 e R^6 empregados juntos formam um anel monocíclico com 4 - 8 átomos de anel, dos quais um, dois,

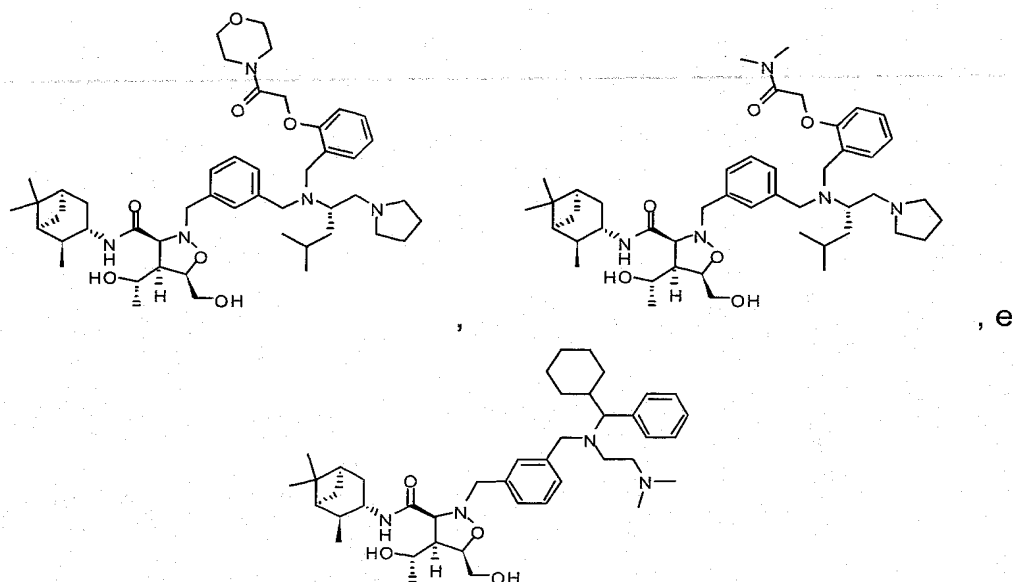
10 ou três átomos de anel são independentemente S, O, ou N.

2. Compostos selecionados do grupo consistindo em:









3. Composição farmacêutica, compreendendo um composto como definido na reivindicação 1 ou 2; e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

5 4. Método de tratamento de câncer, compreendendo a etapa de administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, em que o câncer é linfoma folicular, linfoma de célula B grande difuso, linfoma de célula de revestimento, câncer de próstata de leucemia linfocítica crônica, câncer de mama, neuroblastoma, câncer colorretal, endometrial, ovariano, de pulmão, carcinoma hepatocelular, mieloma múltiplo, câncer de cabeça e pescoço ou testicular.

6. Método de acordo com a reivindicação 4, em que o câncer superexpressa uma proteína Bcl.

15 7. Método de acordo com a reivindicação 4, em que o câncer é dependente de uma proteína Bcl para crescimento e sobrevivência.

8. Método de acordo com a reivindicação 6 ou 7, em que a referida proteína Bcl é Bcl-2.

20 9. Método de acordo com a reivindicação 6 ou 7, em que a referida proteína Bcl é Bcl-xL.

10. Método de acordo com a reivindicação 4, em que o câncer exibe uma translocação cromossômica t(14;18).

11. Método de tratamento de um distúrbio mediado por bcl, compreendendo a etapa de:

5 administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o distúrbio mediado por bcl é câncer ou doença neoplásica.

10 13. Método de acordo com a reivindicação 12, em que o referido câncer ou doença neoplásica é selecionado do grupo consistindo em leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mielo-
blástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crônica, leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia linfocítica
15 crônica, policitemia Vera, doença de Hodgkin, doença de não-Hodgkin; mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing,
20 leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, carcinoma do cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma das glândulas sudoríparas, carcinoma das glândulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular,
25 carcinoma broncogênico, carcinoma celular renal, hepatoma, carcinoma do duto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, câncer cervical, câncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendro-
30 glioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, e câncer endometrial.

14. Método de tratamento de um distúrbio mediado por bcl, compreendendo a etapa de:

co-administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente quimioterapêutico; e uma
5 quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o distúrbio mediado por bcl é câncer ou doença neoplásica.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que o referido
10 câncer ou doença neoplásica é selecionado do grupo consistindo em leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crônica, leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia linfocítica crônica, policitemia Vera, doença de Hodgkin, doença de não-Hodgkin; mie-
15 loma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de cadeia pesada, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiiossarcoma, rabdomiiossarcoma, carcinoma do cólon, câncer pancreático,
20 co, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, carcinoma das glândulas sudoríparas, carcinoma das glândulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogênico, carcinoma celular renal, hepatoma, carcinoma do
25 duto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, câncer cervical, câncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendro-
30 glioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, e câncer endometrial.

17. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o distúrbio

bio mediado por bcl superexpressa uma proteína Bcl.

18. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o distúrbio mediado por bcl é dependente de proteína Bcl para crescimento e sobrevivência.

5 19. Método de acordo com a reivindicação 17 ou 18, em que a referida proteína Bcl é Bcl-2.

20. Método de acordo com a reivindicação 17 ou 18, em que a referida proteína Bcl é Bcl-xL.

10 21. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o distúrbio mediado por bcl exibe uma translocação cromossômica t(14;18).

22. Método de acordo com a reivindicação 4, 11, ou 14, em que o referido composto ou compostos são administrados parenteralmente.

15 23. Método de acordo com a reivindicação 4, 11, ou 14, em que o referido composto ou compostos são administrados intramuscularmente, intravenosamente, subcutaneamente, oralmente, topicamente ou intranasalmente.

24. Método de acordo com a reivindicação 4, 11, ou 14, em que o referido composto ou compostos são administrados sistemicamente.

20 25. Método de acordo com a reivindicação 4, 11, ou 14, em que o referido paciente é um mamífero.

26. Método de acordo com a reivindicação 4, 11, ou 14, em que o referido paciente é um primata.

27. Método de acordo com a reivindicação 4, 11, ou 14, em que o referido paciente é um ser humano.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS E MÉTODOS PARA INIBIÇÃO DA INTERAÇÃO DE PROTEÍNAS BCL COM PARCEIROS DE LIGAÇÃO"**.

5 Um aspecto da presente invenção refere-se aos compostos heterocíclicos que ligam as proteínas Bcl e inibem a função Bcl. Outro aspecto da presente invenção refere-se as composições compreendendo um composto heterocíclico da invenção. A presente invenção fornece métodos para tratamento e modulação de distúrbios associados com hiperproliferação, tal como câncer.