



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

(21) BR 112020024062-1 A2



(22) Data do Depósito: 26/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 09/02/2021

(54) Título: MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE TUMORES DE RESTOS ADRENAIS DE TESTÍCULO E DE OVÁRIO

(51) Int. Cl.: A61K 31/4162; A61K 31/505; A61K 31/519; C07D 231/54; C07D 233/70; (...).

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2019 US 62/822,815; 27/04/2018 US 62/663,951.

(71) Depositante(es): SPRUCE BIOSCIENCES, INC..

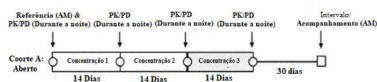
(72) Inventor(es): ALEXIS HOWERTON; HAL GERBER.

(86) Pedido PCT: PCT US2019029486 de 26/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/210266 de 31/10/2019

(85) Data da Fase Nacional: 25/11/2020

(57) Resumo: São fornecidos nesse documento compostos e composições farmacêuticas para a prevenção e o tratamento de tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART).



MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE TUMORES DE RESTOS ADRENAIS DE
TESTÍCULO E DE OVÁRIO

REFERÊNCIA CRUZADA

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 62/663.951, depositado em 27 de abril de 2018, e do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 62/822.815, depositado em 23 de março de 2019, que são inteiramente incorporados nesse documento por referência.

ANTECEDENTES

[002] Os corticótipos são células basofílicas na pituitária anterior que produzem o hormônio estimulador dos melanócitos, o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e a lipotropina. As células produzem pró-opiomelanocortina (POMC) que sofre clivagem em ACTH e β -lipotropina (β -LPH). Essas células respondem ao fator de liberação de corticotropina (CRF) e constituem cerca de 20% das células da pituitária anterior. O CRF é um hormônio liberador que pertence à família do fator liberador de corticotropina e é o regulador fisiológico primário da pró-opiomelanocortina (POMC).

[003] O CRF é produzido por células neuroendócrinas parvocelulares dentro do núcleo paraventricular do hipotálamo e é liberado na eminência mediana dos terminais neurosecretores desses neurônios no plexo capilar primário do sistema portal hipotálamo-hipofisário. O sistema portal carrega o CRF para o lobo anterior da pituitária, onde estimula os corticótipos a secretar ACTH e outras substâncias biologicamente ativas. O ACTH, por sua vez, estimula a síntese de cortisol, glicocorticoides, mineralocorticoides e DHEA.

[004] Os tumores de restos adrenais de testículo (TART) e os tumores de restos adrenais de ovário (OART) são lesões responsivas a ACTH dos testículos e ovários derivadas de tecido adrenal interquelado dentro desses órgãos durante a embriogênese. Em resposta ao ACTH elevado, ocorre hiperplasia desse tecido, resultando em lesões únicas ou múltiplas que podem causar dor e infertilidade. A identificação de compostos que modulam a função do CRF e processos a jusante é um desafio contínuo. Atualmente, não existem soluções não esteroidais e não cirúrgicas para controlar, diminuir ou reduzir a TART. São divulgadas nesse documento, *inter alia*, soluções para esses e outros problemas na técnica.

SUMÁRIO

[005] Hiperplasia adrenal congênita (HAC) devido à deficiência de 21-hidroxilase é um distúrbio genético sério caracterizado por síntese adrenal prejudicada de cortisol e consequente superprodução de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), 17-hidroxiprogesterona (17OHP) e andrógenos adrenais, tal como androstenediona (A4). CAH é uma condição órfã sem terapia aprovada pela FDA. Para suprimir a produção de andrógenos, os pacientes costumam receber doses suprafisiológicas de longo prazo de glicocorticoide (GC), que têm efeitos adversos e não suprimem 17OHP e A4 na maioria dos pacientes.

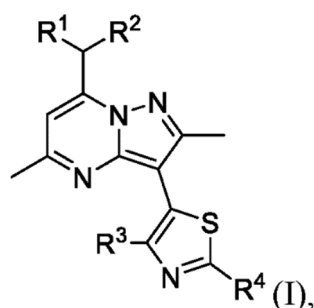
[006] O Composto 1 pode ser um antagonista do receptor do fator de liberação de corticotropina tipo 1 (CRF1) oral potente, seletivo, não esteroidal que reduz o excesso de ACTH, 17OHP e A4 para melhorar as sequelas clínicas e bioquímicas de CAH. Isso pode evitar a necessidade de

esteroides em altas doses.

[007] Um aspecto fornecido nesse documento é um método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART), compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade de um antagonista do fator de liberação de corticotropina tipo 1 (CRF1) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[008] Em algumas modalidades, o indivíduo tem hiperplasia adrenal congênita (CAH). Em algumas modalidades, o tamanho e/ou o número dos tumores é diminuído ou reduzido.

[009] Um aspecto fornecido nesse documento é um método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART), compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de um composto de Fórmula estrutural (I):

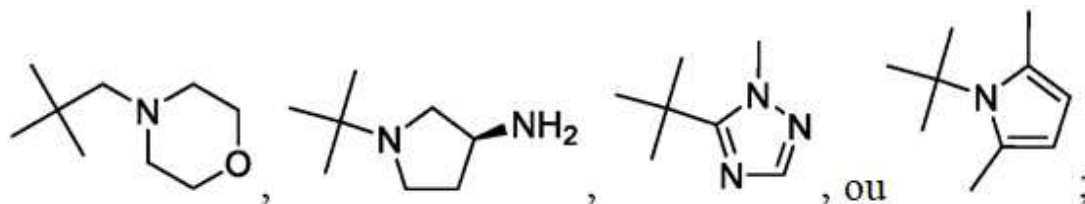


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

R¹ e R² são independentemente etila ou n-propila;

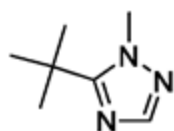
R³ é hidrogênio, Cl, Br, metila, trifluorometila ou metoxi; e

R⁴ é hidrogênio, Br, R^aR^bN-, metoximetila, n-butila, acetamido, piridin-4-ila, morfolin-4-ila,

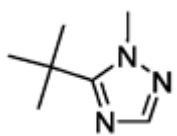


R^a e R^b são independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_3 , $H_2NCH_2CH_2-$, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2-$, ou $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$.

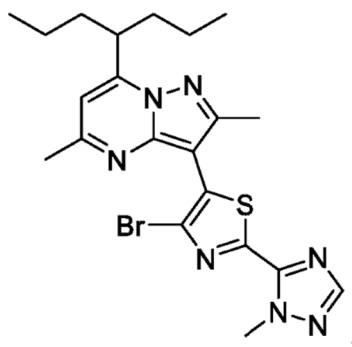
[0010] Em algumas modalidades, R^3 é Cl, Br, metila ou trifluorometila. Em algumas modalidades, R^3 é Cl, Br ou metila. Em algumas modalidades, R^4 é Br, R^aR^bN- , piridin-4-ila, morfolin-4-ila, ou



Em algumas modalidades, R^4 é morfolin-4-ila ou

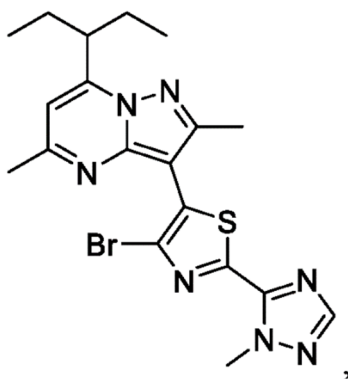


[0011] Em algumas modalidades, R^4 é hidrogênio, Br, R^aR^bN- e R^a e R^b são independentemente alquila C_1-C_3 . Em algumas modalidades, o composto é,



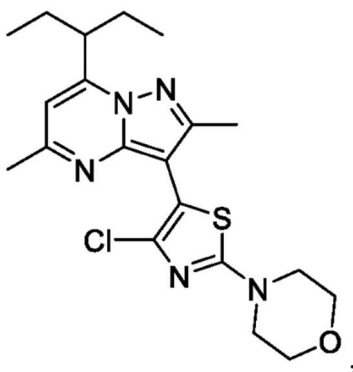
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0012] Em algumas modalidades, o composto é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0013] Em algumas modalidades, o composto é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0014] Em algumas modalidades, o indivíduo tem hiperplasia adrenal congênita (CAH). Em algumas modalidades, o tamanho e/ou o número dos tumores é diminuído ou reduzido.

[0015] Em algumas modalidades, de cerca de 5 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo. Em algumas modalidades, são administrados ao indivíduo cerca de 5 mg a cerca de 25 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, de cerca de 10 mg a cerca de 400 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo. Em algumas modalidades, de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo.

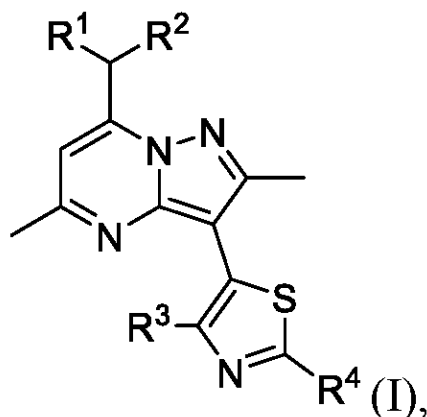
[0016] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 25 mg/dia. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo em uma dose de cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo em uma dose de cerca de 100 mg/dia a cerca de 600 mg/dia.

[0017] Em algumas modalidades, o composto é administrado por via oral. Em algumas modalidades, o composto é formulado como uma cápsula ou um comprimido. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado no estado alimentado. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado no estado de jejum.

[0018] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado pelo menos uma vez por dia. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado na hora de dormir. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é

administrado menos de cerca de 4 horas antes de dormir. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 2 horas antes de dormir. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 30 minutos antes de dormir. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado à noite. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado por volta das 22h.

[0019] Um aspecto descrito nesse documento é um método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART), compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica, compreendendo um composto de Fórmula estrutural (I) e um excipiente farmaceuticamente aceitável:

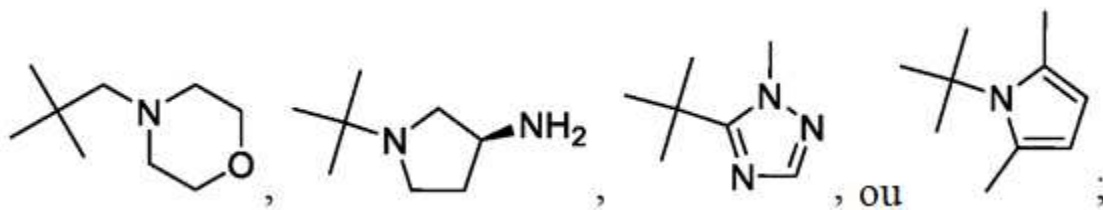


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

R¹ e R² são independentemente etila ou n-propila;

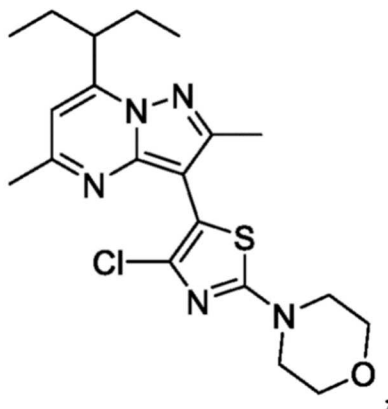
R³ é hidrogênio, Cl, Br, metila, trifluorometila ou metoxi; e

R^4 é hidrogênio, Br, R^aR^bN- , metoximetila, n-butila, acetamido, piridin-4-ila, morfolin-4-ila,



R^a e R^b são independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_3 , $H_2NCH_2CH_2-$, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2-$, ou $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$.

[0020] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) tem a estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0021] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende de cerca de 5 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende de cerca de 5 mg a cerca de 25 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende de cerca de 10 mg a cerca de 400 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo.

[0022] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 205 mg, cerca de 210 mg, cerca de 215 mg, cerca de 220 mg, cerca de 225 mg, cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg, cerca de 280 mg, cerca de 285 mg, cerca de 290 mg, cerca de 295 mg, cerca de 300 mg, cerca de 305 mg, cerca de 310 mg, cerca de 315 mg, cerca de 320 mg, cerca de 325 mg, cerca de 330 mg, cerca de 335 mg, cerca de 340 mg, cerca de 345 mg, cerca de 350 mg, cerca de 355 mg, cerca de 360 mg, cerca de 365 mg, cerca de 370 mg, cerca de 375 mg, cerca de 380 mg, cerca de 385 mg, cerca de 390 mg, cerca de 395 mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg, ou cerca de 600 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0023] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 25 mg/dia. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 100 mg/dia a cerca de 600 mg/dia.

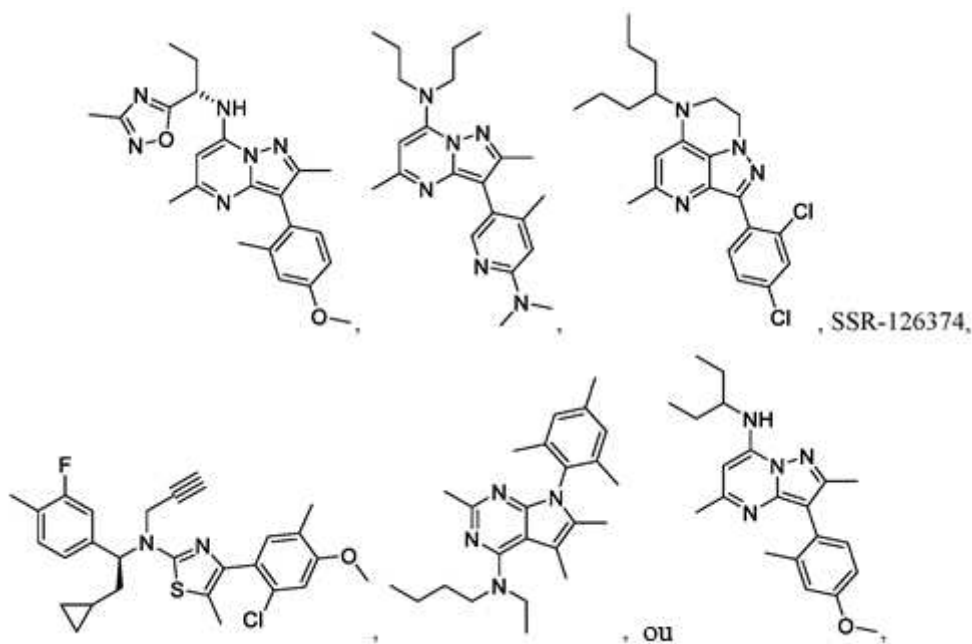
[0024] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada por via oral. Em algumas

modalidades, a composição farmacêutica é formulada como cápsula ou comprimido. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada no estado alimentado. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em estado de jejum. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada pelo menos uma vez por dia.

[0025] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada na hora de dormir. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 4 horas antes de dormir. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 2 horas antes de dormir. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 30 minutos antes de dormir. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada à noite. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é administrada por volta das 22h.

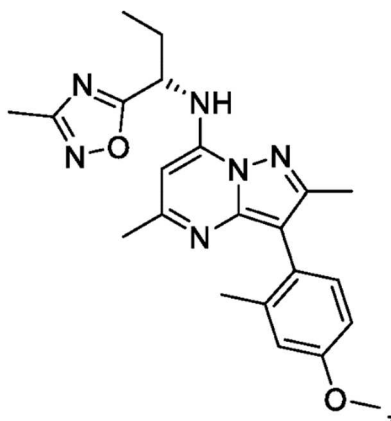
[0026] Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente a administração ao indivíduo de um agente quimioterápico adicional. Em algumas modalidades, o agente quimioterapêutico adicional é um glicocorticoide, um mineralocorticoide, um inibidor ACAT1 ou um anti-andrógeno. Em algumas modalidades, o glicocorticoide é beclometasona, betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona ou triancinolona. Em algumas modalidades, o mineralocorticoide é fludrocortisona.

[0027] Em algumas modalidades, o agente quimioterápico adicional é outro antagonista de CRF_1 . Em algumas modalidades, o antagonista de CRF_1 é



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0028] Em algumas modalidades, o antagonista de CRF₁ é



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0029] Em algumas modalidades, o método compreende adicionalmente um tratamento adicional selecionado de ressecção cirúrgica dos tumores e radioterapia, ou uma combinação dos mesmos.

[0030] Em algumas modalidades, a terapia adicional é a ressecção cirúrgica e a ressecção cirúrgica é antes da, após a e/ou concomitante com a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica, ou de

qualquer combinação dos mesmos.

[0031] Em algumas modalidades, a ressecção cirúrgica é anterior à administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica. Em algumas modalidades, a ressecção cirúrgica é após a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica. Em algumas modalidades, a ressecção cirúrgica é simultânea com a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

[0032] Em algumas modalidades, o tratamento adicional é a radioterapia e a radioterapia é antes da, depois da e/ou concomitante com a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica, ou de qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, a radioterapia é anterior à administração do antagonista de CRF_1 de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

[0033] Em algumas modalidades, a radioterapia é após a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica. Em algumas modalidades, a radioterapia é concomitante com a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

[0034] Aspectos e vantagens adicionais da presente

divulgação se tornarão prontamente aparentes para aqueles habilitados na técnica a partir da seguinte descrição detalhada, em que apenas modalidades ilustrativas da presente divulgação são mostradas e descritas. Como será percebido, a presente divulgação é capaz de outras e diferentes modalidades, e seus vários detalhes são capazes de modificações em vários aspectos óbvios, tudo sem se afastar da divulgação. Por conseguinte, os desenhos e a descrição devem ser considerados como ilustrativos por natureza e não como restritivos.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[0035] Todas as publicações, as patentes e os pedidos de patentes mencionados nesse relatório descritivo são incorporados nesse documento por referência na mesma medida como se cada publicação, patente ou pedido de patente individual fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência. Na medida em que as publicações e as patentes ou os pedidos de patentes incorporados por referência contradizem a divulgação contida no relatório descritivo, o relatório descritivo se destina a substituir e/ou ter precedência sobre qualquer material contraditório.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0036] As novas características da invenção são apresentadas com particularidade nas reivindicações anexas. Uma melhor compreensão das características e das vantagens da presente invenção será obtida por referência à seguinte descrição detalhada que estabelece modalidades ilustrativas, nas quais os princípios da invenção são usados, e os desenhos anexos (também "Figura" e "FIG." nesse documento), dos quais:

[0037] **FIGs. 1A-1B.** Uma representação esquemática do estudo de escalonamento de dose intrapaciente para avaliar a segurança, a farmacocinética e a farmacodinâmica **(A)**. Uma representação esquemática da inibição de CRF₁ com um antagonista de CRF₁ (Composto 1) **(B)**.

[0038] **FIG. 2.** Representação gráfica da farmacocinética (proporcional à dose, exposição adequada em doses seguras) em pacientes com CAH após 14 dias de dosagem uma vez ao dia em cada nível de dose com um antagonista de CRF₁ (Composto 1).

[0039] **FIG. 3.** Representação gráfica da farmacocinética (proporcional à dose, exposição adequada em doses seguras) em pacientes com CAH após 14 dias de dosagem uma vez ao dia em cada nível de dose com um antagonista de CRF₁ (Composto 1).

[0040] **FIG. 4.** Representação gráfica da resposta ao nível do paciente (medindo os níveis de ACTH) a um antagonista de CRF₁ (Composto 1).

[0041] **FIGs. 5A-5B.** Representação gráfica da resposta ao nível do paciente de respondedores da amostra (medindo os níveis de ACTH) a um antagonista de CRF₁ [indivíduo 003001 **(A)**; indivíduo 007002 **(B)**].

[0042] **FIG. 6.** Representação gráfica da resposta ao nível do paciente (medindo os níveis de 17-OHP) a um antagonista de CRF₁ (Composto 1).

[0043] **FIGs. 7A-7B.** Representação gráfica da resposta ao nível do paciente de respondedores da amostra (medindo os níveis de 17-OHP) a um antagonista de CRF₁ [indivíduo 003001 **(A)**; indivíduo 007002 **(B)**].

[0044] **FIG. 8.** Representação gráfica da resposta ao

nível do paciente (medição dos níveis de androstenediona) a um antagonista de CRF₁ (Composto 1).

[0045] **FIGs. 9A-9B.** Representação gráfica da resposta ao nível do paciente de respondedores da amostra (medição dos níveis de androstenediona) a um antagonista de CRF₁ (Composto 1) [indivíduo 003001 **(A)**; indivíduo 007002 **(B)**].

[0046] **FIGs. 10A-10B.** Imagens de um paciente com pré-tratamento de TART com um antagonista de CRF₁ (Composto 1) **(A)** e 6 semanas após o tratamento com um antagonista de CRF₁ (Composto 1) **(B)**.

[0047] **FIGs. 11A-11B.** Representação gráfica de um ensaio de ligação *in vitro* de um antagonista de CRF₁ (Composto 1); Ligação de ¹²⁵I-sauvagina a membranas cerebelares de rato uma hora após administração oral de doses crescentes de Composto 1 **(A)** e inibição *in vivo* da atividade induzida por CRF após tratamento com um antagonista de CRF₁; Composto 1 (oral, 10 mg/kg) **(B)**.

[0048] **FIGs. 12A-12B.** Representação gráfica dos níveis de ACTH **(A)** e níveis de 17-OHP **(B)** após o tratamento com um antagonista de CRF₁ (Composto 1).

[0049] **FIGs. 13.** Representação gráfica das respostas hormonais após tratamento com um antagonista de CRF₁ (Composto 1).

[0050] **FIGs. 14** representa a prova de conceito e a dosagem escalonada QD às 22h.

[0051] **FIGs. 15A-15D** são representações gráficas de mudanças na androstenediona vistas em participantes da Coorte A e da Coorte B.

[0052] **FIGs. 16A-16D** são representações gráficas das mudanças na 17-hidroxiprogesterona vistas nos participantes

da Coorte A e da Coorte B.

[0053] **FIGs. 17A-17D** são representações gráficas de alterações no hormônio adrenocorticotrópico vistas em participantes da Coorte A e Coorte B.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0054] Embora várias modalidades da invenção tenham sido mostradas e descritas nesse documento, será óbvio para aqueles habilitados na técnica que tais modalidades são fornecidas apenas a título de exemplo. Numerosas variações, mudanças e substituições podem ocorrer para aqueles habilitados na técnica sem se afastar da invenção. Deve ser entendido que várias alternativas às modalidades da invenção descritas nesse documento podem ser empregadas.

I. Definições

[0055] As abreviações usadas nesse documento têm o seu significado convencional dentro das artes químicas e biológicas. As estruturas e fórmulas químicas estabelecidas nesse documento são construídas de acordo com as regras padrão de valência química conhecidas nas técnicas químicas.

[0056] Onde os grupos substituintes são especificados por suas fórmulas químicas convencionais, escritas da esquerda para a direita, eles abrangem igualmente os substituintes quimicamente idênticos que resultariam da escrita da estrutura da direita para a esquerda, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ é equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

[0057] O termo “alquila”, por si só ou como parte de outro substituinte, significa, a menos que indicado de outra forma, uma cadeia de carbono linear (ou seja, não ramificada) ou ramificada (ou carbono), ou uma combinação dos mesmos, que pode ser totalmente saturada, mono- ou poli-insaturada

e podem incluir radicais mono-, di- e multivalentes, tendo o número de átomos de carbono designado (isto é, C₁-C₁₀ significa um a dez carbonos). Alquila é uma cadeia não ciclizada. Exemplos de radicais de hidrocarbonetos saturados incluem, mas não estão limitados a, grupos, tais como, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, t-butila, isobutila, sec-butila, (ciclohexil)metila, homólogos e isômeros de, por exemplo, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila e semelhantes. Um grupo alquila insaturado é aquele que tem uma ou mais de ligações duplas ou ligações triplas. Exemplos de grupos alquila insaturados incluem, mas não estão limitados a, vinila, 2-propenila, crotila, 2-isopentenila, 2-(butadienila), 2,4-pentadienila, 3-(1,4-pentadienila), etinila, 1- e 3-propinila, 3-butinila e os homólogos e isômeros superiores. Um alcoxi é um alquila ligado ao restante da molécula por meio de um ligante de oxigênio (-O-).

[0058] O termo “alquilenos”, por si só ou como parte de outro substituinte, significa, a menos que indicado de outra forma, um radical divalente derivado de um alquila, como exemplificado, mas não limitado por -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Tipicamente, um grupo alquila (ou alquilenos) terá de 1 a 24 átomos de carbono, com aqueles grupos tendo 10 ou menos átomos de carbono sendo preferidos nesse documento. Um “alquila inferior” ou “alquilenos inferior” é um grupo alquila ou alquilenos de cadeia mais curta, geralmente tendo oito ou menos átomos de carbono. O termo “alquilenos”, por si só ou como parte de outro substituinte, significa, a menos que indicado de outra forma, um radical divalente derivado de um alqueno.

[0059] O termo "heteroalquila", por si só ou em combinação com outro termo, significa, salvo indicação em contrário, uma cadeia linear ou ramificada estável, ou combinações das mesmas, incluindo pelo menos um átomo de carbono e pelo menos um heteroátomo (por exemplo, O, N, P, Si e S), e em que os átomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o heteroátomo de nitrogênio pode opcionalmente ser quaternizado. O(s) heteroátomo(s) (por exemplo, N, S, Si ou P) podem ser colocados em qualquer posição interior do grupo heteroalquila ou na posição na qual o grupo alquila está ligado ao restante da molécula. O heteroalquila é uma cadeia não ciclizada. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a: $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, -CH=CH-O-CH_3 , $\text{-Si(CH}_3\text{)}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, $\text{-CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, -O-CH_3 , $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$, e -CN . Até dois ou três heteroátomos podem ser consecutivos, tais como, por exemplo, $\text{-CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ e $\text{-CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$. Uma porção heteroalquila pode incluir um heteroátomo (por exemplo, O, N, S, Si ou P). Uma porção heteroalquila pode incluir dois heteroátomos opcionalmente diferentes (por exemplo, O, N, S, Si ou P). Uma porção heteroalquila pode incluir três heteroátomos opcionalmente diferentes (por exemplo, O, N, S, Si ou P). Uma porção heteroalquila pode incluir quatro heteroátomos opcionalmente diferentes (por exemplo, O, N, S, Si ou P). Uma porção heteroalquila pode incluir cinco heteroátomos opcionalmente diferentes (por exemplo, O, N, S, Si ou P). Uma porção heteroalquila pode incluir até 8 heteroátomos opcionalmente diferentes (por exemplo, O, N, S, Si ou P).

[0060] De forma similar, o termo “heteroalquileno”, por si só ou como parte de outro substituinte, significa, a menos que indicado de outra forma, um radical divalente derivado de heteroalquila, como exemplificado, mas não limitado por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquileno, os heteroátomos também podem ocupar um ou ambos os terminais da cadeia (por exemplo, alquilenoxi, alquilenodioxi, alquilenamino, alquilenodiamino e semelhantes). Além disso, para grupos de ligação alquileno e heteroalquileno, nenhuma orientação do grupo de ligação está implícita na direção na qual a fórmula do grupo de ligação é escrita. Por exemplo, a fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ representa $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ e $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$. Como descrito acima, os grupos heteroalquila, como usados nesse documento, incluem aqueles grupos que estão ligados ao restante da molécula através de um heteroátomo, tal como $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, e/ou $-\text{SO}_2\text{R}'$. Onde “heteroalquila” é recitado, seguido por recitações de grupos heteroalquila específicos, tal como $-\text{NR}'\text{R}''$ ou semelhantes, será entendido que os termos heteroalquila e $-\text{NR}'\text{R}''$ não são redundantes ou mutuamente exclusivos. Em vez disso, os grupos heteroalquila específicos são recitados para adicionar clareza. Assim, o termo “heteroalquila” não deve ser interpretado nesse documento como excluindo grupos heteroalquila específicos, tal como $-\text{NR}'\text{R}''$ ou semelhantes.

[0061] Os termos “cicloalquila” e “heterocicloalquila”, por si próprios ou em combinação com outros termos, significam, salvo indicação em contrário, versões cíclicas de “alquila” e “heteroalquila”, respectivamente. Cicloalquila e heterocicloalquila não são aromáticos.

Adicionalmente, para o heterocicloalquila, um heteroátomo pode ocupar a posição na qual o heterociclo é ligado ao restante da molécula. Exemplos de cicloalquila incluem, mas não estão limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, 1-ciclo-hexenila, 3-ciclo-hexenila, ciclo-heptila e semelhantes. Exemplos de heterocicloalquila incluem, mas não estão limitados a, 1-(1,2,5,6-tetra-hidropiridila), 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila, 4-morfolinila, 3-morfolinila, tetra-hidrofuran-2-ila, tetra-hidrofuran-3-ila, tetra-hidrotien-2-ila, tetra-hidrotien-3-ila, 1-piperazinila, 2-piperazinila e semelhantes. Um "cicloalquileno" e um "heterocicloalquileno", sozinhos ou como parte de outro substituinte, significa um radical divalente derivado de um cicloalquila e heterocicloalquila, respectivamente. "Cicloalquila" também se refere a anéis de hidrocarbonetos bicíclicos e policíclicos, tais como, por exemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc.

[0062] Os termos "halo" ou "halogênio", por si próprios ou como parte de outro substituinte, significam, salvo indicação em contrário, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Adicionalmente, termos, tais como, "haloalquila" pretendem incluir mono-haloalquila e poli-haloalquila. Por exemplo, o termo "haloalquila (C₁-C₄)" inclui, mas não está limitado a, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila e semelhantes.

[0063] O termo "acila" significa, salvo indicação em contrário, -C(O)R onde R é um alquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído,

heteroalquila substituído ou não substituído, heterocicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, ou heteroarila substituído ou não substituído.

[0064] O termo "arila" significa, salvo indicação em contrário, um substituinte de hidrocarboneto poli-insaturado, aromático, que pode ser um único anel ou vários anéis (de preferência de 1 a 3 anéis) que são fundidos (isto é, um arila de anel fundido) ou ligado covalentemente. Um arila de anel fundido refere-se a vários anéis fundidos entre si, em que pelo menos um dos anéis fundidos é um anel arila. O termo "heteroarila" refere-se a grupos arila (ou anéis) que contêm pelo menos um heteroátomo, tal como N, O ou S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre são opcionalmente oxidados, e o(s) átomo(s) de nitrogênio é(são) opcionalmente quaternizado(s). Assim, o termo "heteroarila" inclui grupos heteroarila de anel fundido (isto é, vários anéis fundidos em que pelo menos um dos anéis fundidos é um anel heteroaromático). Um heteroarileno com anel fundido em 5,6 refere-se a dois anéis fundidos entre si, em que um anel tem 5 membros e o outro anel tem 6 membros, e em que pelo menos um anel é um anel heteroarila. Da mesma forma, um heteroarileno com anel fundido em 6,6 refere-se a dois anéis fundidos entre si, em que um anel tem 6 membros e o outro anel tem 6 membros, e em que pelo menos um anel é um anel heteroarila. E um heteroarileno com anel fundido em 6,5 refere-se a dois anéis fundidos entre si, em que um anel tem 6 membros e o outro anel tem 5 membros, e em que pelo menos um anel é um anel heteroarila. Um grupo heteroarila pode ser ligado ao restante da molécula por meio de um carbono ou

heteroátomo. Exemplos não limitativos de grupos arila e heteroarila incluem fenila, naftila, pirrolila, pirazolila, piridazinila, triazinila, pirimidinila, imidazolila, pirazinila, purinila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, furila, tienila, piridila, pirimidila, benzotiazolila, benzoxazoíla, benzimidazolila, benzofurano, isobenzofuranila, indolila, isoindolila, benzotiofenila, isoquinolila, quinoxalinila, quinolila, 1-naftila, 2-naftila, 4-bifenila, 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 3-pirazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, pirazinila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 2-fenil-4-oxazolila, 5-oxazolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-furila, 3-furila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 2-pirimidila, 4-pirimidila, 5-benzotiazolila, purinila, 2-benzimidazolila, 5-indolila, 1-isoquinolila, 5-isoquinolila, 2-quinoxalinila, 5-quinoxalinila, 3-quinolila e 6-quinolila. Os substituintes para cada um dos sistemas de anel de arila e heteroarila mencionados acima são selecionados do grupo de substituintes aceitáveis descrito abaixo. Um “arileno” e um “heteroarileno”, isoladamente ou como parte de outro substituinte, significam um radical divalente derivado de um arila e heteroarila, respectivamente. Um substituinte do grupo heteroarila pode ser -O- ligado a heteroátomo no anel nitrogênio.

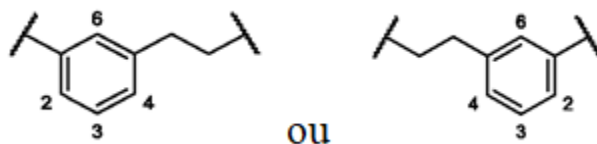
[0065] Os anéis espirocíclicos são dois ou mais anéis em que os anéis adjacentes estão ligados através de um único átomo. Os anéis individuais dentro dos anéis espirocíclicos podem ser idênticos ou diferentes. Os anéis individuais em anéis espirocíclicos podem ser substituídos ou não

substituídos e podem ter substituintes diferentes de outros anéis individuais dentro de um conjunto de anéis espirocíclicos. Possíveis substituintes para anéis individuais dentro de anéis espirocíclicos são os possíveis substituintes para o mesmo anel quando não fazem parte de anéis espirocíclicos (por exemplo, substituintes para anéis cicloalquila ou heterocicloalquila). Os anéis espirocíclicos podem ser cicloalquila substituído ou não substituído, cicloalquilenos substituído ou não substituído, heterocicloalquila substituído ou não substituído ou heterocicloalquilenos substituído ou não substituído e anéis individuais dentro de um grupo de anel espirocíclico podem ser qualquer um da lista imediatamente anterior, incluindo ter todos os anéis de um tipo (por exemplo, todos anéis sendo heterocicloalquilenos substituído em que cada anel pode ser o mesmo heterocicloalquilenos ou heterocicloalquilenos diferente substituído). Quando se refere a um sistema de anel espirocíclico, anéis espirocíclicos heterocíclicos significam anéis espirocíclicos em que pelo menos um anel é um anel heterocíclico e em que cada anel pode ser um anel diferente. Quando se refere a um sistema de anel espirocíclico, anéis espirocíclicos substituídos significam que pelo menos um anel é substituído e cada substituinte pode ser opcionalmente diferente.

[0066] O símbolo “” indica o ponto de ligação de uma porção química ao restante de uma molécula ou fórmula química.

[0067] O termo “oxo”, como usado nesse documento, significa um oxigênio que está duplamente ligado a um átomo de carbono.

[0068] O termo "alquilarileno" como uma porção de arileno covalentemente ligada a uma porção de alquilenos (também referido nesse documento como um ligante de alquilenos). Nas modalidades, o grupo alquilarileno tem a fórmula:



[0069] Uma porção alquilarileno pode ser substituída (por exemplo, com um grupo substituinte) na porção alquilenos ou no ligante de arileno (por exemplo, nos carbonos 2, 3, 4 ou 6) com halogênio, oxo, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-CHO$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2CH_3$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, alquila C_1 - C_5 substituído ou não substituído ou heteroalquila de 2 a 5 membros substituído ou não substituído). Nas modalidades, o alquilarileno é não substituído.

[0070] Cada um dos termos acima (por exemplo, "alquila", "heteroalquila", "cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila" e "heteroarila") inclui as formas substituídas e não substituídas do radical indicado. Substituintes preferidos para cada tipo de radical são fornecidos abaixo.

[0071] Substituintes para os radicais alquila e heteroalquila (incluindo aqueles grupos frequentemente referidos como alquilenos, alquenila, heteroalquilenos, heteroalquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila e heterocicloalquenila) podem ser um ou mais de uma variedade de grupos selecionados de, mas não limitado a, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-$

SR', -halogênio, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -NR'NR''R''', -ONR'R'', -NR'C(O)NR''NR''R''', -CN, -NO₂, -NR'SO₂R'', -NR'C(O)R'', -NR'C(O)-OR'', -NR'OR'', em um número que varia de zero a (2m' + 1), em que m' é o número total de átomos de carbono em tal radical. R, R', R'', R''', e R''', cada um, de preferência, refere-se independentemente a hidrogênio, heteroalquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, heterocicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído (por exemplo, arila substituído com 1-3 halogênios), grupos heteroarila substituído ou não substituído, alquila substituído ou não substituído, alcoxi ou tioalcoxi, ou grupos arilalquila. Quando um composto descrito nesse documento inclui mais de um grupo R, por exemplo, cada um dos grupos R é independentemente selecionado como cada grupo R', R'', R''' e R'''' quando mais de um desses grupos está presente. Quando R' e R'' estão ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, eles podem ser combinados com o átomo de nitrogênio para formar um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros. Por exemplo, -NR'R'' inclui, mas não está limitado a, 1-pirrolidinila e 4-morfolinila. A partir da discussão acima de substituintes, um versado na técnica entenderá que o termo "alquil" se destina a incluir grupos incluindo átomos de carbono ligados a grupos diferentes de grupos de hidrogênio, tais como, haloalquila (por exemplo, -CF₃ e -CH₂CF₃) e acila (por exemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, e semelhantes).

[0072] Semelhante aos substituintes descritos para o radical alquila, substituintes para os grupos arila e heteroarila são variados e são selecionados de, por exemplo: -OR', -NR'R'', -SR', -halogênio, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -NR'NR''R''', -ONR'R'', -NR'C(O)NR''NR'''R''', -CN, -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcóxi (C₁-C₄), e fluoroalquila (C₁-C₄), -NR'SO₂R'', -NR'C(O)R'', -NR'C(O)-OR'', -NR'OR'', em um número que varia de zero ao número total de valências abertas no sistema de anéis aromáticos; e onde R', R'', R''', e R'''' são preferencialmente independentemente selecionados de hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, heteroalquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, heterocicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído e heteroarila substituído ou não substituído. Quando um composto descrito nesse documento inclui mais do que um grupo R, por exemplo, cada um dos grupos R é independentemente selecionado como cada um dos grupos R', R'', R''' e R'''' quando mais do que um de esses grupos está presente.

[0073] Substituintes para anéis (por exemplo, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno ou heteroarileno) podem ser representados como substituintes no anel, em vez de em um átomo específico de um anel (comumente referido como um substituinte flutuante). Nesse caso, o substituinte pode ser ligado a qualquer um dos átomos do

anel (obedecendo às regras de valência química) e no caso de anéis fundidos ou anéis espirocíclicos, um substituinte representado como associado a um membro dos anéis fundidos ou anéis espirocíclicos (um substituinte flutuante em um único anel), pode ser um substituinte em qualquer um dos anéis fundidos ou anéis espirocíclicos (um substituinte flutuante em vários anéis). Quando um substituinte está ligado a um anel, mas não a um átomo específico (um substituinte flutuante), e um subscrito para o substituinte é um número inteiro maior que um, os substituintes múltiplos podem estar no mesmo átomo, mesmo anel, átomos diferentes, diferentes anéis fundidos, diferentes anéis espirocíclicos e cada substituinte pode ser opcionalmente diferente. Quando um ponto de ligação de um anel ao restante de uma molécula não está limitado a um único átomo (um substituinte flutuante), o ponto de ligação pode ser qualquer átomo do anel e, no caso de um anel fundido ou anel espirocíclico, qualquer átomo de qualquer um dos anéis fundidos ou anéis espirocíclicos, obedecendo às regras de valência química. Onde um anel, anéis fundidos ou anéis espirocíclicos contêm um ou mais de heteroátomos do anel e o anel, anéis fundidos ou anéis espirocíclicos são mostrados com um mais substituintes flutuantes (incluindo, mas não se limitando a, pontos de ligação ao restante da molécula), os substituintes flutuantes podem estar ligados aos heteroátomos. Onde os heteroátomos do anel são mostrados ligados a um ou mais de hidrogênios (por exemplo, um nitrogênio do anel com duas ligações aos átomos do anel e uma terceira ligação a um hidrogênio) na estrutura ou fórmula com o substituinte flutuante, quando o heteroátomo está ligado ao substituinte

flutuante, o substituinte será entendido como a substituição do hidrogênio, obedecendo às regras de valência química.

[0074] Dois ou mais substituintes podem ser opcionalmente unidos para formar grupos arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila. Esses chamados substituintes formadores de anel são tipicamente, embora não necessariamente, encontrados ligados a uma estrutura de base cíclica. Em uma modalidade, os substituintes formadores de anel estão ligados a membros adjacentes da estrutura de base. Por exemplo, dois substituintes formadores de anel ligados a membros adjacentes de uma estrutura de base cíclica criam uma estrutura de anel fundido. Em outra modalidade, os substituintes formadores de anel estão ligados a um único membro da estrutura de base. Por exemplo, dois substituintes formadores de anel ligados a um único membro de uma estrutura de base cíclica criam uma estrutura espirocíclica. Em ainda outra modalidade, os substituintes formadores de anel são ligados a membros não adjacentes da estrutura de base.

[0075] Dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem opcionalmente formar um anel de fórmula $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, em que T e U são independentemente NR-, -O-, -CRR'-, ou uma ligação simples, e q é um número inteiro de 0 a 3. Alternativamente, dois dos substituintes em átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos por um substituinte da fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, em que A e B são independentemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'-, ou uma ligação simples, e r é um número inteiro de 1 a 4. Uma das ligações simples do novo anel assim formado pode ser opcionalmente substituída por uma ligação dupla.

Alternativamente, dois dos substituintes nos átomos adjacentes do anel arila ou heteroarila podem ser opcionalmente substituídos por um substituinte da fórmula - (CRR')_s-X'- (C'R''R''')_d-, em que s e d são independentemente números inteiros de 0 a 3, e X' é -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, ou -S(O)₂NR'-. Os substituintes R, R', R'' e R''' são, de preferência, independentemente selecionados de hidrogênio, alquila substituído ou não substituído, heteroalquila substituído ou não substituído, cicloalquila substituído ou não substituído, heterocicloalquila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído, e heteroarila substituído ou não substituído.

[0076] Como usado nesse documento, os termos “heteroátomo” ou “heteroátomo do anel” devem incluir oxigênio (O), nitrogênio (N), enxofre (S), fósforo (P) e silício (Si).

[0077] Um “grupo substituinte”, como usado nesse documento, significa um grupo selecionado das seguintes porções:

(A) oxo, halogênio, CF₃, CN, OH, NH₂, COOH, CONH₂, NO₂, SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquila não substituído, heteroalquila não substituído, cicloalquila não substituído, heterocicloalquila não substituído, arila não substituído, e heteroalquila não substituído,

(B) alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, substituído com pelo menos um substituinte selecionado de:

(i) oxo, halogênio, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, alquila não substituído, heteroalquila não substituído, cicloalquila não substituído, heterocicloalquila não substituído, arila não substituído, e heteroalquila não substituído,

(ii) alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, substituído com pelo menos um substituinte selecionado de:

(a) oxo, halogênio, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, alquila não substituído, heteroalquila não substituído, cicloalquila não substituído, heterocicloalquila não substituído, arila não substituído, e heteroalquila não substituído,

(b) alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, substituído com pelo menos um substituinte selecionado de: oxo, halogênio, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, alquila não substituído, heteroalquila não substituído, cicloalquila não substituído, heterocicloalquila não substituído, arila não substituído, heteroarila não substituído.

[0078] Um "substituinte de tamanho limitado" ou "grupo

substituente de tamanho limitado", como usado nesse documento, significa um grupo selecionado de todos os substituintes descritos acima para um "grupo substituinte", em que cada alquila substituído ou não substituído é um alquila C₁-C₂₀ substituído ou não substituído, cada heteroalquila substituído ou não substituído é um heteroalquila substituído ou não substituído de 2 a 20 membros, cada cicloalquila substituído ou não substituído é um cicloalquila C₃-C₈ substituído ou não substituído, cada heterocicloalquila substituído ou não substituído é um heterocicloalquila substituído ou não substituído de 3 a 8 membros, cada arila substituído ou não substituído é um arila C₆-C₁₀ substituído ou não substituído, e cada heteroarila substituído ou não substituído é um heteroarila substituído ou não substituído de 5 a 10 membros.

[0079] Um "substituente inferior" ou "grupo substituinte inferior", como usado nesse documento, significa um grupo selecionado de todos os substituintes descritos acima para um "grupo substituinte", em que cada alquila substituído ou não substituído é um alquila C₁-C₈ substituído ou não substituído, cada heteroalquila substituído ou não substituído é um heteroalquila substituído ou não substituído de 2 a 8 membros, cada cicloalquila substituído ou não substituído é um cicloalquila C₃-C₇ substituído ou não substituído, cada heterocicloalquila substituído ou não substituído é um heterocicloalquila substituído ou não substituído de 3 a 7 membros, cada arila substituído ou não substituído é um arila C₆-C₁₀ substituído ou não substituído, e cada heteroarila substituído ou não substituído é um heteroarila substituído

ou não substituído de 5 a 9 membros.

[0080] Em algumas modalidades, cada grupo substituído descrito nos compostos nesse documento é substituído com pelo menos um grupo substituinte. Mais especificamente, em algumas modalidades, cada alquila substituído, heteroalquila substituído, cicloalquila substituído, heterocicloalquila substituído, arila substituído, heteroarila substituído, alquileno substituído, heteroalquileno substituído, cicloalquileno substituído, heterocicloalquileno substituído, arileno substituído e/ou heteroarileno substituído descrito nos compostos nesse documento são substituídos com pelo menos um grupo substituinte. Em outras modalidades, pelo menos um ou todos esses grupos são substituídos com pelo menos um grupo substituinte de tamanho limitado. Em outras modalidades, pelo menos um ou todos esses grupos são substituídos com pelo menos um grupo substituinte inferior.

[0081] Em outras modalidades dos compostos nesse documento, cada alquila substituído ou não substituído pode ser um alquila C_1 - C_{20} substituído ou não substituído, cada heteroalquila substituído ou não substituído é um heteroalquila substituído ou não substituído de 2 a 20 membros, cada cicloalquila substituído ou não substituído é um cicloalquila C_3 - C_8 substituído ou não substituído, cada heterocicloalquila substituído ou não substituído é um heterocicloalquila substituído ou não substituído de 3 a 8 membros, cada arila substituído ou não substituído é um arila C_6 - C_{10} substituído ou não substituído e/ou cada heteroarila substituído ou não substituído é um heteroarila substituído ou não substituído de 5 a 10 membros. Em algumas modalidades

dos compostos nesse documento, cada alquileno substituído ou não substituído é um alquileno C_1-C_{20} substituído ou não substituído, cada heteroalquileno substituído ou não substituído é um heteroalquileno substituído ou não substituído de 2 a 20 membros, cada cicloalquileno substituído ou não substituído é um cicloalquileno C_3-C_8 substituído ou não substituído, cada heterocicloalquileno substituído ou não substituído é um heterocicloalquileno substituído ou não substituído de 3 a 8 membros, cada arileno substituído ou não substituído é um arileno C_6-C_{10} substituído ou não substituído e/ou cada heteroarileno substituído ou não substituído é um heteroarileno substituído ou não substituído de 5 a 10 membros.

[0082] Em algumas modalidades, cada alquila substituído ou não substituído é um alquila C_1-C_8 substituído ou não substituído, cada heteroalquila substituído ou não substituído é um heteroalquila substituído ou não substituído de 2 a 8 membros, cada cicloalquila substituído ou não substituído é um cicloalquila C_3-C_7 substituído ou não substituído, cada heterocicloalquila substituído ou não substituído é um heterocicloalquila substituído ou não substituído de 3 a 7 membros, cada arila substituído ou não substituído é um arila C_6-C_{10} substituído ou não substituído e/ou cada heteroarila substituído ou não substituído é heteroarila substituído ou não substituído de 5 a 9 membros. Em algumas modalidades, cada alquileno substituído ou não substituído é um alquileno C_1-C_8 substituído ou não substituído, cada heteroalquileno substituído ou não substituído é um heteroalquileno substituído ou não substituído de 2 a 8 membros, cada cicloalquileno substituído

ou não substituído é um cicloalquileno C₃-C₇ substituído ou não substituído, cada heterocicloalquileno substituído ou não substituído é um heterocicloalquileno substituído ou não substituído de 3 a 7 membros, cada arileno substituído ou não substituído é um arileno C₆-C₁₀ substituído ou não substituído e/ou cada heteroarileno substituído ou não substituído é um heteroarileno substituído ou não substituído de 5 a 9 membros. Em algumas modalidades, o composto é uma espécie química estabelecida na seção de Exemplos, figuras ou tabelas abaixo.

[0083] Certos compostos da presente invenção possuem átomos de carbono assimétricos (centros ópticos ou quirais) ou ligações duplas; os enantiômeros, racematos, diastereômeros, tautômeros, isômeros geométricos, formas estereoisométricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R)- ou (S)- ou, como (D)- ou (L)- para aminoácidos, e os isômeros individuais estão englobados no escopo da presente invenção. Os compostos da presente invenção não incluem aqueles que são conhecidos na técnica como muito instáveis para sintetizar e/ou isolar. A presente invenção pretende incluir compostos nas formas racêmica e opticamente pura. Os isômeros opticamente ativos (R)- e (S)-, ou (D)- e (L)- podem ser preparados usando sintons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais. Quando os compostos descritos nesse documento contêm ligações olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que especificado de outra forma, pretende-se que os compostos incluam ambos os isômeros geométricos E e Z.

[0084] Como usado nesse documento, o termo "isômeros"

refere-se a compostos com o mesmo número e tipo de átomos e, portanto, o mesmo peso molecular, mas diferindo em relação ao arranjo estrutural ou configuração dos átomos.

[0085] O termo “tautômero”, como usado nesse documento, refere-se a um de dois ou mais isômeros estruturais que existem em equilíbrio e que são prontamente convertidos de uma forma isomérica para outra.

[0086] Será evidente para um habilitado na técnica que certos compostos dessa invenção podem existir em formas tautoméricas, todas essas formas tautoméricas dos compostos estando dentro do escopo da invenção.

[0087] Salvo indicação em contrário, as estruturas representadas nesse documento também pretendem incluir todas as formas estereoquímicas da estrutura; isto é, as configurações R e S para cada centro assimétrico. Portanto, isômeros estereoquímicos simples, bem como misturas enantioméricas e diastereoméricas dos presentes compostos estão dentro do escopo da invenção.

[0088] Salvo indicação em contrário, as estruturas representadas nesse documento também se destinam a incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais de átomos enriquecidos isotopicamente. Por exemplo, compostos tendo as presentes estruturas exceto para a substituição de um hidrogênio por um deutério ou trítio, ou a substituição de um carbono por carbono enriquecido com ^{13}C ou ^{14}C estão dentro do escopo dessa invenção.

[0089] Os compostos da presente invenção também podem conter proporções não naturais de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem esses compostos. Por exemplo, os compostos podem ser radiorrotulados com isótopos

radioativos, tais como, por exemplo, trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Todas as variações isotópicas dos compostos da presente invenção, sejam radioativos ou não, estão incluídas no escopo da presente invenção.

[0090] Deve ser notado que ao longo do pedido, as alternativas são escritas em grupos Markush, por exemplo, cada posição de aminoácido que contém mais de um aminoácido possível. É especificamente contemplado que cada membro do grupo Markush deve ser considerado separadamente, compreendendo assim outra modalidade, e o grupo Markush não deve ser lido como uma única unidade.

[0091] "Análogo" ou "análogo" é usado de acordo com seu significado comum em Química e Biologia e se refere a um composto químico que é estruturalmente similar a outro composto (isto é, um composto chamado de "referência"), mas difere na composição, por exemplo, na substituição de um átomo por um átomo de um elemento diferente, ou na presença de um grupo funcional particular, ou a substituição de um grupo funcional por outro grupo funcional, ou a estereoquímica absoluta de um ou mais de centros quirais do composto de referência. Consequentemente, um análogo é um composto que é similar ou comparável em função e aparência, mas não em estrutura ou origem a um composto de referência.

[0092] Os termos "um" ou "uma", conforme usados nesse documento, significam um ou mais. Além disso, a expressão "substituído com um[a]", como usada nesse documento, significa que o grupo especificado pode ser substituído com um ou mais de qualquer um ou todos os substituintes nomeados. Por exemplo, onde um grupo, tal como um grupo alquila ou heteroarila, é "substituído com um alquila $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ não

substituído, ou heteroalquila não substituído de 2 a 20 membros”, o grupo pode conter um ou mais de alquilas C₁-C₂₀ não substituídos e/ou um ou mais de heteroalquilas não substituídos de 2 a 20 membros.

[0093] Além disso, onde uma porção é substituída por um substituinte R, o grupo pode ser referido como “substituído com R”. Quando uma porção é substituída com R, a porção é substituída com pelo menos um substituinte R e cada substituinte R é opcionalmente diferente. Quando um determinado grupo R está presente na descrição de um gênero químico (tal como a Fórmula (I)), um símbolo do alfabeto romano pode ser usado para distinguir cada aparência desse grupo R específico. Por exemplo, onde múltiplos substituintes R¹³ estão presentes, cada substituinte R¹³ pode ser distinguido como R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, etc., em que cada um de R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, etc. é definido dentro do escopo da definição de R¹³ e opcionalmente de forma diferente.

[0094] Uma “porção detectável”, como usado nesse documento, refere-se a uma porção que pode ser covalentemente ou não covalentemente ligada a um composto ou uma biomolécula que pode ser detectado(a), por exemplo, usando técnicas conhecidas na técnica. Nas modalidades, a porção detectável é ligada covalentemente. A porção detectável pode fornecer formação de imagens do composto ou biomolécula ligado(a). A porção detectável pode indicar o contato entre dois compostos. Porções detectáveis de exemplo são fluoróforos, anticorpos, matrizes reativas, porções radiorrotuladas, agentes de contraste magnético e pontos quânticos. Os fluoróforos de exemplo incluem fluoresceína, rodamina, GFP, cumarina, FITC, Alexa fluor, Cy3, Cy5, BODIPY e corantes de

cianina. Radionuclídeos de exemplo incluem Flúor-18, Gálio-68 e Cobre-64. Agentes de contraste magnético de exemplo incluem gadolínio, óxido de ferro e ferro-platina e manganês.

[0095] As descrições de compostos da presente invenção são limitadas por princípios de ligação química conhecidos pelos habilitados na técnica. Por conseguinte, onde um grupo pode ser substituído por um ou mais de uma série de substituintes, tais substituições são selecionadas de modo a cumprir os princípios de ligação química e para resultar em compostos que não são inerentemente instáveis e/ou seriam conhecidas por um dos habilitados comuns na técnica como provavelmente seria instável sob condições ambientais, tais como, condições aquosas, neutras e várias fisiológicas conhecidas. Por exemplo, um heterocicloalquila ou heteroarila é ligado ao restante da molécula por meio de um heteroátomo do anel em conformidade com os princípios de ligação química conhecidos pelos habilitados na técnica, evitando assim compostos inerentemente instáveis.

[0096] O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" pretende incluir sais dos compostos ativos que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes específicos encontrados nos compostos descritos nesse documento. Quando os compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente ácidas, os sais de adição de base podem ser obtidos contactando a forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, pura ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis incluem sódio, potássio, cálcio, amônio, amino orgânico ou sal de magnésio ou um sal similar. Quando os

compostos da presente invenção contêm funcionalidades relativamente básicas, os sais de adição de ácido podem ser obtidos por contato da forma neutra de tais compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, puro ou em um solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, como ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbônico, mono-hidrogenocarbônico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenossulfúrico, iodídrico ou fosforoso e semelhantes, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos como acético, propiônico, isobutírico, maleico, malônico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, benzenossulfônico, p-tolilsulfônico, cítrico, tartárico, oxálico, metanossulfônico e semelhantes. Também estão incluídos os sais de aminoácidos, tal como arginato e semelhantes, e os sais de ácidos orgânicos, tais como ácidos glucurônicos ou galactunóricos e semelhantes (ver, por exemplo, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19). Certos compostos específicos da presente invenção contêm funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de base ou de ácido.

[0097] Assim, os compostos da presente invenção podem existir como sais, tais como com ácidos farmacêuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui esses sais. Exemplos não limitativos de tais sais incluem cloridratos, bromidratos, fosfatos, sulfatos, metanossulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos,

propionatos, tartaratos (por exemplo, (+)-tartaratos, (-)-tartaratos ou misturas dos mesmos, incluindo misturas racêmicas), succinatos, benzoatos e sais com aminoácidos, tais como ácido glutâmico e sais de amônio quaternário (por exemplo, iodeto de metila, iodeto de etila e semelhantes). Estes sais podem ser preparados por métodos conhecidos dos habilitados na técnica.

[0098] As formas neutras dos compostos são regeneradas preferencialmente por contato do sal com uma base ou ácido e isolando o composto precursor da maneira convencional. A forma precursora do composto pode diferir das várias formas de sal em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares. Nas modalidades, os compostos da presente invenção contêm funcionalidades básicas e ácidas que permitem que os compostos sejam convertidos em sais de adição de base ou de ácido. As formas neutras dos compostos podem ser regeneradas por contato do sal com uma base ou um ácido e isolando o composto precursor de uma maneira convencional. A forma precursora dos compostos difere das várias formas de sal em certas propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares, mas, a menos que especificamente indicado, os sais divulgados nesse documento são equivalentes à forma precursora do composto para as finalidades da presente invenção.

[0099] Além das formas de sal, a presente invenção fornece compostos, que estão em uma forma de pró-fármaco. Os pró-fármacos dos compostos descritos nesse documento são aqueles compostos que rapidamente sofrem alterações químicas sob condições fisiológicas para fornecer os compostos da presente invenção. Os pró-fármacos dos compostos nesse

documento descritos podem ser convertidos *in vivo* após a administração. Adicionalmente, os pró-fármacos podem ser convertidos nos compostos da presente invenção por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex vivo*, tal como, por exemplo, quando em contato com uma enzima ou um reagente química(o) adequada(o).

[00100] Certos compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas, bem como em formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não solvatadas e estão englobadas no escopo da presente invenção. Certos compostos da presente invenção podem existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para os usos contemplados pela presente invenção e se destinam a estar dentro do escopo da presente invenção.

[00101] “Excipiente farmacologicamente aceitável” e “carreador farmacologicamente aceitável” referem-se a uma substância que auxilia na administração de um composto e absorção por um indivíduo e pode ser incluída nas composições da presente invenção sem causar um efeito toxicológico adverso significativo sobre o paciente. Exemplos não limitativos de excipientes farmacologicamente aceitáveis incluem água, NaCl, soluções salinas normais, soluções de Ringer com lactato, sacarose normal, glicose normal, aglutinantes, cargas, desintegrantes, lubrificantes, revestimentos, adoçantes, aromas, soluções salinas (tal como solução de Ringer), álcoois, óleos, gelatinas, carboidratos, tais como, lactose, amilose ou amido, ésteres de ácidos graxos, hidroximetilcelulose, polivinilpirrolidina e

corantes e semelhantes. Essas preparações podem ser esterilizadas e, se desejado, misturadas com agentes auxiliares, tais como, lubrificantes, conservantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, sais para influenciar a pressão osmótica, tampões, colorantes e/ou substâncias aromáticas e semelhantes que não reagem deletериamente com os compostos da invenção. Um habilitado na técnica reconhecerá que outros excipientes farmacêuticos são úteis na presente invenção.

[00102] O termo “preparação” se destina a incluir a formulação do composto ativo com material encapsulante como um carreador, fornecendo uma cápsula na qual o componente ativo, com ou sem outros carreadores, está rodeado por um carreador, que está, portanto, em associação com isto. De forma similar, tabletes e pastilhas estão incluídos. Comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, tabletes e pastilhas podem ser usados como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral.

[00103] Um “inibidor de CRF1” refere-se a um composto (por exemplo, compostos descritos nesse documento) que reduz a atividade de CRF1 quando comparado a um controle, tal como ausência do composto ou um composto com inatividade conhecida.

[00104] Os termos “polipeptídeo”, “peptídeo” e “proteína” são usados indistintamente nesse documento para se referir a um polímero de resíduos de aminoácidos, em que o polímero pode ser opcionalmente conjugado a uma porção que não consiste em aminoácidos. Os termos se aplicam a polímeros de aminoácidos nos quais um ou mais de resíduos de aminoácidos é(são) um mimético químico artificial de um

aminoácido de ocorrência natural correspondente, bem como a polímeros de aminoácidos de ocorrência natural e polímeros de aminoácidos de ocorrência não natural. Nas modalidades, os termos “polipeptídeo”, “peptídeo” e “proteína”, usados indistintamente nesse documento, referem-se a uma forma polimérica de aminoácidos de qualquer comprimento, que pode incluir aminoácidos geneticamente codificados e não geneticamente codificados, aminoácidos modificados ou derivados química ou bioquimicamente e polipeptídeos tendo estruturas polipeptídicas modificadas. Os termos incluem proteínas de fusão, incluindo, mas não se limitando a, proteínas de fusão com uma sequência de aminoácidos heteróloga; proteínas de fusão com sequências líderes heterólogas e homólogas, com ou sem resíduos de metionina N-terminal; proteínas rotuladas imunologicamente; e semelhantes.

[00105] Um polipeptídeo ou uma célula é “recombinante” quando é artificial ou manipulado, ou derivado de ou contém um(a) proteína ou ácido nucleico artificial ou manipulada(o) (*por exemplo*, não natural ou tipo não selvagem). Por exemplo, um polinucleotídeo que é inserido em um vetor ou qualquer outra localização heteróloga, *por exemplo*, em um genoma de um organismo recombinante, de modo que não esteja associado a sequências de nucleotídeos que normalmente flanqueiam o polinucleotídeo, pois é encontrado na natureza, é um polinucleotídeo recombinante. Uma proteína expressada *in vitro* ou *in vivo* a partir de um polinucleotídeo recombinante é um exemplo de um polipeptídeo recombinante. Da mesma forma, uma sequência de polinucleotídeos que não aparece na natureza, *por exemplo*, um variante de um gene de ocorrência

natural, é recombinante.

[00106] “Contactar” é usado de acordo com seu significado comum e se refere ao processo de permitir que pelo menos duas espécies distintas (por exemplo, compostos químicos incluindo biomoléculas ou células) se tornem suficientemente proximais para reagir, interagir ou tocar fisicamente. Deve ser apreciado; no entanto, o produto de reação resultante pode ser produzido diretamente a partir de uma reação entre os reagentes adicionados ou de um intermediário de um ou mais dos reagentes adicionados que podem ser produzidos na mistura reacional.

[00107] O termo “contactar” pode incluir permitir que duas espécies reajam, interajam ou se toquem fisicamente, em que as duas espécies podem ser um composto como descrito nesse documento e uma proteína ou enzima. Em algumas modalidades, o contato inclui permitir que um composto descrito nesse documento interaja com uma proteína ou enzima que está envolvida em uma via de sinalização (por exemplo, via de MAP quinase).

[00108] Como definido nesse documento, o termo “ativação”, “ativar”, “ativando” e semelhantes em referência a uma proteína refere-se à conversão de uma proteína em um derivado biologicamente ativo a partir de um estado inicial inativo ou desativado. Os termos ativação de referência, ou ativação, sensibilização ou regulação positiva de transdução de sinal ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína diminuída em uma doença.

[00109] Os termos “agonista”, “ativador”, “regulador positivo”, etc. referem-se a uma substância capaz de aumentar de forma detectável a expressão ou a atividade de um(a)

determinado(a) gene ou proteína. O agonista pode aumentar a expressão ou atividade em 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou mais em comparação com um controle na ausência do agonista. Em certos casos, a expressão ou atividade é 1,5 vezes, 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 10 vezes ou maior do que a expressão ou atividade na ausência do agonista. Nas modalidades, um agonista é uma molécula que interage com um alvo para causar ou promover um aumento na ativação do alvo. Nas modalidades, os ativadores são moléculas que aumentam, ativam, facilitam, intensificam a ativação, sensibilizam ou regulam positivamente, por exemplo, um(a) gene, proteína, ligando, receptor ou célula.

[00110] Como definido nesse documento, o termo "inibição", "inibir", "inibindo" e semelhantes em referência a uma interação de proteína-inibidor significa afetar negativamente (por exemplo, diminuir) a atividade ou função da proteína em relação à atividade ou função da proteína na ausência do inibidor. Nas modalidades, a inibição significa afetar negativamente (por exemplo, diminuir) a concentração ou os níveis da proteína em relação à concentração ou ao nível da proteína na ausência do inibidor. Nas modalidades, a inibição se refere à redução de uma doença ou sintomas da doença. Nas modalidades, a inibição se refere a uma redução na atividade de uma proteína alvo particular. Assim, a inibição inclui, pelo menos em parte, bloqueio parcial ou total da(o) estimulação, diminuição, prevenção ou retardamento da ativação, ou inativação, dessensibilização ou regulação negativa da transdução de sinal ou atividade enzimática ou a quantidade de uma proteína. Nas modalidades, a inibição se refere a uma redução da atividade de uma

proteína alvo resultante de uma interação direta (por exemplo, um inibidor se liga à proteína alvo). Nas modalidades, a inibição se refere a uma redução da atividade de uma proteína alvo a partir de uma interação indireta (por exemplo, um inibidor se liga a uma proteína que ativa a proteína alvo, evitando assim a ativação da proteína alvo).

[00111] Os termos “inibidor”, “repressor” ou “antagonista” ou “regulador negativo” referem-se indistintamente a uma substância capaz de diminuir de forma detectável a expressão ou atividade de um(a) determinado(a) gene ou proteína. O antagonista pode diminuir a expressão ou atividade em 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou mais em comparação com um controle na ausência do antagonista. Em certos casos, a expressão ou atividade é 1,5 vezes, 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 10 vezes ou menor do que a expressão ou atividade na ausência do antagonista. Um antagonista previne, reduz, inibe ou neutraliza a atividade de um agonista, e um antagonista também pode prevenir, inibir ou reduzir a atividade constitutiva de um alvo, por exemplo, um receptor alvo, mesmo quando não há agonista identificado. Nas modalidades, os inibidores são moléculas que diminuem, bloqueiam, previnem, atrasam a ativação, inativam, dessensibilizam ou regulam negativamente, por exemplo, um(a) gene, proteína, ligando, receptor ou célula. Um inibidor também pode ser definido como uma molécula que reduz, bloqueia ou inativa uma atividade constitutiva. Um “antagonista” é uma molécula que se opõe à(s) ação(ões) de um agonista.

[00112] Os termos “fator de liberação de corticotropina tipo 1”, “CRF₁”, “receptor de hormônio liberador de

corticotropina 1" e "CHHR1" referem-se a uma proteína (incluindo homólogos, isoformas e fragmentos funcionais dos mesmos) e é um receptor para o hormônio liberador de corticotropina. Os termos incluem qualquer forma recombinante ou de ocorrência natural de variantes de CRF₁ da mesma que mantêm a atividade de CRF₁ (por exemplo, dentro de pelo menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 100% de atividade em comparação com o CRF₁ de tipo selvagem). Os termos incluem qualquer forma mutante de variantes de CRF₁ (por exemplo, mutações por mudança de matriz de leitura) das mesmas que mantêm a atividade de CRF₁ (por exemplo, dentro de pelo menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 100% da atividade em comparação com o CRF₁ de tipo selvagem). Nas modalidades, a proteína de CRF₁ codificada pelo gene *CRHR1* tem a sequência de aminoácidos apresentada em ou correspondente a Entrez 1233, UniProt P34998.

[00113] O termo "expressão" inclui qualquer etapa envolvida na produção do polipeptídeo, incluindo, mas não se limitando a, transcrição, modificação pós-transcricional, tradução, modificação pós-tradução e secreção. A expressão pode ser detectada usando técnicas convencionais para detectar proteínas (*por exemplo*, ELISA, Western blotting, citometria de fluxo, imunofluorescência, imuno-histoquímica, etc.).

[00114] Os termos "doença" ou "condição" referem-se a um estado de ser ou estado de saúde de um paciente ou indivíduo capaz de ser tratado com os compostos ou métodos fornecidos nesse documento. A doença pode ser um tumor maligno ou benigno (por exemplo, tumores em restos adrenais de testículo (TART) ou tumores em restos adrenais de ovário (OART)). A

doença pode ser câncer. Em alguns casos adicionais, "câncer" se refere a cânceres e carcinomas humanos, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, etc., incluindo cânceres sólidos e linfoides, de rim, mama, pulmão, bexiga, cólon, ovário, próstata, pâncreas, adrenal, estômago, cérebro, cabeça e pescoço, pele, de útero, de testículo, glioma, de esôfago e de fígado, incluindo hepatocarcinoma, linfoma, incluindo linfoma linfoblástico agudo B, linfomas não Hodgkin (*por exemplo*, linfomas de Burkitt, de pequenas células e de grandes células), Linfoma de Hodgkin, leucemia (incluindo MDS, AML, ALL, ATLL e CML) ou mieloma múltiplo.

[00115] Como usado nesse documento, o termo "câncer" refere-se a todos os tipos de câncer, neoplasias ou tumores malignos encontrados em mamíferos (por exemplo, humanos), incluindo leucemia, carcinomas e sarcomas. Cânceres de exemplo que podem ser tratados com um composto ou método fornecido nesse documento incluem câncer adrenal e tumores (por exemplo, tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART)) câncer de cérebro, glioma, glioblastoma, neuroblastoma, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer pancreático, câncer cervical, câncer gástrico, câncer de ovário, câncer de pulmão e câncer de cabeça. Cânceres de exemplo que podem ser tratados com um composto ou método fornecido nesse documento incluem câncer da(o) tireoide, sistema endócrino, cérebro, mama, colo do útero, cólon, cabeça e pescoço, fígado, rim, pulmão, pulmão de células não pequenas, melanoma, mesotelioma, ovário, sarcoma, estômago, útero, meduloblastoma, câncer colorretal, câncer pancreático. Exemplos adicionais incluem carcinoma da tireoide,

colangiocarcinoma, adenocarcinoma pancreático, melanoma cutâneo da pele, adenocarcinoma do cólon, adenocarcinoma do reto, adenocarcinoma do estômago, carcinoma do esôfago, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma invasivo da mama, adenocarcinoma do pulmão, carcinoma de células escamosas do pulmão, Doença de Hodgkin, Linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, câncer de ovário, rabdomiossarcoma, trombocitose primária, macroglobulinemia primária, tumores cerebrais primários, câncer, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, câncer de bexiga urinária, lesões de pele pré-maligna, câncer de testículo, linfomas, câncer de tireoide, neuroblastoma, câncer de esôfago, câncer do trato geniturinário, hipercalcemia maligna, câncer endometrial, câncer cortical adrenal, neoplasias do pâncreas endócrino ou exócrino, câncer medular de tireoide, carcinoma medular de tireoide, melanoma, câncer colorretal, câncer de tireoide hepático carcinoma celular ou câncer de próstata.

[00116] O termo “hiperplasia adrenal congênita” ou “CAH” é qualquer uma das várias doenças autossômicas recessivas resultantes de mutações de genes para enzimas que medeiam as etapas bioquímicas de produção de mineralocorticoides, glicocorticoides ou esteroides sexuais do colesterol pelas glândulas adrenais (esteroidogênese). Essas condições envolvem a produção excessiva ou deficiente de esteroides sexuais e podem alterar o desenvolvimento das características sexuais primárias ou secundárias em alguns(algumas) bebês, crianças ou adultos afetado(a)s.

[00117] “Tumor de restos adrenais” refere-se a uma neoplasia do testículo (ou ovários) que consiste em tecido

adrenal. Pode ser secundário à hiperplasia de uma glândula adrenal.

[00118] “Tumor(es) de restos adrenais de testículo” ou “TART” e/ou tumor(es) de restos adrenais de ovário são uma complicação da hiperplasia adrenal congênita (HAC), que pode se desenvolver a partir de restos ectópicos de tecido adrenal intratesticular estimulado por hipersecreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). As lesões de TART estão tipicamente localizadas dentro da rete testis e são bilaterais, sincrônicas, nodulares e múltiplas. A TART pode causar danos estruturais de testículos, distúrbios da espermatogênese, infertilidade e lesões formadoras de massa.

[00119] O termo “leucemia” se refere amplamente a doenças malignas progressivas dos órgãos formadores de sangue e é geralmente caracterizado por uma proliferação distorcida e desenvolvimento de leucócitos e seus precursores no sangue e na medula óssea. A leucemia é geralmente classificada clinicamente com base (1) na duração e na característica da doença - aguda ou crônica; (2) no tipo de célula envolvida; mielóide (mielogênico), linfóide (linfogênico) ou monocítico; e (3) no aumento ou não aumento do número de células anormais no sangue - leucêmico ou aleucêmico (subleucêmico). Leucemias de exemplo que podem ser tratadas com um composto ou método fornecido nesse documento incluem, por exemplo, leucemia não linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crônica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucêmica, leucemia leucêmica, leucemia basofílica, leucemia de células blásticas, leucemia bovina,

leucemia mielocítica crônica, leucemia cutis, leucemia embrionária, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células tronco, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopênica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfogênica, leucemia linfoide, leucemia de células linfossarcoma, leucemia de mastócitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia mieloide granulocítica, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiplo, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células tronco, leucemia subleucêmica ou leucemia de células indiferenciadas.

[00120] O termo “sarcoma” geralmente se refere a um tumor que é composto de uma substância como o tecido conjuntivo embrionário e é geralmente composto de células compactadas embutidas em uma substância fibrilar ou homogênea. Os sarcomas que podem ser tratados com um composto ou método fornecido nesse documento incluem um condrossarcoma, fibrossarcoma, linfossarcoma, melanossarcoma, mixossarcoma, osteossarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, lipossarcoma, sarcoma alveolar de partes moles, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma cloroma, coriocarcinoma, sarcoma embrionário, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma cloroma, coriocarcinoma, sarcoma embrionário, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma

fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiplo idiopático, sarcoma imunoblástico de células B, linfoma, sarcoma de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiossarcoma, leucossarcoma, sarcoma mesenquimoma maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma serocístico, sarcoma sinovial ou telangiectásico.

[00121] O termo “melanoma” significa um tumor que surge do sistema melanocítico da pele e de outros órgãos. Os melanomas que podem ser tratados com um composto ou método fornecido nesse documento incluem, por exemplo, melanoma lentiginoso acral, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma de lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungueal, ou melanoma extensivo superficial.

[00122] O termo “carcinoma” refere-se a um novo crescimento maligno composto por células epiteliais que tendem a se infiltrar nos tecidos circundantes e dar origem a metástases. Carcinomas de exemplo que podem ser tratados com um composto ou método fornecido nesse documento incluem, por exemplo, carcinoma da tireoide, colangiocarcinoma, adenocarcinoma pancreático, melanoma cutâneo de pele, adenocarcinoma de cólon, adenocarcinoma de reto, adenocarcinoma de estômago, carcinoma de esôfago, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma do pulmão, carcinoma de células escamosas do pulmão, carcinoma medular da tireoide, carcinoma medular da tireoide familiar, carcinoma acinar,

carcinoma acinoso, carcinoma adenocístico, carcinoma adenoide cístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma do córtex adrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma do córtex adrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basais, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma bronquialveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogênico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriônico, carcinoma coloide, comedocarcinoma, carcinoma uterino, carcinoma cribriforme, carcinoma em couraça, carcinoma cutâneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma ductal, carcinoma durum, carcinoma embrionário, carcinoma encefalóide, carcinoma epiermóide, carcinoma de adenoide epitelial, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinosa, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células gigantes, carcinoma glandular, carcinoma de células granulosas, carcinoma de matriz pilosa, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de célula de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionário infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticulare, carcinoma lipomatoso, carcinoma linfoepitelial, carcinoma de medula, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma mole, carcinoma mucinoso, carcinoma mucíparo, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de mucosa, carcinoma mucosal,

carcinoma myxomatoso, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma linfocitóide, carcinoma ossificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma pré-invasivo, carcinoma de células espinhosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de rim de células renais, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatóide, carcinoma schneideriano, carcinoma cirroso, carcinoma de escroto, carcinoma de células em anel de sinete, carcinoma simplex, carcinoma de células pequenas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidais, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de cadeia, carcinoma telangiectático, carcinoma de telangiectasia, carcinoma de células transicionais, carcinoma tuberosum, carcinoma tuberoso, carcinoma verrucoso, ou carcinoma viloso.

[00123] Os termos “tratar” ou “tratamento” referem-se a quaisquer indícios de sucesso na terapia ou na melhoria de uma lesão, doença, patologia ou condição, incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo, tais como, redução; remissão; diminuição dos sintomas ou tornando a lesão, patologia ou condição mais tolerável para o paciente; diminuir a taxa de degeneração ou declínio; tornando o ponto final da degeneração menos debilitante; melhorar o bem-estar físico ou mental do paciente. O tratamento ou a melhora dos sintomas pode ser baseado(a) em parâmetros objetivos ou subjetivos; incluindo os resultados de um exame físico, exames neuropsiquiátricos e/ou uma avaliação psiquiátrica. O termo “tratamento” e conjugações do mesmo, podem incluir a prevenção de uma lesão, patologia, condição ou doença. Nas

modalidades, tratar é prevenir. Nas modalidades, o tratamento não inclui a prevenção.

[00124] “Tratar” ou “tratamento” como usado nesse documento (e bem compreendido na técnica) também inclui amplamente qualquer abordagem para obter resultados benéficos ou desejados na condição de um indivíduo, incluindo resultados clínicos. Resultados clínicos benéficos ou desejados podem incluir, mas não estão limitados a, alívio ou melhoria de uma ou mais de sintomas ou condições, diminuição da extensão de uma doença, estabilização (*isto é*, não agravamento) do estado da doença, prevenção da transmissão ou disseminação de uma doença, retardo ou desaceleração da progressão da doença, melhora ou palição do estado da doença, diminuição da recorrência da doença e remissão, seja parcial ou total e seja detectável ou indetectável. Em outras palavras, “tratamento”, como usado nesse documento, inclui qualquer cura, melhoria ou prevenção de uma doença. O tratamento pode prevenir a ocorrência da doença; inibir a disseminação da doença; aliviar os sintomas da doença (*por exemplo*, dor ocular, ver halos em torno de luzes, olhos vermelhos, pressão intraocular muito alta), remover total ou parcialmente a causa subjacente da doença, encurtar a duração da doença ou fazer uma combinação dessas coisas.

[00125] “Tratar” e “tratamento”, como usados nesse documento, incluem o tratamento profilático. Os métodos de tratamento incluem a administração a um indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto descrito nesse documento. A etapa de administração pode consistir em uma única administração ou pode incluir uma série de

administrações. A duração do período de tratamento depende de uma variedade de fatores, tais como, a gravidade da condição, a idade do paciente, a concentração do composto, a atividade das composições usadas no tratamento, ou uma combinação dos mesmos. Será também apreciado que a dosagem eficaz de um agente usado para o tratamento ou a profilaxia pode aumentar ou diminuir ao longo do curso de um tratamento particular ou regime de profilaxia. Alterações na dosagem podem resultar e tornar-se aparentes por ensaios de diagnóstico padrão conhecidos na técnica. Em alguns casos, a administração crônica pode ser necessária. Por exemplo, as composições são administradas ao indivíduo em uma quantidade e por um período suficiente para tratar o paciente.

[00126] O termo “prevenir” refere-se a uma diminuição na ocorrência de sintomas de doença em um paciente. Como indicado acima, a prevenção pode ser completa (sem sintomas detectáveis) ou parcial, de modo que menos sintomas sejam observados do que provavelmente ocorreriam na ausência de tratamento. Nas modalidades, prevenir refere-se a retardar a progressão da(o) doença, distúrbio ou condição ou inibir a sua progressão para um estado prejudicial ou de outra forma indesejado.

[00127] “Paciente” ou “indivíduo em necessidade do mesmo” refere-se a um organismo vivo que sofre de, ou é propenso, a uma doença ou condição que pode ser tratada pela administração de uma composição farmacêutica, como fornecido nesse documento. Exemplos não limitativos incluem humanos, outros mamíferos, bovinos, ratos, camundongos, cães, macacos, cabras, ovelhas, vacas, veados e outros animais não mamíferos. Em algumas modalidades, um paciente é humano.

[00128] Uma “quantidade eficaz” é uma quantidade suficiente para um composto cumprir um propósito declarado em relação à ausência do composto (por exemplo, atingir o efeito para o qual é administrado, tratar uma doença, reduzir a atividade enzimática, aumentar a atividade enzimática, reduzir uma via de sinalização ou reduzir um ou mais sintomas de uma doença ou condição). Um exemplo de uma “quantidade eficaz” é uma quantidade suficiente para contribuir para o(a) tratamento, prevenção ou redução de um sintoma ou sintomas de uma doença, que também pode ser referida como uma “quantidade terapeuticamente eficaz”. Uma “redução” de um sintoma ou sintomas (e equivalentes gramaticais dessa frase) significa diminuição da gravidade ou frequência do(s) sintoma(s) ou eliminação do(s) sintoma (s). Uma “quantidade profilaticamente eficaz” de um fármaco é uma quantidade de um fármaco que, quando administrado a um indivíduo, terá o efeito profilático pretendido, por exemplo, prevenir ou retardar o início (ou recorrência) de uma lesão, doença, patologia ou condição, ou reduzir a probabilidade do início (ou recorrência) de uma lesão, doença, patologia ou condição ou seus sintomas. O efeito profilático completo não ocorre necessariamente com a administração de uma dose e pode ocorrer apenas após a administração de uma série de doses. Assim, uma quantidade profilaticamente eficaz pode ser administrada em uma ou mais administração(ões). Uma “quantidade decrescente de atividade”, como usada nesse documento, refere-se a uma quantidade de antagonista necessária para diminuir a atividade de uma enzima em relação à ausência do antagonista. Uma “quantidade de interrupção da função”, como usada nesse documento, refere-se à quantidade

de antagonista necessária para interromper a função de uma enzima ou proteína em relação à ausência do antagonista. As quantidades exatas dependerão da finalidade do tratamento e serão determináveis por um habilitado na técnica usando técnicas conhecidas (ver, por exemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); e Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a edição, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins). A quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada medindo os efeitos fisiológicos relevantes e pode ser ajustada em conexão com o regime de dosagem e a análise de diagnóstico da condição do indivíduo e semelhantes. A título de exemplo, a medição do nível sérico de um inibidor de CRF1 (ou, por exemplo, um metabólito do mesmo) em um determinado momento pós-administração pode ser indicativo de se uma quantidade terapeuticamente eficaz foi administrada.

[00129] Para qualquer composto descrito nesse documento, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser inicialmente determinada a partir de ensaios de cultura de células. As concentrações alvo serão aquelas concentrações de composto(s) ativo(s) que são capazes de alcançar os métodos descritos nesse documento, como medido usando os métodos descritos nesse documento ou conhecidos na técnica.

[00130] Quantidades terapeuticamente eficazes para uso em humanos também podem ser determinadas a partir de modelos animais. Por exemplo, uma dose para humanos pode ser formulada para atingir uma concentração que se verificou ser eficaz em animais. A dosagem em humanos pode ser ajustada

monitorando a eficácia dos compostos e ajustando a dosagem para cima ou para baixo, como descrito acima. Ajustar a dose para atingir a eficácia máxima em humanos com base nos métodos descritos acima e outros métodos está bem dentro das capacidades de um técnico habilitado na técnica. Ajustar a dose para atingir eficácia ou toxicidade da janela terapêutica máxima em humanos com base nos métodos descritos acima e outros métodos está bem dentro das capacidades do técnico habilitado na técnica.

[00131] O termo “quantidade terapeuticamente eficaz”, como usado nesse documento, refere-se à quantidade do agente terapêutico suficiente para melhorar o distúrbio, como descrito acima. Por exemplo, para o parâmetro dado, uma quantidade terapeuticamente eficaz mostrará um aumento ou diminuição de pelo menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% ou pelo menos 100%. A eficácia terapêutica também pode ser expressada como aumento ou diminuição “vezes”. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ter pelo menos 1,2 vezes; 1,5 vezes; 2 vezes; 5 vezes ou mais efeito sobre um controle.

[00132] Os termos “QD”, “qd” e “q.d.” referem-se a uma vez por dia, i.e., um fármaco ou agente terapêutico é administrado uma vez por dia durante o regime terapêutico.

[00133] Os termos “BD”, “bd” e “b.i.d.” referem-se a duas vezes ao dia, isto é, um fármaco ou agente terapêutico é administrado duas vezes ao dia durante o regime terapêutico.

[00134] Os termos “QID”, “qid” e “q.i.d.” referem-se a três vezes ao dia, isto é, um fármaco ou agente terapêutico é administrado três vezes ao dia durante o regime terapêutico.

[00135] As dosagens podem ser variadas dependendo das necessidades do paciente e do composto a ser empregado. A dose administrada a um paciente, no contexto da presente invenção, deve ser suficiente para efetuar uma resposta terapêutica benéfica no paciente ao longo do tempo. O tamanho da dose também será determinado pela existência, natureza e extensão de quaisquer efeitos colaterais adversos. A determinação da dosagem adequada para uma situação particular está na habilidade do médico. Geralmente, o tratamento é iniciado com dosagens menores, que são menores do que a dose ideal do composto. Depois disso, a dosagem é aumentada em pequenos incrementos até que o efeito ideal nas circunstâncias seja alcançado. As quantidades e os intervalos de dosagem podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis do composto administrado eficazes para a indicação clínica particular a ser tratada. Isso fornecerá um regime terapêutico que é compatível com a gravidade do estado de doença do indivíduo.

[00136] Como usado nesse documento, o termo “administrar” significa administração oral, administração como um supositório, contato tópico, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraniana, intranasal ou administração subcutânea, ou a implantação de um dispositivo de liberação lenta, *por exemplo*, uma bomba miniosmótica, para um indivíduo. A administração é por qualquer via, incluindo parenteral e transmucosal (*por exemplo*, bucal, sublingual, palatal, gengival, nasal, vaginal, retal ou transdérmica). A administração parenteral inclui, *por exemplo*, intravenosa, intramuscular, intra-arteriolar, intradérmica, subcutânea,

intraperitoneal, intraventricular e intracraniana. Outros modos de dispensação incluem o, mas não estão limitados ao, uso de formulações lipossomais, infusão intravenosa, adesivos transdérmicos, etc. Por “coadministrar” significa que uma composição descrita nesse documento é administrada ao mesmo tempo, imediatamente antes, ou logo após a administração, de uma ou mais terapia(s) adicional(ais) (por exemplo, agente anticâncer, quimioterápico ou tratamento para uma doença neurodegenerativa). O composto da invenção pode ser administrado sozinho ou pode ser coadministrado ao paciente. A coadministração pretende incluir a administração simultânea ou sequencial do composto individualmente ou em combinação (mais do que um composto ou agente). Assim, as preparações também podem ser combinadas, quando desejado, com outras substâncias ativas (por exemplo, para reduzir a degradação metabólica). As composições da presente invenção podem ser dispensadas por via transdérmica, por uma via tópica, formuladas como bastões aplicadores, soluções, suspensões, emulsões, géis, cremes, pomadas, pastas, geleias, tintas, pós e aerossóis. As preparações orais incluem comprimidos, pílulas, pó, drágeas, cápsulas, líquidos, pastilhas, tabletes, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões, etc., adequadas para ingestão pelo paciente. As preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, tabletes, supositórios e grânulos dispersáveis. As preparações na forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões, por exemplo, soluções aquosas ou soluções de água/propilenoglicol. As composições da presente invenção podem incluir adicionalmente componentes para prover liberação prolongada

e/ou conforto. Tais componentes incluem polímeros mucomiméticos aniônicos de alto peso molecular, polissacarídeos geleificantes e substratos carreadores de fármaco finamente divididos. Esses componentes são discutidos em mais detalhes nas Patentes US Nºs 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; e 4.861.760. Todo o conteúdo dessas patentes é incorporado nesse documento por referência em sua totalidade para todos as finalidades. As composições da presente invenção também podem ser dispensadas como microesferas para liberação lenta no corpo. Por exemplo, as microesferas podem ser administradas por meio de injeção intradérmica de microesferas contendo fármacos, que se liberam lentamente por via subcutânea (ver Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; como formulações de gel biodegradáveis e injetáveis (ver, por exemplo, Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); ou, como microesferas para administração oral (ver, por exemplo, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). Em outra modalidade, as formulações das composições da presente invenção podem ser dispensadas pelo uso de lipossomas que se fundem com a membrana celular ou são endocitadas, isto é, empregando ligandos de receptor ligados ao lipossoma, que se ligam a receptores de proteína de membrana de superfície da célula, resultando em endocitose. Ao usar lipossomas, particularmente quando a superfície do lipossoma transporta ligandos de receptor específicos para células alvo, ou são preferencialmente direcionados a um órgão específico, pode-se focar a dispensação das composições da presente invenção nas células alvo em vivo. (Ver, por exemplo, J. *Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin.*

Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989). As composições da presente invenção também podem ser administradas como nanopartículas.

[00137] Por “coadministrar” entende-se que uma composição descrita nesse documento é administrada ao mesmo tempo, imediatamente antes da, ou logo após a, administração de uma ou mais terapia(s) adicional(ais). Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou podem ser coadministrados ao paciente. A coadministração pretende incluir a administração simultânea ou sequencial dos compostos individualmente ou em combinação (mais do que um composto). As composições da presente invenção podem ser administradas transdermicamente, por uma via tópica, ou formuladas como bastões aplicadores, soluções, suspensões, emulsões, géis, cremes, pomadas, pastas, geleias, tintas, pós e aerossóis.

[00138] Para qualquer composto descrito nesse documento, a quantidade terapeuticamente eficaz pode ser inicialmente determinada a partir de ensaios de cultura de células. As concentrações alvo serão aquelas concentrações de composto(s) ativo(s) que são capazes de alcançar os métodos descritos nesse documento, como medido usando os métodos descritos nesse documento ou conhecidos na técnica.

[00139] Utilizando os ensinamentos fornecidos nesse documento, um regime de tratamento profilático ou terapêutico eficaz pode ser planejado que não causa toxicidade substancial e ainda é eficaz para tratar os sintomas clínicos demonstrados pelo paciente em particular. Esse planejamento deve envolver a escolha cuidadosa do composto ativo, considerando fatores tais como potência do

composto, biodisponibilidade relativa, peso corporal do paciente, presença e gravidade dos efeitos colaterais adversos, modo de administração preferido e o perfil de toxicidade do agente selecionado.

[00140] Os compostos descritos nesse documento podem ser usados em combinação uns com os outros, com outros agentes ativos conhecidos por serem úteis no tratamento do câncer (por exemplo, câncer de cólon), doença cardiovascular, doença metabólica, doença ou distúrbio imune ou inflamatório.

[00141] Em algumas modalidades, a coadministração inclui a administração de um agente ativo em 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 20; 24 horas; 2 dias; 4 dias; 1 semana ou 1 mês de um segundo agente ativo. A coadministração inclui a administração de dois agentes ativos simultaneamente, aproximadamente simultaneamente (por exemplo, dentro de cerca de 1, 5, 10, 15, 20 ou 30 minutos um do outro) ou sequencialmente em qualquer ordem. Em algumas modalidades, a coadministração pode ser realizada por coformulação, isto é, a preparação de uma única composição farmacêutica incluindo ambos os agentes ativos. Em outras modalidades, os agentes ativos podem ser formulados separadamente. Em outra modalidade, os agentes ativos e/ou adjuvantes podem ser ligados ou conjugados entre si. Em algumas modalidades, os compostos descritos nesse documento podem ser combinados com tratamentos para câncer (por exemplo, câncer de cólon), doença cardiovascular, doença metabólica, doença ou distúrbio imune ou inflamatório.

[00142] Os compostos descritos nesse documento podem ser administrados para tratar um(a) doença ou distúrbio de

fertilidade e/ou câncer. A este respeito, os compostos divulgados nesse documento podem ser administrados sozinhos para tratar tais doenças ou distúrbios ou podem ser coadministrados com outro agente terapêutico para tratar tais doenças ou distúrbios.

[00143] Os compostos divulgados nesse documento podem ser coadministrados com um agonista ou antagonista da função de CRF₁. Os compostos descritos nesse documento podem ser coadministrados com anticâncer/quimioterapêutico convencional.

[00144] “Agente anticâncer” é usado de acordo com o seu significado comum e se refere a uma composição (por exemplo, composto, droga, antagonista, inibidor, modulador) tendo propriedades antineoplásicas ou a capacidade de inibir o crescimento ou proliferação de células. Em algumas modalidades, um agente anticâncer é um quimioterápico. Em algumas modalidades, um agente anticâncer é um agente identificado nesse documento tendo utilidade em métodos de tratamento de câncer. Em algumas modalidades, um agente anticâncer é um agente aprovado pelo FDA ou agência reguladora similar de um país que não os EUA, para o tratamento do câncer. Exemplos de agentes anticâncer incluem, mas não estão limitados a, inibidores de MEK (por exemplo, MEK1, MEK2 ou MEK1 e MEK2) (por exemplo, XL518, CI-1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1120212/ trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), agentes alquilantes (*por exemplo*, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucila, bussulfano, melfalano, meciotloreteamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas,

mostardas nitrogenadas (*por exemplo*, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucila, mellalano), etilenimina e metilmelaminas (*por exemplo*, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquil (*por exemplo*, bussulfano), nitrosoureas (*por exemplo*, carmustina, lomusitne, semustina, estreptozocina), triazenos (decarbазina)), antimetabólitos (*por exemplo*, 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gencitabina, pemetrexedo, raltitrexed, análogo de ácido fólico (*por exemplo*, metotrexato) ou análogos de pirimidina (*por exemplo*, fluorouracila, floxouridina, citarabina), análogos de purina (*por exemplo*, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina), etc.), alcalóides de planta (*por exemplo*, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inibidores de topoisomerase (*por exemplo*, irinotecano, topotecano, amsacrina, etoposídeo (VP16), fosfato de etoposídeo, teniposídeo, etc.), antibióticos antitumorais (*por exemplo*, doxorubicina, adriamicina, daunorubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compostos à base de platina (*por exemplo*, cisplatina, oxaloplatina, carboplatina), antracenediona (*por exemplo*, mitoxantrona), ureia substituída (*por exemplo*, hidroxiureia), derivado de metil hidrazina (*por exemplo*, procarbазina), supressor adrenocortical (*por exemplo*, mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (*por exemplo*, etoposídeo), antibióticos (*por exemplo*, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (*por exemplo*, L-asparaginase), inibidores da sinalização de proteína quinase ativada por mitogênio (*por exemplo*, U0126,

PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, ou LY294002, inibidores Syk, inibidores mTOR, anticorpos (por exemplo, rituxan), gossipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido todo trans-retinóico (ATRA), briostatina, ligando indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido todo trans retinóico, doxorubicina, vincristina, etoposídeo, gemcitabina, imatinib (Gleevec. RTM.), Geldanamicina, 17-N-Alilamino-17-Demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomibe, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-1, 25 di-hidroxivitamina D3; 5-etiniluracila; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolide; inibidores da angiogênese; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante-1; antiandrogênio, carcinoma prostático; antiestrogênio; antineoplaston; oligonucleotídeos antissentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptose; reguladores de apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminase; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azassetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactamas; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantrene; bisaziridinilespermina;

bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina;
 budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina
 C; derivados de camptotecina; IL-2 de canaripox;
 capecitabina; carboxamida-amino-triazol;
 carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado
 da cartilagem; carzelesina; inibidores da caseína quinase
 (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas;
 cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina;
 cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina
 A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de
 combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol;
 criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A;
 ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato
 de citarabina; fator citolítico; citostatina; dacliximab;
 decitabina; desidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona;
 dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquone;
 didemnina B; didox; dietilnorspermina; di-hidro-5-
 azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina;
 docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno;
 dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina;
 edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur;
 epirubicina; epristerida; análogo de estramustina;
 agonistas de estrogênio; antagonistas de estrogênio;
 etanidazol; fosfato de etoposídeo; exemestano; fadrozol;
 fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida;
 flavopiridol; flezelastina; fluasterone; fludarabina;
 cloridrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano;
 fostriecin; fotemustina; gadolínio texafirina; nitrato de
 gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase;
 gencitabina; inibidores de glutatona; hepsulfam;

heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido
 ibandrônico; idarrubicina; idoxifeno; idramantone;
 ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod;
 peptídeos imunoestimulantes; inibidor do receptor do fator
 de crescimento semelhante à insulina-1; agonistas de
 interferon; interferons; interleucinas; iobenguane;
 iododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina;
 isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron;
 jasplaquinolide; kahalalide F; triacetato de lamelarina-N;
 lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinana;
 leptolstatina; letrozol; fator de inibição da leucemia;
 interferon alfa de leucócito; leuprolida + estrogênio +
 progesterona; leuprorrelina; levamisol; liarozol; análogo de
 poliamina linear; peptídeo dissacarídeo lipofílico;
 compostos de platina lipofílicos; lissoclinamida 7;
 lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina;
 losoxantrona; lovastatina; loxorribina; lurtotecano; lutécio
 texafirina; lisofilina; peptídeos líticos; maitansina;
 manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inibidores de
 matrilisina; inibidores de metaloproteínase de matriz;
 menogaril; merbarone; meterelin; metioninase;
 metoclopramida; Inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina;
 mirimostim; RNA de fita dupla incompatível; mitoguazona;
 mitolactol; análogos da mitomicina; mitonafide; fator de
 crescimento de fibroblasto de mitotoxina-saporina;
 mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticorpo
 monoclonal, gonadotrofina coriônica humana; monofosforil-
 lípido A + sk de parede celular de miobactéria; mopidamol;
 inibidor do gene de resistência a múltiplos fármacos; terapia
 baseada em supressor de tumor múltiplo 1; agente

anticancerígeno de mostarda; micaperóxido B; extrato de parede celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavin; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorrubicina; ácido neridrônico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrullyn; 06-benzilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleotídeos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; indutor de citocina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrrizoxina; ácido pamidrônico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; polisulfato sódico de pentosano; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; álcool perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor do ativador do plasminogênio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores de proteassoma; modulador imunológico baseado em proteína A; inibidor da proteína quinase C; inibidores da proteína quinase C, microalgal; inibidores da proteína tirosina fosfatase; inibidores de purina nucleosídeo fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada e polioxietileno; antagonistas raf; raltitrexede; ramosetrona; inibidores da proteína ras e da farnesil transferase; inibidores ras; inibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de rênio Re 186;

rizoxina; ribozimas; Retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina; inibidor 1 derivado da senescência; oligonucleotídeos sentido; inibidores de transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal; proteína de ligação de antígeno de cadeia única; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação de somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de células-tronco; inibidores da divisão de células-tronco; estipiamida; inibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de peptídeo intestinal vasoativo superativo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan-sódio; tegafur; telurapirílio; inibidores da telomerase; temoporfina; temozolomida; teniposídeo; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista do receptor de timopoietina; timotrinano; hormônio estimulador da tireoide; etil etiopurpurina de estanho; tirapazamina; dicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; fator de células-tronco totipotentes; inibidores de tradução; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropizetrona; turosterida; inibidores da tirosina quinase; tirfostinas; Inibidores de UBC; ubenimex; fator inibidor do crescimento derivado do seio urogenital; antagonistas do receptor da uroquinase; vaporetida;

variolina B; sistema de vetor, terapia gênica eritrocitária; velaresol; veramina; verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; zinostatina estimalâmero, adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatina, acivicina; aclarubicina; cloridrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginase; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sódio; bropirimina; bussulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatina; carmustina; cloridrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucila; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; cloridrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquone; doxorubicina; cloridrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; cloridrato de epirubicina; erbulozol; cloridrato de esorrubicina; estramustina; estramustina fosfato de sódio; etanidazol; etoposídeo; fosfato de etoposídeo; etoprina; cloridrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracila; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gencitabina; cloridrato de gencitabina; hidroxíureia; cloridrato de idarrubicina; ifosfamida;

iimofosina; interleucina I1 (incluindo interleucina II recombinante, ou rIL.sub.2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-1a; interferon gama-1b; iproplatina; cloridrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; cloridrato de liarozol; lometrexol de sódio; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisurano; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; cloridrato de procarbazona; puromicina; cloridrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; cloridrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; cloridrato de espirogermânio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan-sódio; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoporfina; teniposídeo; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; cloridrato de tubulozol; mostarda de uracila; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina;

sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinhapidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; cloridrato de zorrubicina, agentes que prendem as células nas fases G2-M e/ou modulam a formação ou estabilidade dos microtúbulos (por exemplo, Taxol.TM (isto é, paclitaxel), Taxotere.TM, compostos que compreendem o esqueleto do taxano, Erbulozol (isto é, R-55104), Dolastatina 10 (isto é, DLS-10 e NSC-376128), isetionato de mivobulina (isto é, como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (isto é, como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, isto é, E-7010), Altorrirtinas (por exemplo, Altorrirtina A e Altorrirtina C), Espongistatinas (por exemplo, Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8, e Espongistatina 9) (isto é, LU-103793 e NSC-D-669356), Epotilonas (por exemplo, Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (isto é, desoxiepotilona A ou dEpoA), Epotilona D (isto é, KOS-862, dEpoB e desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (isto é, BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (isto é, Desoxiepotilona F e dEpoF), 26-fluoroepotilona, Auristatina PE (isto é, NSC-654663), Soblidotina (isto é, TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, isto é, LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, isto é, LS- 477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, isto é, WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198

(Takeda), KAR-2 (Academia de Ciências Húngara), BSF-223651 (BASF, isto é, ILX-651 e LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), criptoficina 52 (isto é, LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, isto é, AVE-8063A e CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, isto é, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl e RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (isto é, NSC-106969), T-138067 (Tularik, isto é, T-67, TL-138067 e TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, isto é, DDE-261 e WHI-261), H10 (Universidade do Estado de Kansas), H16 (Universidade do Estado de Kansas), Oncocidina A1 (isto é, BT0-956 e DIME), DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, isto é, SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueleto/Escola de Medicina de Mt. Sinai, isto é, MF-569), Narcosina (também conhecido como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Citoesqueleto/Escola de Medicina de Mt. Sinai, isto é, MF-191), TMPN (Universidade do Estado de Arizona), Acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, lnanocina (ou seja, NSC-698666), 3-IAABE (Citoesqueleto/Escola de Medicina de Mt. Sinai), A-204197 (Abbott), T-607 (Tuiarik, isto é, T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tais como Desmetileleuterobina, Desaeleleuterobina, lsoeleuterobina A e Eleuterobina Z), Caribaeosídeo, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245

(Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilahistina (isto é, NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, isto é, D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (isto é, SPA-110, sal trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatina fosfato de sódio, BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes) e SSR-250411 (Sanofi)), esteroides (*por exemplo*, dexametasona), finasterida, inibidores da aromatase, agonistas do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), tal como goserelina ou leuprolida, adrenocorticosteroides (*por exemplo*, prednisona), progestinas (*por exemplo*, caproato de hydroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrogênios (*por exemplo*, dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrogênio (*por exemplo*, tamoxifeno), andrógenos (*por exemplo*, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrogênio (*por exemplo*, flutamida), imunoestimulantes (*por exemplo*, Bacilo Calmette-Guérin (BCG), levamisol, interleucina-2, alfa-interferon, *etc.*), anticorpos monoclonais (*por exemplo*, anticorpos monoclonais anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR e anti-VEGF), imunotoxinas (*por exemplo*, conjugado anticorpo monoclonal anti-CD33-caliqueamicina, conjugado anticorpo monoclonal anti-CD22-exotoxina de pseudomonas, *etc.*), radioimunoterapia (*por exemplo*, conjugado anticorpo monoclonal anti-CD20 a ^{111}In , ^{90}Y ou ^{131}I , *etc.*), triptolídeo, homoharringtonina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, topotecano, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, desoxiadenosina, sertralina, pitavastatina, irinotecano,

clofazimina, 5-noniloxitriptamina, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, inibidores de EGFR, terapia ou terapêutica direcionada a receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) - (por exemplo, gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbitux™), lapatinib (Tykerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib ou semelhantes.

[00145] “Quimioterapêutico” ou “agente quimioterápico” é usado de acordo com seu significado comum e refere-se a um(a) composição química ou composto tendo propriedades antineoplásicas ou a capacidade de inibir o crescimento ou a proliferação de células.

[00146] Os compostos divulgados nesse documento podem ser coadministrados com um fármaco antiproliferativo/antineoplásico ou uma combinação dos mesmos, como usado em oncologia médica, tal como um agente alquilante (por exemplo, cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda nitrogenada, melfalano, clorambucila, bussulfano ou uma nitrosourea); um antimetabólito (por exemplo, um antifolato tal como uma fluoropirimidina como 5-fluorouracila ou tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiureia, gemcitabina ou paclitaxel); um antibiótico antitumoral (por exemplo, uma antraciclina, tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina,

epirrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina ou mitramicina); um agente antimitótico (por exemplo, um alcalóide da vinca, tal como, vincristina, vinblastina, vindesina ou vinorelbina, ou um taxoide, tal como taxol ou taxotere); ou um inibidor da topoisomerase (por exemplo, uma epipodofilotoxina, tal como etoposídeo, teniposídeo, amsacrina, topotecano ou uma camptotecina); (ii) um agente citostático, tal como um antioestrogênio (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno ou iodoxifeno), um regulador negativo do receptor de estrogênio (por exemplo fulvestrant), um antiandrogênio (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida ou acetato de ciproterona), um antagonista de LHRH ou agonista de LHRH (por exemplo goserelina, leuprorrelina ou buserelina), um progestogênio (por exemplo acetato de megestrol), um inibidor de aromatase (por exemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol ou exemestano) ou um inibidor de 5.alfa.-redutase tal como finasterida; (iii) um agente que inibe a invasão de células cancerosas (por exemplo, um inibidor de metaloproteinase como marimastat ou um inibidor da função do receptor do ativador do plasminogênio uroquinase); (iv) um inibidor da função do fator de crescimento, por exemplo: um anticorpo do fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab, ou o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), um inibidor da farnesil transferase, um inibidor da tirosina quinase ou um inibidor de serina/treonina quinase, um inibidor da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, um inibidor da família de tirosina quinase EGFR, tais como, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD 1839),

N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) ou 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), um inibidor da família do fator de crescimento derivado de plaquetas ou um inibidor da família do fator de crescimento dos hepatócitos; (v) um agente antiangiogênico, tal como aquele que inibe os efeitos do fator de crescimento endotelial vascular (por exemplo, o anticorpo anti-fator de crescimento de células endoteliais vasculares bevacizumab, um composto divulgado em WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 ou WO 98/13354), ou um composto que funciona por outro mecanismo (por exemplo, linomida, um inibidor da função integrina.alfa.v.beta.3 ou uma angiostatina); (vi) um agente de dano vascular tal como combretastatina A4, ou um composto divulgado em WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 ou WO 02/08213; (vii) um agente usado na terapia antissentido, por exemplo, um dirigido a um dos alvos listados acima, tal como ISIS 2503, um antissentido anti-ras; (viii) um agente usado em uma abordagem de terapia gênica, por exemplo, abordagens para substituir genes aberrantes, tal como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrante, abordagens GDEPT (terapia de pró-fármaco enzimática direcionada por gene), como aquelas que usam citosina desaminase, timidina quinase ou uma enzima nitro-redutase bacteriana e abordagens para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia, tal como terapia genética de resistência a múltiplos fármacos; ou (ix) um agente usado em uma abordagem imunoterapêutica, por exemplo, abordagens ex-vivo e in-vivo para aumentar a imunogenicidade de células tumorais do paciente, tal como a transfecção com

citocinas, tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago , abordagens para diminuir a anergia de células T, abordagens usando células imunes transfectadas, tais como células dendríticas transfectadas com citocina, abordagens usando linhas de células tumorais transfectadas com citocina e abordagens usando anticorpos anti-idiotípicos.

[00147] Nas modalidades, os compostos divulgados nesse documento podem ser coadministrados com um anticorpo, como um anticorpo monoclonal direcionado aos linfócitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R e linfócitos T, CTLA4-Ig, HuMax I1 -15) ou anticorpo que modula a função de Ig, tal como anti-IgE (por exemplo, omalizumab).

[00148] Nas modalidades, o tratamento do câncer inclui a administração de uma quantidade eficaz de pelo menos dois dos seguintes: um inibidor de CRF1, um inibidor da via PD-L1/PD-1, um inibidor de CTLA-4, um anticorpo agonístico de CD137 (4-1BB). Em algumas modalidades, o método pode compreender o uso de duas ou mais combinações.

[00149] Em uma outra modalidade, os compostos descritos nesse documento podem ser coadministrados com agentes radioterapêuticos convencionais, incluindo, mas não se limitando a, radionuclídeos, tais como, ⁴⁷Sc, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁸⁹Sr, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ¹⁰⁵Rh, ¹¹¹Ag, ¹¹¹In , ^{117m}Sn, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ²¹¹At e ²¹²Bi, opcionalmente conjugados a anticorpos direcionados contra antígenos tumorais.

[00150] Além disso, um inibidor de CRF₁ pode ser combinado com a administração terapêutica de células imunes, às vezes referida como transferência de células adotivas. Essas células podem ser células do paciente, um doador

geneticamente relacionado ou não, elas podem ser geneticamente modificadas (por exemplo, células CAR-T, células NK, etc.), linhas celulares, linhas celulares geneticamente modificadas e versões vivas ou mortas dos anteriores. Os inibidores de CRF1 também podem ser combinados com vacinas de qualquer tipo (por exemplo, proteína/peptídeo, viral, bacteriana, celular) para estimular respostas imunológicas ao câncer.

[00151] Os inibidores de CRF1/antagonistas de CRF1 divulgados nesse documento podem ser administrados por qualquer via aceitável, tal como oral, intra-adiposal, intra-arterial, intra-articular, intracraniana, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrarretal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítreo, lipossomal, local, mucosal, parenteral, retal, subconjuntival, subcutânea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, em cremes, em composições lipídicas, por meio de um cateter, via uma lavagem, via infusão contínua, via infusão, via inalação, via injeção, via dispensação local, via perfusão localizada, banhando as células alvo diretamente ou qualquer combinação das mesmas.

[00152] Os inibidores de CRF₁/antagonistas de CRF₁ divulgados nesse documento podem ser administrados por qualquer via aceitável, tais como, oral, intra-adiposal, intra-arterial, intra-articular, intracraniana, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal,

intrapleural, intraprostática, intrarretal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, lipossomal, local, mucosal, parenteral, retal, subconjuntival, subcutânea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, em cremes, em composições de cateter, por meio de uma lavagem, via infusão contínua, via infusão, via inalação, via injeção, via dispensação local, via perfusão localizada, banhando as células alvo diretamente, ou qualquer combinação dos mesmos.

[00153] Os inibidores de CRF_1 /antagonistas de CRF_1 divulgados nesse documento podem ser administrados uma vez por dia até que o estudo alcance o ponto final. Os inibidores de CRF_1 /antagonistas de CRF_1 divulgados nesse documento podem ser administrados pelo menos três vezes, mas em alguns estudos quatro ou mais vezes, dependendo da duração do estudo e/ou da configuração do estudo.

[00154] Os métodos divulgados nesse documento podem ser usados em combinação com terapia adicional contra o câncer. Em algumas modalidades, a terapia distinta do câncer compreende cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia com toxinas, imunoterapia, crioterapia ou terapia genética. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer resistente à quimioterapia ou resistente a rádio.

[00155] Uma "célula", como usado nesse documento, refere-se a uma célula que desempenha funções metabólicas ou outras funções suficientes para preservar ou replicar seu DNA genômico. Uma célula pode ser identificada por métodos bem conhecidos na técnica incluindo, por exemplo, a presença de uma membrana intacta, coloração por um corante particular, capacidade de produzir progênie ou, no caso de um gameta,

capacidade de se combinar com um segundo gameta para produzir uma prole viável. As células podem incluir células procarióticas e eucarióticas. As células procarióticas incluem, mas não estão limitadas a, bactérias. As células eucarióticas incluem, mas não estão limitadas a, células de levedura e células derivadas de plantas e animais, por exemplo, células de mamíferos, insetos (*por exemplo*, espodópteros) e células humanas. As células podem ser úteis quando são naturalmente não aderentes ou foram tratadas para não aderir a superfícies, por exemplo, por tripsinização.

[00156] “Controle” ou “experimento de controle” é usado de acordo com o seu significado comum e refere-se a um experimento no qual os indivíduos ou reagentes do experimento são tratados como em um experimento paralelo, exceto pela omissão de um procedimento, reagente, ou variável do experimento. Em alguns casos, o controle é usado como um padrão de comparação na avaliação dos efeitos experimentais. Em algumas modalidades, um controle é a medição da atividade de uma proteína na ausência de um composto como descrito nesse documento (incluindo modalidades e exemplos).

[00157] O termo “modulador” se refere a uma composição que aumenta ou diminui o nível de uma molécula alvo ou a função de uma molécula alvo ou o estado físico do alvo da molécula. Em algumas modalidades, um modulador de doença associado a CRF₁ é um composto que reduz a gravidade de um ou mais de sintomas de uma doença associada a CRF₁ (por exemplo, um distúrbio endócrino, um câncer incluindo, mas não se limitando a, TART ou OART). Um modulador de CRF₁ é um composto que aumenta ou diminui a(o) atividade ou função ou nível de atividade ou nível de função de CRF₁. Um modulador

pode atuar sozinho ou pode usar um cofator, por exemplo, um(a) proteína, íon de metal ou molécula pequena. Exemplos de moduladores incluem compostos de moléculas pequenas e outras moléculas bio-orgânicas. Numerosas bibliotecas de compostos de moléculas pequenas (por exemplo, bibliotecas combinatórias) estão disponíveis comercialmente e podem servir como um ponto de partida para a identificação de um modulador. O técnico habilitado é capaz de desenvolver um ou mais de ensaios (por exemplo, ensaios bioquímicos ou baseados em células) nos quais tais bibliotecas de compostos podem ser triadas a fim de identificar um ou mais de compostos tendo as propriedades desejadas; depois disso, o químico medicinal experiente é capaz de otimizar tal(tais) um ou mais compostos, por exemplo, sintetizando e avaliando análogos e derivados dos mesmos. Estudos de modelagem sintética e/ou molecular também podem ser usados na identificação de um ativador.

[00158] O termo “modular” é usado de acordo com seu significado comum e se refere ao ato de alterar ou variar uma ou mais propriedade(s). “Modulação” refere-se ao processo de mudança ou variação de uma ou mais propriedade(s). Por exemplo, quando aplicado aos efeitos de um modulador em uma proteína alvo, modular significa mudar aumentando ou diminuindo uma propriedade ou função da molécula alvo ou quantidade da molécula alvo. Nas modalidades, os termos “modular”, “modulação” e semelhantes referem-se à capacidade de uma molécula (por exemplo, um ativador ou um inibidor) para aumentar ou diminuir a função ou atividade de CRF₁, direta ou indiretamente, em relação à ausência da molécula.

[00159] O termo “associado” ou “associado a” no contexto de uma substância ou atividade de substância ou função associada a uma doença (por exemplo, uma doença associada a proteínas, um distúrbio endócrino, uma doença associada à atividade de CRF₁, uma doença associada a CRF₁ (por exemplo, tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART)) significa que a doença (por exemplo, tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART)) é causada por (no todo ou em parte) ou um sintoma da doença é causado (no todo ou em parte) pela substância ou atividade ou função da substância. Por exemplo, um distúrbio endócrino associado à atividade ou função de CRF₁ pode ser um distúrbio endócrino resultante (total ou parcialmente) de função aberrante de CRF₁ (por exemplo, atividade enzimática, interação proteína-proteína, via de sinalização) ou um distúrbio endócrino em que um sintoma específico da doença é causado (total ou parcialmente) por atividade ou função aberrante de CRF₁. Como usado nesse documento, o que é descrito como associado a uma doença, se um agente causador, poderia ser um alvo para o tratamento da doença. Por exemplo, um distúrbio endócrino associado à atividade ou função de CRF₁ ou uma doença associada a CRF₁ (por exemplo, um distúrbio endócrino incluindo, mas não se limitando a TART ou OART), pode ser tratado com um composto descrito nesse documento (por exemplo, modulador de CRF₁, inibidor de CRF₁, ou antagonista de CRF₁), no caso em que o aumento da atividade ou função de CRF₁ (por exemplo, atividade da via de sinalização) causa a doença (por exemplo, um distúrbio endócrino tal como TART ou OART). Por exemplo, um distúrbio endócrino associado à

atividade ou função de CRF₁ ou um distúrbio endócrino associado a CRF₁ pode ser tratado com um modulador de CRF₁ ou inibidor de CRF₁, no caso em que o aumento da atividade ou função de CRF₁ (por exemplo, atividade da via de sinalização) causa a doença.

[00160] O termo “aberrante”, como usado nesse documento, refere-se a diferente do normal. Quando usado para descrever a atividade enzimática ou função da proteína, aberrante se refere à atividade ou função que é maior ou menor do que um controle normal ou a média de amostras de controle normais não doentes. A atividade aberrante pode referir-se a uma quantidade de atividade que resulta em uma doença, em que o retorno da atividade aberrante a uma quantidade normal ou não associada à doença (por exemplo, administrando um composto ou usando um método como descrito nesse documento), resulta na redução da doença ou de um ou mais de sintomas da doença.

[00161] O termo “via de sinalização”, como usado nesse documento, refere-se a uma série de interações entre componentes celulares e, opcionalmente, extracelulares (por exemplo, proteínas, ácidos nucleicos, pequenas moléculas, íons, lipídios) que transmite uma mudança em um componente para um ou mais outros componentes, que por sua vez podem transmitir uma mudança para componentes adicionais, que são opcionalmente propagados para outros componentes da via de sinalização. Por exemplo, a ligação de um CRF₁ com um composto como descrito nesse documento pode reduzir o nível de um produto da reação catalisada por CRF₁ ou o nível de um derivado a jusante do produto ou ligação pode reduzir as interações entre o CRF₁ ou um produto de reação e efetores a

jusante ou componentes da via de sinalização (por exemplo, via da MAP quinase), resultando em mudanças no(a) crescimento, proliferação ou sobrevivência celular.

[00162] Como usado nesse documento, os termos “fator de liberação de corticotropina tipo-1”, “CRF₁”, “receptor de hormônio liberador de corticotropina 1” e “CHHR1” e todos os outros termos aceitos na técnica, muitos dos quais são definidos adiante, referem-se a um composto capaz de modular, direta ou indiretamente, o receptor de CRF₁ em um ensaio *in vitro*, um modelo *in vivo* e/ou outros meios indicativos de eficácia terapêutica. Os termos também se referem a um composto que exhibe pelo menos algum benefício terapêutico em um indivíduo humano.

[00163] A expressão “em uma quantidade suficiente para efetuar uma mudança” significa que há uma diferença detectável entre um nível de um indicador medido antes (por exemplo, um nível de referência) e após a administração de uma terapia particular. Os indicadores incluem qualquer parâmetro objetivo (por exemplo, concentração sérica) ou parâmetro subjetivo (por exemplo, a sensação de bem-estar de um indivíduo).

[00164] A “atividade” de uma molécula pode descrever ou referir-se à ligação da molécula a um ligando ou a um receptor; à atividade catalítica; à capacidade de estimular a expressão gênica ou sinalização, diferenciação ou maturação celular; à atividade antigênica; à modulação das atividades de outras moléculas; e semelhantes. O termo “atividade proliferativa” abrange uma atividade que promove, que é necessária para, ou que está especificamente associada a, por exemplo, divisão celular normal, bem como câncer,

tumores, displasia, transformação celular, metástase e angiogênese.

[00165] “Substancialmente puro” indica que um componente constitui mais do que cerca de 50% do conteúdo total da composição e, tipicamente, maior do que cerca de 60% do conteúdo total do polipeptídeo. Mais tipicamente, “substancialmente puro” se refere a composições nas quais pelo menos 75%, pelo menos 85%, pelo menos 90% ou mais da composição total é o componente de interesse. Em alguns casos, o polipeptídeo constituirá mais do que cerca de 90%, ou mais do que cerca de 95% do conteúdo total da composição (porcentagem em peso por base de peso).

[00166] Os termos “se liga especificamente” e “se liga seletivamente”, quando se referem a um ligando/receptor, anticorpo/antígeno ou outro par de ligação, indicam uma reação de ligação que é determinante da presença da proteína em uma população heterogênea de proteínas e outros produtos biológicos. Assim, sob condições designadas, um ligando especificado liga-se a um determinado receptor e não se liga em uma quantidade significativa a outras proteínas presentes na amostra. O anticorpo, ou a composição de ligação derivado(a) do sítio de ligação de antígeno de um anticorpo, do método contemplado se liga ao seu antígeno, ou um variante ou muteína do mesmo, com uma afinidade que é pelo menos duas vezes maior, pelo menos 10 vezes maior, pelo menos 20 vezes maior ou pelo menos 100 vezes maior do que a afinidade com qualquer outro anticorpo ou outra composição de ligação derivada do mesmo. Nas modalidades, o anticorpo terá uma afinidade maior do que cerca de 10^9 litros/mol, como determinado, por exemplo, por análise de Scatchard (Munsen,

et al. (1980) *Analyt. Biochem.* 107: 220-239).

[00167] Os termos "DNA", "ácido nucleico", "molécula de ácido nucleico", "polinucleotídeo" e semelhantes são usados indistintamente nesse documento para se referir a uma forma polimérica de nucleotídeos de qualquer comprimento, seja desoxirribonucleotídeos ou ribonucleotídeos ou análogos dos mesmos. Exemplos não limitativos de polinucleotídeos incluem ácidos nucleicos lineares e circulares, RNA mensageiro (mRNA), DNA complementar (cDNA), polinucleotídeos recombinantes, vetores, sondas, iniciadores e semelhantes.

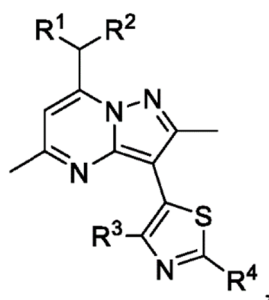
[00168] Como usado nesse documento, os termos "variantes" e "homólogos" são usados indistintamente para se referirem a sequências de aminoácidos ou de ácido nucleico que são similares às sequências de aminoácidos ou ácidos nucleicos de referência, respectivamente. O termo abrange variantes de ocorrência natural e variantes de ocorrência não natural. As variantes de ocorrência natural incluem homólogos (polipeptídeos e ácidos nucleicos que diferem na sequência de aminoácidos ou nucleotídeos, respectivamente, de uma espécie para outra) e variantes alélicos (polipeptídeos e ácidos nucleicos que diferem na sequência de aminoácidos ou nucleotídeos, respectivamente, de um indivíduo para outro dentro de uma espécie). Assim, variantes e homólogos abrangem sequências de aminoácidos e ácidos nucleicos de ocorrência natural codificadas por eles e suas isoformas, bem como variantes de splice de um(a) proteína ou gene. Os termos também abrangem sequências de ácidos nucleicos que variam em uma ou mais bases de uma sequência de ácido nucleico de ocorrência natural, mas ainda se traduzem em uma sequência de aminoácidos que corresponde à

proteína de ocorrência natural devido à degenerescência do código genético. Variantes e homólogos de ocorrência não natural incluem polipeptídeos e ácidos nucleicos que compreendem uma alteração na sequência de aminoácidos ou nucleotídeos, respectivamente, onde a alteração na sequência é introduzida artificialmente (por exemplo, muteínas); por exemplo, a alteração é gerada no laboratório por intervenção humana ("mão do homem"). Portanto, variantes e homólogos de ocorrência não natural também podem se referir àqueles que diferem das sequências de ocorrência natural por um(a) ou mais de substituições conservativas e/ou etiquetas e/ou conjugados.

[00169] O termo "muteínas", como usado nesse documento, refere-se amplamente a proteínas recombinantes mutadas. Essas proteínas usualmente carregam substituições de aminoácidos simples ou múltiplas e são frequentemente derivadas de genes clonados que foram submetidos à mutagênese aleatória ou direcionada à sítio, ou de genes completamente sintéticos.

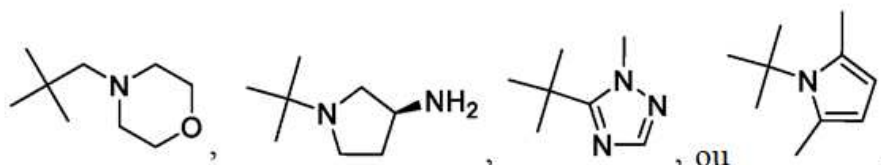
II. Compostos

[00170] Em um aspecto fornecido nesse documento, é um composto de Fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. R¹ e R² são independentemente etila ou n-propila. R³ é hidrogênio, Cl, Br, metila, trifluorometila ou metoxi. R⁴ é hidrogênio, Br,

R^aR^bN- , metoximetila, n-butila, acetamido, piridin-4-ila, morfolin-4-ila,

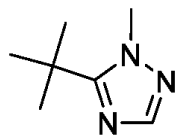


R^a e R^b são independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_3 , $H_2NCH_2CH_2-$, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2-$, ou $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$. Nas modalidades, o inibidor forma uma ligação irreversível com o resíduo de aminoácido. Nas modalidades, a ligação é uma ligação covalente.

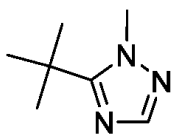
[00171] Em certas modalidades, R^3 é Cl, Br, metila ou trifluorometila.

[00172] Em certas modalidades, R^3 é Cl, Br ou metila.

[00173] Em certas modalidades, R^4 é Br, R^aR^bN- , piridin-4-ila, morfolin-4-ila, ou

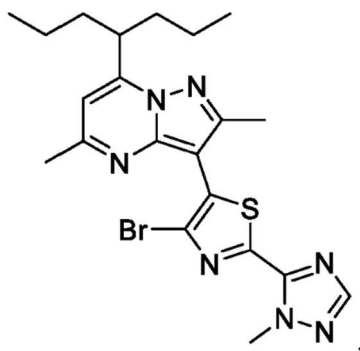


[00174] Em certas modalidades, R^4 é morfolin-4-ila ou



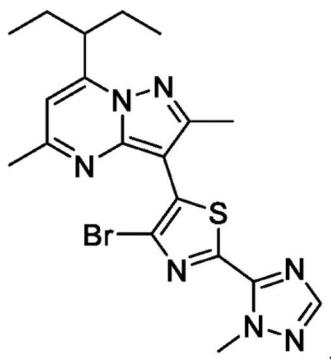
[00175] Em certas modalidades, R^4 é hidrogênio, Br, R^aR^bN- e R^a e R^b são independentemente alquila C_1-C_3 .

[00176] Em certas modalidades, o composto é



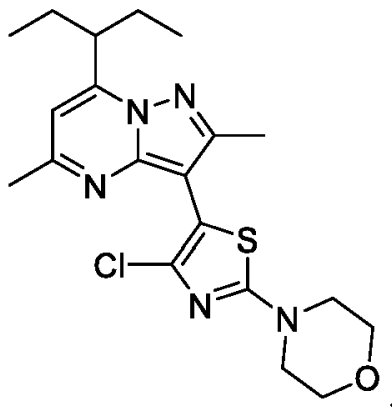
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00177] Em certas modalidades, o composto é



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00178] Em certas modalidades, o composto é



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00179] Em um aspecto descrito nesse documento, há um método de tratamento de um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração de um astressina ou de um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo. Uma astressina geralmente se refere a um antagonista do hormônio liberador de corticotropina não seletivo que reduz a síntese de ACTH e cortisol.

[00180] Em um aspecto descrito nesse documento, há um método de tratamento de hiperplasia adrenal congênita (CAH) em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração de um astressina ou um variante tendo pelo menos cerca de 70% de identidade com o mesmo ou um sal ou

solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em um aspecto descrito nesse documento, existe um método de tratamento de hiperplasia adrenal congênita (HAC) em um sujeito com necessidade do mesmo, o método compreendendo: (i) medir um nível de hormônio no indivíduo em necessidade do mesmo; (ii) administrar um astressina ou um variante tendo pelo menos cerca de 70% de identidade com o mesmo, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo; e repetir as etapas (i) e (ii) até que o nível de hormônio atinja uma faixa predeterminada seguida por uma terapia de manutenção de uma dosagem diária do referido astressina.

[00181] Em um aspecto descrito nesse documento, há um método para melhorar os sintomas hiperandrogênicos em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração de um astressina ou um variante tendo pelo menos cerca de 70% de identidade com o mesmo, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em um aspecto descrito nesse documento, há um método de tratamento de irregularidade menstrual, disfunção ovulatória ou infertilidade, em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração de um astressina ou um variante tendo pelo menos cerca de 70% de identidade com o mesmo, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em um aspecto descrito nesse documento, há um método para melhorar os sintomas metabólicos em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração de um astressina ou um variante tendo pelo menos cerca de 70% de identidade com o mesmo; ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00182] Em um aspecto descrito nesse documento, há um

método para melhorar a qualidade de vida em um indivíduo em necessidade da mesma, compreendendo a administração de um astressina ou um variante tendo pelo menos cerca de 70% de identidade com o mesmo, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

III. Composições Farmacêuticas

[00183] Em um aspecto, é fornecida uma composição farmacêutica, incluindo um composto como descrito nesse documento, incluindo modalidades, ou a Fórmula estrutural (I), e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00184] Os compostos (por exemplo, inibidores/antagonistas de CRF₁) da presente divulgação podem estar na forma de composições adequadas para administração a um indivíduo. Em geral, tais composições são “composições farmacêuticas” compreendendo um composto (por exemplo, inibidor(es)/antagonista(s) de CRF₁) e um ou mais diluentes, carreadores ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis ou fisiologicamente aceitáveis. Em certas modalidades, o composto (por exemplo, inibidor/antagonista de CRF₁) está presente em uma quantidade terapeuticamente aceitável. As composições farmacêuticas podem ser usadas nos métodos da presente divulgação; assim, por exemplo, as composições farmacêuticas podem ser administradas *ex vivo* ou *in vivo* a um indivíduo, a fim de praticar os métodos terapêuticos e profiláticos e os usos descritos nesse documento.

[00185] Em um aspecto descrito nesse documento, há uma composição farmacêutica na forma de uma cápsula que compreende um astressina ou um variante tendo pelo menos cerca de 70% de identidade com o mesmo, ou um sal ou solvato

farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em um aspecto descrito nesse documento, há uma composição farmacêutica na forma de um comprimido que compreende um astressina ou um variante tendo pelo menos cerca de 70% de identidade com o mesmo, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00186] As composições farmacêuticas da presente divulgação podem ser formuladas para serem compatíveis com o método pretendido ou via de administração; vias de administração de exemplo são estabelecidas nesse documento.

[00187] As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo (por exemplo, um inibidor da função de CRF₁) podem estar em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, tais como, comprimidos, cápsulas, cápsulas em gel, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, ou xaropes, soluções, microgrânulos ou elixires. As composições farmacêuticas destinadas ao uso oral podem ser preparadas para a fabricação de composições farmacêuticas, e tais composições podem conter um ou mais agente(s), tal(ais) como, por exemplo, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes e agentes conservantes, a fim de fornecer preparações farmaceuticamente elegantes e palatáveis. Comprimidos, cápsulas e semelhantes contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para a fabricação dos mesmos. Esse excipientes podem ser, por exemplo, diluentes, tais como, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo,

amido, gelatina ou goma arábica, e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco.

[00188] Os comprimidos, as cápsulas e semelhantes adequados para administração oral podem ser não revestidos ou revestidos para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, assim, fornecer uma ação prolongada. Por exemplo, um material de retardo de tempo, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, pode ser empregado. Eles também podem ser revestidos para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada. Agentes adicionais incluem partículas biodegradáveis ou biocompatíveis ou uma substância polimérica, tais como, poliésteres, ácidos de poliamina, hidrogel, polivinilpirrolidona, polianidridos, ácido poliglicólico, etileno-vinilacetato, metilcelulose, carboximetilcelulose, sulfato de protamina ou copolímeros de lactido/glicolídeo, copolímeros de polilactídeo/glicolídeo, ou copolímeros de etilenovinilacetato de modo a controlar a dispensação de uma composição administrada. Por exemplo, o agente oral pode ser aprisionado em microcápsulas preparadas por técnicas de coacervação ou por polimerização interfacial, pelo uso de hidroximetilcelulose ou microcápsulas de gelatina ou microcápsulas de poli(metilmetacrolato), respectivamente, ou em um sistema de dispensação de fármacos coloide. Os sistemas de dispersão coloidal incluem complexos de macromoléculas, nanocápsulas, microesferas, microgrânulos e sistemas à base de lipídios, incluindo emulsões de óleo em água, micelas, micelas mistas e lipossomas. Os métodos para a preparação das formulações acima mencionadas serão evidentes para os habilitados na

técnica.

[00189] As formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, caulim ou celulose microcristalina, ou como cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

[00190] As suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação dos mesmos. Esses excipientes podem ser agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou umectantes, por exemplo, um fosfatídeo de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos (por exemplo, estearato de polioxi-etileno), ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa (por exemplo, para heptadecaetileno-oxicetanol), ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol (por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitol), ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol (por exemplo, mono-oleato de polietileno sorbitol). As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservante(s).

[00191] As suspensões oleosas podem ser formuladas

colocando em suspensão o ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo óleo de amendoim, azeite, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral, tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes edulcorantes, tais como aqueles apresentados acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral saborosa.

[00192] Os pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou umectante e, opcionalmente, um ou mais de agentes de suspensão e/ou conservantes. Agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados nesse documento.

[00193] As composições farmacêuticas da presente divulgação também podem estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida, ou misturas dos mesmos. Os agentes emulsificantes adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma acácia ou goma tragacanto; fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos; anidridos de hexitol, por exemplo, mono-oleato de sorbitano; e produtos de condensação de ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitano.

[00194] As composições farmacêuticas tipicamente compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um

inibidor/antagonista de CRF_1 contemplado pela presente divulgação e um ou mais de agentes de formulação farmacêuticamente e fisiologicamente aceitáveis. Diluentes, carreadores ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis ou fisiologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, antioxidantes (por exemplo, ácido ascórbico e bissulfato de sódio), conservantes (por exemplo, álcool benzílico, metil etil ou n-propil parabenos, p-hidroxibenzoato), agentes emulsificantes, agentes de suspensão, agentes de dispersão, solventes, cargas, agentes de volume, detergentes, tampões, veículos, diluentes e/ou adjuvantes. Por exemplo, um veículo adequado pode ser solução salina fisiológica ou solução salina tamponada com citrato, possivelmente suplementada com outros materiais comuns em composições farmacêuticas para administração parenteral. Solução salina tamponada neutra ou solução salina misturada com albumina sérica são outros veículos de exemplo. Os habilitados na técnica reconhecerão prontamente uma variedade de tampões que podem ser usados nas composições farmacêuticas e formas de dosagem contempladas nesse documento. Os tampões típicos incluem, mas não estão limitados a, ácidos fracos farmacêuticamente aceitáveis, bases fracas ou misturas dos mesmos. Como um exemplo, os componentes do tampão podem ser materiais solúveis em água, tais como, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutâmico e sais das mesmas. Os agentes tamponantes aceitáveis incluem, por exemplo, um tampão Tris; N-(2-Hidroxietil)piperazina-N'-(ácido 2-etanossulfônico) (HEPES); ácido 2-(N-

morfolino)etanossulfônico (MES); Sal de sódico do ácido 2-(N-morfolino)etanossulfônico (MES); ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico (MOPS); e ácido N-tris[Hidroximetil]metil-3-aminopropanossulfônico (TAPS).

[00195] Depois de uma composição farmacêutica ter sido formulada, ela pode ser armazenada em frascos estéreis como uma solução, suspensão, gel, emulsão, sólido ou pó desidratado ou liofilizado. Tais formulações podem ser armazenadas em uma forma pronta para uso, uma forma liofilizada requerendo reconstituição antes do uso, uma forma líquida requerendo diluição antes do uso ou outra forma aceitável. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é fornecida em um recipiente de uso único (por exemplo, um frasco, ampola, seringa ou autoinjeter de uso único (similar a, por exemplo, um EpiPen®)), enquanto um recipiente multiuso (por exemplo, um frasco multiuso) é fornecido em outras modalidades.

[00196] As formulações também podem incluir carreadores para proteger a composição contra a rápida degradação ou eliminação do corpo, tal como uma formulação de liberação controlada, incluindo lipossomas, hidrogéis, pró-fármacos e sistemas de dispensação microencapsulados. Por exemplo, um material de retardo de tempo, tal como monoestearato de glicerila ou estearato de glicerila sozinho, ou em combinação com uma cera, pode ser empregado. Qualquer aparelho de dispensação de fármacos pode ser usado para dispensar um inibidor/antagonista de CRF_1 , incluindo implantes (por exemplo, bombas implantáveis) e sistemas de cateter, bombas e dispositivos de injeção lenta, todos os quais são bem conhecidos pelos técnicos habilitados na técnica.

[00197] As injeções de depot, que geralmente são administradas por via subcutânea ou intramuscular, também podem ser utilizadas para liberar o composto (por exemplo, inibidor/antagonista de CRF_1) divulgado nesse documento durante um período de tempo definido. As injeções de depot são geralmente baseadas em sólido ou óleo e geralmente compreendem pelo menos um dos componentes da formulação estabelecidos nesse documento. Um habilitado comum na técnica está familiarizado com as formulações e usos possíveis de injeções de depot.

[00198] As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa injetável estéril. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando os agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão mencionados nesse documento. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Os diluentes, solventes e meios de dispersão aceitáveis que podem ser empregados incluem água, solução de Ringer, solução isotônica de cloreto de sódio, Cremophor® EL (BASF, Parsippany, NJ) ou solução salina tamponada com fosfato (PBS), etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido) e misturas adequadas dos mesmos. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão; para essa finalidade, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos, tal como o ácido oleico, encontram uso na preparação de

injetáveis. A absorção prolongada de formulações injetáveis particulares pode ser alcançada incluindo um agente que retarda a absorção (por exemplo, monoestearato de alumínio ou gelatina).

[00199] A presente divulgação contempla a administração do composto (por exemplo, inibidor/antagonista de CRF_1) na forma de supositórios para administração retal. Os supositórios podem ser preparados misturando o fármaco com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperatura normal, mas líquido na temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Esses materiais incluem, mas não estão limitados a, manteiga de cacau e polietilenoglicóis.

[00200] O composto (por exemplo, inibidor/antagonista de CRF_1) contemplado pela presente divulgação pode estar na forma de qualquer outra composição farmacêutica adequada (por exemplo, sprays para uso nasal ou por inalação) atualmente conhecida ou desenvolvida no futuro.

IV. Métodos

[00201] Em certas modalidades, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir uma doença que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00202] Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir um tumor, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir um tumor benigno, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir um tumor maligno, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir um tumor adrenal, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir um tumor adrenal em repouso, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00203] Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir a infertilidade, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir a infertilidade masculina, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para melhorar ou aumentar a contagem de espermatozoides, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para melhorar ou aumentar a motilidade do espermatozoide, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para melhorar ou aumentar a morfologia dos espermatozoides, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir a infertilidade feminina, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00204] Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir um(a) doença ou distúrbio proliferativa(o) ou hiperproliferativa(o), compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, a doença proliferativa é o câncer. Em certas modalidades, a doença proliferativa é um câncer de mama, pele, próstata, cérvix, útero, ovário, testículos, bexiga, pulmão, fígado, laringe, cavidade oral, cólon e trato

gastrointestinal (por exemplo, esôfago, estômago, pâncreas), cérebro, tireoide, sangue e sistema linfático.

[00205] Em certas modalidades, o câncer tratável com os métodos fornecidos nesse documento inclui, mas não está limitado a, (1) leucemias, incluindo, mas não se limitando a, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas, tais como, mieloblástica, promielocítica, mielomonocíticas, monocíticas, eritroleucemia e síndrome mielodisplásica ou um sintoma das mesmas (tais como, anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia ou pancitopenia), anemia refratária (RA), RA com sideroblastos em anel (RARS), RA com excesso de blastos (RAEB), RAEB em transformação (RAEB-T), pré-leucemia e leucemia mielomonocítica crônica (CMML), (2) leucemias crônicas, incluindo, mas não se limitando a, leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia linfocítica crônica e leucemia de células pilosas; (3) policitemia vera; (4) linfomas, incluindo, mas não se limitando a, doença de Hodgkin e doença não-Hodgkin; (5) mielomas múltiplos, incluindo, mas não se limitando a, mieloma múltiplo intermediário, mieloma não secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma solitário e plasmocitoma extramedular; (6) macroglobulinérmia de Waldenstrom; (7) gamopatia monoclonal de significado indeterminado; (8) gamopatia monoclonal benigna; (9) doença de cadeia pesada; (10) sarcoma ósseo e de tecido conjuntivo, incluindo, mas não se limitando a, sarcoma ósseo, osteossarcoma, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de células gigantes malignas, fibrossarcoma ósseo, cordoma, sarcoma periosteal, sarcoma de tecidos

moles, angiossarcoma (hemangiossarcoma), fibrossarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiossarcoma, lipossarcoma, linfangiossarcoma, cânceres metastáticos, neurilemmoma, rabdomiossarcoma e sarcoma sinovial; (11) tumores cerebrais, incluindo, mas não se limitando a, glioma, astrocitoma, glioma do tronco cerebral, ependimoma, aligodendroglioma, tumor não glial, neurinoma acústico, craniofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pinocitoma, pinoblastoma e linfoma cerebral primário; (12) câncer de mama, incluindo, mas não se limitando a, adenocarcinoma, carcinoma lobular (células pequenas), carcinoma intraductal, câncer de mama medular, câncer de mama mucinoso, câncer de mama tubular, câncer de mama papilar, cânceres primários, doença de Paget, e câncer de mama inflamatório; (13) câncer adrenal, incluindo, mas não se limitando a, feocromocitoma e carcinoma adrenocortical; (14) câncer da tireoide, incluindo, mas não se limitando a, câncer papilar ou folicular da tireoide, câncer medular da tireoide e câncer anaplásico da tireoide; (15) câncer pancreático, incluindo, mas não limitado a, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina e tumor carcinoide ou de células das ilhotas; (16) câncer de hipófise, incluindo, mas limitado a, doença de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia e diabetes insipidus; (17) câncer de olho, incluindo, mas não se limitando a, melanoma ocular, tais como, melanoma de íris, melanoma de coroide e melanoma de corpo ciliar e retinoblastoma; (18) câncer vaginal, incluindo, mas não se limitando a, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e melanoma; (19) câncer vulvar, incluindo, mas não se limitando a, carcinoma de células escamosas, melanoma,

adenocarcinoma, carcinoma de células basais, sarcoma e doença de Paget; (20) cânceres cervicais, incluindo, mas não se limitando a, carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma; (21) câncer uterino, incluindo, mas não se limitando a, carcinoma endometrial e sarcoma uterino; (22) câncer de ovário, incluindo, mas não se limitando a, carcinoma epitelial de ovário, tumor borderline, tumor de células germinativas e tumor estromal; (23) câncer de esôfago, incluindo, mas não se limitando a, câncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermóide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmocitoma, carcinoma verrucoso e carcinoma de células linfocitóides (células pequenas); (24) câncer de estômago, incluindo, mas não se limitando a, adenocarcinoma, fungante (polipóide), ulcerativo, de disseminação superficial, de disseminação difusa, linfoma maligno, lipossarcoma, fibrossarcoma e carcinosarcoma; (25) câncer de cólon; (26) câncer retal; (27) câncer de fígado, incluindo, mas não se limitando a, carcinoma hepatocelular e hepatoblastoma; (28) câncer da vesícula biliar, incluindo, mas não se limitando a, adenocarcinoma; (29) colangiocarcinomas, incluindo, mas não se limitando a, papilares, nodulares e difusos; (30) câncer de pulmão, incluindo, mas não se limitando a, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermóide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes e câncer de pulmão de células pequenas; (31) câncer de testículo, incluindo, mas não se limitando a, tumor germinativo, seminoma, anaplásico, clássico (típico), espermatocítico, não erninoma, carcinoma embrionário, carcinoma de teratoma e coriocarcinoma (tumor do saco

vitelino); (32) câncer de próstata, incluindo, mas não se limitando a, adenocarcinoma, leiomiossarcoma e rabdomiossarcoma; (33) câncer penal; (34) câncer oral, incluindo, mas não se limitando a, carcinoma de células escamosas; (35) câncer basal; (36) câncer de glândula salivar, incluindo, mas não se limitando a, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermóide e carcinoma adenoidcístico; (37) câncer de faringe, incluindo, mas não se limitando a, câncer de células escamosas e verrucoso; (38) câncer de pele, incluindo, mas não se limitando a, carcinoma de células basais, carcinoma de células escamosas e melanoma, melanoma de disseminação superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno e melanoma lentiginoso acral; (39) câncer renal, incluindo, mas não se limitando a, câncer de células renais, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrossarcoma e câncer de células transicionais (pelve renal e/ou útero); (40) tumor de Wilms; (41) câncer de bexiga, incluindo, mas não se limitando a, carcinoma de células transicionais, câncer de células escamosas, adenocarcinoma e carcinossarcoma; e outro câncer, incluindo, não se limitando a, mixossarcoma, sarcoma osteogênico, endoteliosarcoma, linfangio-endoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogênico, carcinoma de glândula sudorípara, carcinoma de glândulas sebáceas, carcinoma papilar, e adenocarcinomas (Ver Fishman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2ª Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia e Murphy *et al.*, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books EUA, Inc., Estados Unidos da América).

[00206] Dependendo do(a) distúrbio, doença ou condição a ser tratado(a), e da condição do indivíduo, o(a)s compostos ou composições farmacêuticas fornecidos nesse documento podem ser administrado(a)s por via oral, parenteral (por exemplo, injeção ou infusão intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, injeção subcutânea, ou implante), vias de administração por inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual ou tópica (por exemplo, transdérmica ou local) e podem ser formuladas, sozinhas ou em conjunto, em unidade de dosagem adequada com excipientes farmacêuticamente aceitáveis, carreadores, adjuvantes e veículos apropriados para cada via de administração, como descrito em outro lugar nesse documento.

[00207] A adequação de uma determinada via de administração empregada para um determinado agente ativo dependerá do próprio agente ativo (por exemplo, se ele pode ser administrado por via oral sem decompor antes de entrar na corrente sanguínea) e da doença a ser tratada. As vias de administração recomendadas para os segundos agentes ativos são conhecidas dos habilitados comuns na técnica. Ver, por exemplo, Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56^a ed., 2002).

[00208] Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir tumores de restos adrenais de testículo (TART) em um indivíduo, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que o indivíduo tem hiperplasia adrenal congênita (CAH).

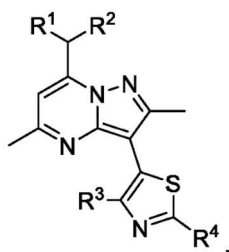
[00209] Em uma modalidade, são fornecidos nesse documento métodos para tratar ou prevenir tumores de restos

adrenais de ovário (OART) em um indivíduo, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o indivíduo tem hiperplasia adrenal congênita (CAH).

[00210] Em um aspecto fornecido nesse documento, é um método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de testículo (TART), compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de um antagonista do fator de liberação de corticotropina tipo 1 (CRF₁) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

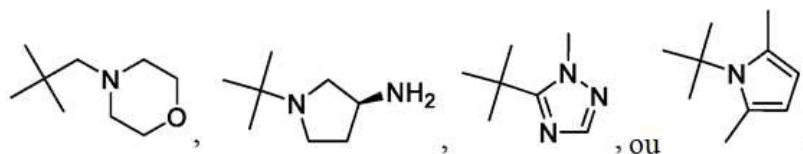
[00211] Em um aspecto fornecido nesse documento, é um método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de ovário (OART), compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade de um antagonista do fator de liberação de corticotropina tipo 1 (CRF₁) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00212] Em um aspecto fornecido nesse documento, é um método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de testículo (TART), compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade de um composto de Fórmula estrutural (I):



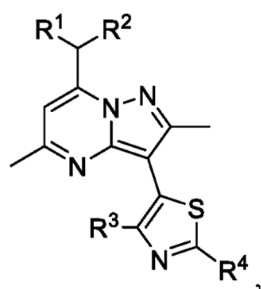
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. R¹ e R² são independentemente etila ou n-propila. R³ é hidrogênio, Cl, Br, metila, trifluorometila ou metoxi. R⁴ é hidrogênio, Br, R^aR^bN-, metoximetila, n-butila, acetamido, piridin-4-ila,

morfolin-4-ila,



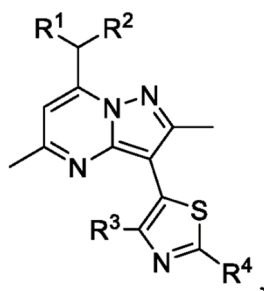
R^a e R^b são independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₃, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, ou CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂-.

[00213] Em um aspecto fornecido nesse documento, é um método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de ovário (OART), compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade de um composto de Fórmula estrutural (I):



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. R¹, R², R³ e R⁴ são como descritos nesse documento, incluindo modalidades.

[00214] Em um aspecto fornecido nesse documento, é um método para diminuir ou reduzir os níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo em contato com o ACTH com um composto de Fórmula estrutural (I):

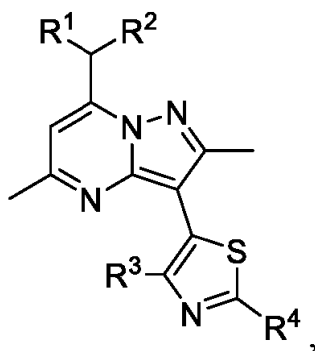


ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. R¹, R², R³ e

R⁴ são como descritos nesse documento, incluindo modalidades. R¹, R², R³ e R⁴ são como descritos nesse documento, incluindo modalidades. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 50% dos indivíduos demonstram redução em ACTH. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 60% dos indivíduos demonstram redução em ACTH. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 70% dos indivíduos demonstram redução em ACTH. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 80% dos indivíduos demonstram redução no ACTH. Nas modalidades, pelo menos cerca de 10% dos indivíduos estavam na faixa padrão ou normal para ACTH após o tratamento.

[00215] Nas modalidades, pelo menos cerca de 20% dos indivíduos estavam na faixa padrão ou normal para ACTH após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 30% dos indivíduos estavam na faixa padrão ou normal para ACTH após o tratamento. Em certas modalidades, os níveis de ACTH são diminuídos ou reduzidos em cerca de 30 minutos após a dosagem. Em certas modalidades, os níveis de ACTH são diminuídos ou reduzidos em cerca de 1 hora após a dosagem. Em certas modalidades, os níveis de ACTH são diminuídos ou reduzidos em cerca de 90 minutos após a dosagem. Em certas modalidades, os níveis de ACTH são diminuídos ou reduzidos em cerca de 2 horas após a dosagem.

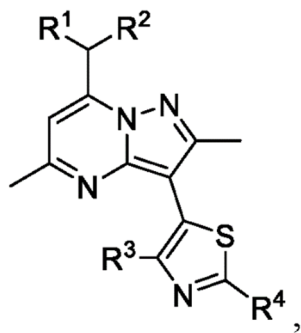
[00216] Em um aspecto fornecido nesse documento, é um método para diminuir ou reduzir os níveis de 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHP) em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de um composto de Fórmula estrutural (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. R¹, R², R³ e R⁴ são como descritos nesse documento, incluindo modalidades. R¹, R², R³ e R⁴ são como descritos nesse documento, incluindo modalidades. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 50% dos indivíduos demonstram redução em 17-OHP. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 60% dos indivíduos demonstram redução em 17-OHP. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 70% dos indivíduos demonstram redução em 17-OHP. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 80% dos indivíduos demonstram redução em 17-OHP. Nas modalidades, pelo menos cerca de 30% dos indivíduos estavam na faixa padrão ou normal de 1200 ng/dL após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 40% dos indivíduos estavam na faixa padrão ou normal de 1200 ng/dL após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 50% dos indivíduos estavam na faixa padrão ou normal de 1200 ng/dL após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 60% dos indivíduos estavam na faixa padrão ou normal de 1200 ng/dL após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 30% dos indivíduos demonstraram uma redução de pelo menos cerca de 25% em 17-OHP após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 40% dos indivíduos demonstraram uma redução de pelo menos cerca de 25% em 17-OHP após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 50% dos indivíduos

demonstraram uma redução de pelo menos cerca de 25% em 17-OHP após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 60% dos indivíduos demonstraram uma redução de pelo menos cerca de 25% em 17-OHP após o tratamento.

[00217] Em um aspecto fornecido nesse documento, é um método para diminuir ou reduzir os níveis de androstenediona em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo a administração ao indivíduo de um composto de Fórmula estrutural (I):



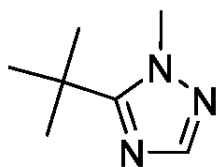
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. R¹, R², R³ e R⁴ são como descritos nesse documento, incluindo modalidades. R¹, R², R³ e R⁴ são como descritos nesse documento, incluindo modalidades. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 50% dos indivíduos demonstram redução na androstenediona. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 60% dos indivíduos demonstram redução na androstenediona. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 70% dos indivíduos demonstram redução na androstenediona. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 80% dos indivíduos demonstram redução na androstenediona. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 90% dos indivíduos demonstram redução na androstenediona. Em certas modalidades, pelo menos 100% dos indivíduos demonstram redução na androstenediona. Nas modalidades, pelo menos

cerca de 30% dos indivíduos demonstraram uma redução de pelo menos cerca de 25% na androstenediona após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 40% dos indivíduos demonstraram uma redução de pelo menos cerca de 25% na androstenediona após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 50% dos indivíduos demonstraram uma redução de pelo menos cerca de 25% na androstenediona após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos 60% dos indivíduos demonstraram uma redução de pelo menos cerca de 25% na androstenediona após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 30% dos indivíduos estavam na faixa padrão ou normal para androstenediona após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 40% dos indivíduos estavam na faixa padrão ou normal para androstenediona após o tratamento. Nas modalidades, pelo menos cerca de 50% dos indivíduos estavam na faixa padrão ou normal para androstenediona após o tratamento.

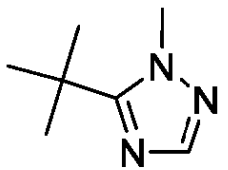
[00218] Em certas modalidades, R^3 é Cl, Br, metila ou trifluorometila.

[00219] Em certas modalidades, R^3 é Cl, Br ou metila.

[00220] Em certas modalidades, R^4 é Br, R^aR^bN -, piridin-4-ila, morfolin-4-ila, ou



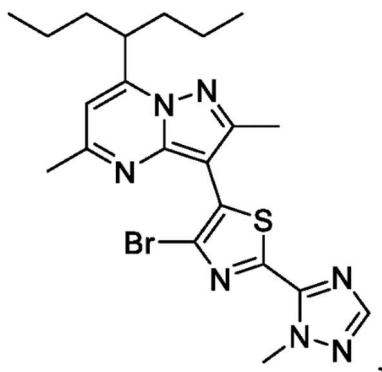
[00221] Em certas modalidades, R^4 é morfolin-4-ila ou



[00222] Em certas modalidades, R^4 é hidrogênio, Br,

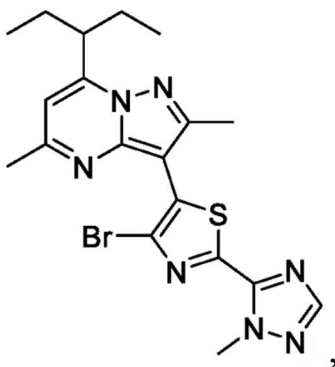
R^aR^bN - e R^a e R^b são independentemente alquila C_1 - C_3 .

[00223] Em certas modalidades, o composto é



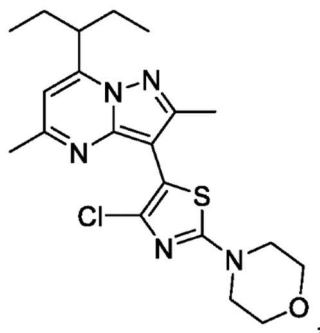
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00224] Em certas modalidades, o composto é



um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00225] Em certas modalidades, o composto é



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00226] Em certas modalidades, um composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado ciclicamente a um paciente. A terapia cíclica envolve a administração de um agente ativo ou uma combinação

de agentes ativos por um período de tempo, seguido por um descanso por um período de tempo e repetição dessa administração sequencial. A terapia cíclica pode reduzir o desenvolvimento de resistência a uma ou mais das terapias, evitar ou reduzir os efeitos colaterais de uma das terapias e/ou melhorar a eficácia do tratamento.

[00227] Em certas modalidades, no(a) tratamento, prevenção ou melhoria de um ou mais sintoma(s) do(a)s distúrbios, doenças ou condições descritas nesse documento (por exemplo, tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de ovário (OART)), um nível de dosagem apropriado de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo geralmente está variando de cerca de 1 mg a 3000 mg, de cerca de 1 mg a 2000 mg, de cerca de 1 mg a 1000 mg, de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg, de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg, de cerca de 5 mg a cerca de 400 mg, de cerca de 5 mg a cerca de 300 mg, de cerca de 5 mg a cerca de 250 mg, de cerca de 5 mg a cerca de 200 mg, de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg, de cerca de 10 mg a cerca de 400 mg, de cerca de 5 mg a cerca de 25 mg, de cerca de 10 mg a cerca de 25 mg, ou de cerca de 25 a cerca de 200 mg, que podem ser administrados em doses únicas ou múltiplas. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 1 mg, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 30 mg, cerca de 35 mg, cerca de

40 mg, cerca de 45 mg, cerca de 50 mg, cerca de 55 mg, cerca de 60 mg, cerca de 65 mg, cerca de 70 mg, cerca de 75 mg, cerca de 80 mg, cerca de 85 mg, cerca de 90 mg, cerca de 95 mg, cerca de 100 mg, cerca de 105 mg, cerca de 110 mg, cerca de 115 mg, cerca de 120 mg, cerca de 125 mg, cerca de 130 mg, cerca de 135 mg, cerca de 140 mg, cerca de 145 mg, cerca de 150 mg, cerca de 155 mg, cerca de 160 mg, cerca de 165 mg, cerca de 170 mg, cerca de 175 mg, cerca de 180 mg, cerca de 185 mg, cerca de 190 mg, cerca de 195 mg, cerca de 200 mg, cerca de 205 mg, cerca de 210 mg, cerca de 215 mg, cerca de 220 mg, cerca de 225 mg, cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg, cerca de 280 mg, cerca de 285 mg, cerca de 290 mg, cerca de 295 mg, cerca de 300 mg, cerca de 305 mg, cerca de 310 mg, cerca de 315 mg, cerca de 320 mg, um cerca de 325 mg, cerca de 330 mg, cerca de 335 mg, cerca de 340 mg, cerca de 345 mg, cerca de 350 mg, cerca de 355 mg, cerca de 360 mg, cerca de 365 mg, cerca de 370 mg, cerca de 375 mg, cerca de 380 mg, cerca de 385 mg, cerca de 390 mg, cerca de 395 mg, cerca de 400 mg, cerca de 450 mg, cerca de 500 mg, cerca de 600 mg, cerca de 800 mg ou cerca de 1000 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 1 mg, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 30 mg, cerca de 35 mg, cerca de 40 mg, cerca de 45 mg, cerca de 50 mg, cerca de 55 mg, cerca de 60 mg, cerca de 65 mg, cerca de 70 mg, cerca de 75 mg, cerca de 80

mg, cerca de 85 mg, cerca de 90 mg, cerca de 95 mg, cerca de 100 mg, cerca de 105 mg, cerca de 110 mg, cerca de 115 mg, cerca de 120 mg, cerca de 125 mg, cerca de 130 mg, cerca de 135 mg, cerca de 140 mg, cerca de 145 mg, cerca de 150 mg, cerca de 155 mg, cerca de 160 mg, cerca de 165 mg, cerca de 170 mg, cerca de 175 mg, cerca de 180 mg, cerca de 185 mg, cerca de 190 mg, cerca de 195 mg, cerca de 200 mg, cerca de 205 mg, cerca de 210 mg, cerca de 215 mg, cerca de 220 mg, cerca de 225 mg, cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg, cerca de 280 mg, cerca de 285 mg, cerca de 290 mg, cerca de 295 mg, cerca de 300 mg, cerca de 305 mg, cerca de 310 mg, cerca de 315 mg, cerca de 320 mg, um cerca de 325 mg, cerca de 330 mg, cerca de 335 mg, cerca de 340 mg, cerca de 345 mg, cerca de 350 mg, cerca de 355 mg, cerca de 360 mg, cerca de 365 mg, cerca de 370 mg, cerca de 375 mg, cerca de 380 mg, cerca de 385 mg, cerca de 390 mg, cerca de 395 mg, cerca de 400 mg, cerca de 450 mg, cerca de 500 mg, cerca de 600 mg, cerca de 800 mg ou cerca de 1000 mg/dia.

[00228] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 5 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 10 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente

aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 15 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 20 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 25 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 100 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 150 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 200 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 210 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado

em uma quantidade de cerca de 220 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 230 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 240 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 250 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 260 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 270 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 280 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 290 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 300 mg. Em

certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 310 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 320 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 330 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 340 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 350 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 360 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 370 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 380 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I)

ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato farmacêuticamente aceitável ou seu pró-fármaco é administrado em uma quantidade de cerca de 390 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 400 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 450 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 500 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 600 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 700 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 800 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 900 mg. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo;

ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 1000 mg.

[00229] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 1 mg, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 30 mg, cerca de 35 mg , cerca de 40 mg, cerca de 45 mg, cerca de 50 mg, cerca de 55 mg, cerca de 60 mg, cerca de 65 mg, cerca de 70 mg, cerca de 75 mg, cerca de 80 mg, cerca de 85 mg, cerca de 90 mg, cerca de 95 mg, cerca de 100 mg, cerca de 105 mg, cerca de 110 mg, cerca de 115 mg, cerca de 120 mg, cerca de 125 mg, cerca de 130 mg, cerca de 135 mg, cerca de 140 mg, cerca de 145 mg, cerca de 150 mg, cerca de 155 mg, cerca de 160 mg, cerca de 165 mg, cerca de 170 mg, cerca de 175 mg, cerca de 180 mg, cerca de 185 mg, cerca de 190 mg, cerca de 195 mg, cerca de 200 mg ou cerca de 1000 mg.

[00230] Para administração oral, as composições farmacêuticas fornecidas nesse documento podem ser formuladas na forma de comprimidos ou cápsulas contendo de cerca de 1,0 mg a cerca de 1.000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, para administração oral, as composições farmacêuticas fornecidas nesse documento podem ser formuladas na forma de comprimidos ou cápsulas contendo cerca de 1 mg, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 30 mg, cerca de

35 mg, cerca de 40 mg, cerca de 45 mg, cerca de 50 mg, cerca de 55 mg, cerca de 60 mg, cerca de 65 mg, cerca de 70 mg, cerca de 75 mg, cerca de 80 mg, cerca de 85 mg, cerca de 90 mg, cerca de 95 mg, cerca de 100 mg, cerca de 105 mg, cerca de 110 mg, cerca de 115 mg, cerca de 120 mg, cerca de 125 mg, cerca de 130 mg, cerca de 135 mg, cerca de 140 mg, cerca de 145 mg, cerca de 150 mg, cerca de 155 mg, cerca de 160 mg, cerca de 165 mg, cerca de 170 mg, cerca de 175 mg, cerca de 180 mg, cerca de 185 mg, cerca de 190 mg, cerca de 195 mg, cerca de 200 mg, cerca de 205 mg, cerca de 210 mg, cerca de 215 mg, cerca de 220 mg, cerca de 225 mg, cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg, cerca de 280 mg, cerca de 285 mg, cerca de 290 mg, cerca de 295 mg, cerca de 300 mg, cerca de 305 mg, cerca de 310 mg, cerca de 315 mg, cerca de 320 mg, cerca de 325 mg, cerca de 330 mg, cerca de 335 mg, cerca de 340 mg, cerca de 345 mg, cerca de 350 mg, cerca de 355 mg, cerca de 360 mg, cerca de 365 mg , cerca de 370 mg, cerca de 375 mg, cerca de 380 mg, cerca de 385 mg, cerca de 390 mg, cerca de 395 mg, cerca de 400 mg, cerca de 405 mg, cerca de 410 mg, cerca de 415 mg, cerca de 420 mg, cerca de 425 mg, cerca de 430 mg, cerca de 435 mg, cerca de 440 mg, cerca de 445 mg, cerca de 450 mg, cerca de 455 mg, cerca de 460 mg, cerca de 465 mg, cerca de 470 mg, cerca de 475 mg, cerca de 480 mg, cerca de 485 mg, cerca de 490 mg , cerca de 495 mg, cerca de 500 mg, cerca de 505 mg, cerca de 510 mg, cerca de 515 mg, cerca de 520 mg, cerca de 525 mg, cerca de 530 mg, cerca de 535 mg, cerca de 540 mg, cerca de 545 mg, cerca de 550 mg, cerca de 555 mg, cerca de 560 mg, cerca

de 565 mg, cerca de 570 mg, cerca de 575 mg, cerca de 580 mg, cerca de 585 mg, cerca de 590 mg, cerca de 595 mg, cerca de 600 mg, cerca de 605 mg, cerca de 610 mg, cerca de 615 mg, cerca de 620 mg, cerca de 625 mg, cerca de 630 mg, cerca de 635 mg, cerca de 640 mg, cerca de 645 mg, cerca de 650 mg, cerca de 655 mg, cerca de 660 mg, cerca de 665 mg, cerca de 670 mg, cerca de 675 mg, cerca de 680 mg, cerca de 685 mg, cerca de 690 mg, cerca de 695 mg, cerca de 700 mg, cerca de 705 mg, cerca de 710 mg, cerca de 715 mg, cerca de 720 mg, cerca de 725 mg, cerca de 730 mg, cerca de 735 mg, cerca de 740 mg, cerca de 745 mg, cerca de 750 mg, cerca de 755 mg, cerca de 760 mg, cerca de 765 mg, cerca de 770 mg, cerca de 775 mg, cerca de 780 mg, cerca de 785 mg, cerca de 790 mg, cerca de 795 mg, cerca de 800 mg, cerca de 810 mg, cerca de 820 mg, cerca de 830 mg, cerca de 840 mg, cerca de 850 mg, cerca de 860 mg, cerca de 870 mg, cerca de 880 mg, cerca de 890 mg, cerca de 900 mg, cerca de 910 mg, cerca de 920 mg, cerca de 930 mg, cerca de 940 mg, cerca de 950 mg, cerca de 960 mg, cerca de 970 mg, cerca de 990 mg, cerca de 990 mg ou cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Em certas modalidades, para administração oral, as composições farmacêuticas fornecidas nesse documento podem ser formuladas na forma de comprimidos ou cápsulas contendo cerca de 50 mg de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, para administração oral, as composições

farmacêuticas fornecidas nesse documento podem ser formuladas na forma de comprimidos ou cápsulas contendo cerca de 200 mg de um composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, hidrato, ou pró-fármaco do mesmo. As composições farmacêuticas podem ser administradas em um regime de uma (1) a quatro (4) vezes por dia, incluindo uma, duas, três vezes e quatro vezes por dia. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado uma vez por dia. Em algumas modalidades, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 205 mg, cerca de 210 mg, cerca de 215 mg, cerca de 220 mg, cerca de 225 mg, cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg, cerca de 280 mg, cerca de 285 mg, cerca de 290 mg, cerca de 295 mg, cerca de 300 mg, cerca de 305 mg, cerca de 310 mg, cerca de 315 mg, cerca de 320 mg, cerca de 325 mg, cerca de 330 mg, cerca de 335 mg, cerca de 340 mg, cerca de 345 mg, cerca de 350 mg, cerca de 355 mg, cerca de 360 mg, cerca de 365 mg, cerca de 370 mg, cerca de 375 mg, cerca de 380 mg, cerca de 385 mg, cerca de 390 mg, cerca de 395 mg, cerca de 400 mg, cerca de 405 mg, cerca de 410 mg, cerca de 415 mg, cerca de 420 mg, cerca de 425 mg, cerca de 430 mg, cerca de 435 mg, cerca de 440 mg, cerca de 445 mg, cerca de 450 mg, cerca de 455 mg, cerca de 460 mg, cerca de 465 mg, cerca de 470 mg, cerca de 475 mg, cerca de 480 mg, cerca de 485

mg, cerca de 490 mg, cerca de 495 mg, cerca de 500 mg, cerca de 505 mg, cerca de 510 mg, cerca de 515 mg, cerca de 520 mg, cerca de 525 mg, cerca de 530 mg, cerca de 535 mg, cerca de 540 mg, cerca de 545 mg, cerca de 550 mg, cerca de 555 mg, cerca de 560 mg, cerca de 565 mg, cerca de 570 mg, cerca de 575 mg, cerca de 580 mg, cerca de 585 mg, cerca de 590 mg, cerca de 595 mg, cerca de 600 mg, cerca de 605 mg, cerca de 610 mg, cerca de 615 mg, cerca de 620 mg, cerca de 625 mg, cerca de 630 mg, cerca de 635 mg, cerca de 640 mg, cerca de 645 mg, cerca de 650 mg, cerca de 655 mg, cerca de 660 mg, cerca de 665 mg, cerca de 670 mg, cerca de 675 mg, cerca de 680 mg, cerca de 685 mg, cerca de 690 mg, cerca de 695 mg , cerca de 700 mg, cerca de 705 mg, cerca de 710 mg, cerca de 715 mg, cerca de 720 mg, cerca de 725 mg, cerca de 730 mg, cerca de 735 mg, cerca de 740 mg, cerca de 745 mg, cerca de 750 mg, cerca de 755 mg, cerca de 760 mg, cerca de 765 mg, cerca de 770 mg, cerca de 775 mg, cerca de 780 mg, cerca de 785 mg, cerca de 790 mg, cerca de 795 mg, cerca de 800 mg, cerca de 810 mg, cerca de 820 mg, cerca de 830 mg, cerca de 840 mg , cerca de 850 mg, cerca de 860 mg, cerca de 870 mg, cerca de 880 mg, cerca de 890 mg, cerca de 900 mg, cerca de 910 mg, cerca de 920 mg, cerca de 930 mg , cerca de 940 mg, cerca de 950 mg, cerca de 960 mg, cerca de 970 mg, cerca de 990 mg, cerca de 990 mg ou cerca de 1000 mg do composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado uma vez por dia. Em algumas modalidades, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 205

mg, cerca de 210 mg, cerca de 215 mg, cerca de 220 mg, cerca de 225 mg, cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg, cerca de 280 mg, cerca de 285 mg, cerca de 290 mg, cerca de 295 mg, cerca de 300 mg, cerca de 305 mg, cerca de 310 mg, cerca de 315 mg, cerca de 320 mg, cerca de 325 mg, cerca de 330 mg, cerca de 335 mg, cerca de 340 mg, cerca de 345 mg, cerca de 350 mg, cerca de 355 mg, cerca de 360 mg, cerca de 365 mg, cerca de 370 mg, cerca de 375 mg, cerca de 380 mg, cerca de 385 mg, cerca de 390 mg, cerca de 395 mg, cerca de 400 mg, cerca de 405 mg, cerca de 410 mg, cerca de 415 mg, cerca de 420 mg, cerca de 425 mg, cerca de 430 mg, cerca de 435 mg, cerca de 440 mg, cerca de 445 mg, cerca de 450 mg, cerca de 455 mg, cerca de 460 mg, cerca de 465 mg, cerca de 470 mg, cerca de 475 mg, cerca de 480 mg, cerca de 485 mg, cerca de 490 mg, cerca de 495 mg, cerca de 500 mg, cerca de 505 mg, cerca de 510 mg, cerca de 515 mg, cerca de 520 mg, cerca de 525 mg, cerca de 530 mg, cerca de 535 mg, cerca de 540 mg, cerca de 545 mg, cerca de 550 mg, cerca de 555 mg, cerca de 560 mg, cerca de 565 mg, cerca de 570 mg, cerca de 575 mg, cerca de 580 mg, cerca de 585 mg, cerca de 590 mg, cerca de 595 mg, cerca de 600 mg, cerca de 605 mg, cerca de 610 mg, cerca de 615 mg, cerca de 620 mg, cerca de 625 mg, cerca de 630 mg, cerca de 635 mg, cerca de 640 mg, cerca de 645 mg, cerca de 650 mg, cerca de 655 mg, cerca de 660 mg, cerca de 665 mg, cerca de 670 mg, cerca de 675 mg, cerca de 680 mg, cerca de 685 mg, cerca de 690 mg, cerca de 695 mg, cerca de 700 mg, cerca de 705 mg, cerca de 710 mg, cerca de 715 mg, cerca de 720 mg, cerca de 725 mg, cerca de 730

mg, cerca de 735 mg, cerca de 740 mg, cerca de 745 mg, cerca de 750 mg, cerca de 755 mg, cerca de 760 mg, cerca de 765 mg, cerca de 770 mg, cerca de 775 mg, cerca de 780 mg, cerca de 785 mg, cerca de 790 mg, cerca de 795 mg, cerca de 800 mg, cerca de 850 mg, cerca de 900 mg, cerca de 950 mg ou cerca de 1000 mg do composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado duas vezes por dia. Em algumas modalidades, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 205 mg, cerca de 210 mg, cerca de 215 mg, cerca de 220 mg, cerca de 225 mg, cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg, cerca de 280 mg, cerca de 285 mg, cerca de 290 mg, cerca de 295 mg, cerca de 300 mg, cerca de 305 mg, cerca de 310 mg, cerca de 315 mg, cerca de 320 mg, cerca de 325 mg, cerca de 330 mg, cerca de 335 mg, cerca de 340 mg, cerca de 345 mg, cerca de 350 mg, cerca de 355 mg, cerca de 360 mg, cerca de 365 mg, cerca de 370 mg, cerca de 375 mg, cerca de 380 mg, cerca de 385 mg, cerca de 390 mg, cerca de 395 mg, cerca de 400 mg, cerca de 405 mg, cerca de 410 mg, cerca de 415 mg, cerca de 420 mg, cerca de 425 mg, cerca de 430 mg, cerca de 435 mg, cerca de 440 mg, cerca de 445 mg, cerca de 450 mg, cerca de 455 mg, cerca de 460 mg, cerca de 465 mg, cerca de 470 mg, cerca de 475 mg, cerca de 480 mg, cerca de 485 mg, cerca de 490 mg, cerca de 495 mg, cerca de 500 mg, cerca de 505 mg, cerca de 510 mg, cerca de 515 mg, cerca de 520 mg, cerca de 525 mg, cerca de 530

mg, cerca de 535 mg, cerca de 540 mg, cerca de 545 mg, cerca de 550 mg, cerca de 555 mg, cerca de 560 mg, cerca de 565 mg, cerca de 570 mg , cerca de 575 mg, cerca de 580 mg, cerca de 585 mg, cerca de 590 mg, cerca de 595 mg, cerca de 600 mg, cerca de 605 mg, cerca de 610 mg, cerca de 615 mg, cerca de 620 mg, cerca de 625 mg, cerca de 630 mg, cerca de 635 mg, cerca de 640 mg, cerca de 645 mg, cerca de 650 mg, cerca de 655 mg, cerca de 660 mg, cerca de 665 mg, cerca de 670 mg, cerca de 675 mg, cerca de 680 mg, cerca de 685 mg, cerca de 690 mg, cerca de 695 mg, cerca de 700 mg, cerca de 705 mg, cerca de 710 mg, cerca de 715 mg, cerca de 720 mg, cerca de 725 mg, cerca de 730 mg, cerca de 735 mg, cerca de 740 mg, cerca de 745 mg, cerca de 750 mg, cerca de 755 mg, cerca de 760 mg, cerca de 765 mg, cerca de 770 mg, cerca de 775 mg, cerca de 780 mg, cerca de 785 mg, cerca de 790 mg, cerca de 795 mg, cerca de 800 mg, cerca de 850 mg, cerca de 900 mg, cerca de 950 mg ou cerca de 1000 mg do composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado três vezes por dia.

[00231] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado por um período de um dia. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de dois dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente

aceitável do mesmo, é administrado durante um período de três dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de quatro dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de cinco dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de seis dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de sete dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de oito dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de nove dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de dez dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado

durante um período de 11 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 12 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 13 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 14 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado por um período de 15 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 16 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 17 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 18 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 19 dias. Em algumas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 20 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 21 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 22 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 23 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 24 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 25 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 26 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 27 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou

um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 28 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 29 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um farmacêuticamente seu sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco aceitável do mesmo é administrado por um período de 30 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 31 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 32 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 33 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 34 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 35 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo;

ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 36 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 37 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 38 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 39 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 40 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 41 dias. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado durante um período de 42 dias ou mais.

[00232] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 25 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em

certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 100 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 150 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias.

[00233] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 100 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 150 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 200 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 210 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 220 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 230 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 240 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 250 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 260 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 270 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 140 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 290 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 300 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 310 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 320 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 330 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 340 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 350 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 360 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 370 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 380 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 390 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 400 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 450 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 500 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 600 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 700 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 800 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 900 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 1000 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias.

[00234] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 5 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 10 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 15 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 20 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 25 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 100 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 150 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 200 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 210 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 220 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 230 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 240 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 250 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 260 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 270 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 140 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 290 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 300 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 310 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 320 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 330 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 340 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 350 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 360 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 370 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas

modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 380 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 390 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 400 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 450 mg duas vezes ao dia por um período de até cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 500 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 600 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I)

ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 700 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 800 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 900 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 1000 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 14 dias.

[00235] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 5 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 10 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante

isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 15 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 20 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 25 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 100 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 150 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante

isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 200 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 210 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 220 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 230 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 240 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 250 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante

isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 260 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 270 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 280 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 290 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 300 mg uma vez ao dia por um período de até cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 310 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal,

solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 320 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 330 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 340 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 350 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 360 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 370 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-

fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 380 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 390 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 400 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 450 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 500 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 600 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-

fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 700 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 800 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 900 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 1000 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias.

[00236] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 5 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 10 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-

fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 15 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 20 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 25 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 100 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato, hidrato ou pró-fármaco do mesmo é administrado em uma quantidade de cerca de 150 mg duas vezes ao dia por um período de até cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente

aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 200 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 210 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 220 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 230 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 240 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 250 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado

em uma quantidade de cerca de 260 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 270 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 280 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 290 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 300 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 310 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado

em uma quantidade de cerca de 320 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 330 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 340 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 350 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 360 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 370 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado

em uma quantidade de cerca de 380 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 390 mg duas vezes ao dia por um período de até cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 400 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 450 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 500 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 600 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 700 mg duas vezes ao dia por

um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 800 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 900 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 1000 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 28 dias.

[00237] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 255 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 10 mg uma vez ao dia por um período de até cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 15 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos

cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 20 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 25 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 100 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 150 mg uma vez ao dia por um período de até cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 200 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de

Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 210 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 220 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 230 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 240 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 250 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 260 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante

isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 270 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 420 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 290 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 300 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 310 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 320 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante

isotópico do mesmo; ou um farmacologicamente seu sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco aceitável do mesmo é administrado em uma quantidade de cerca de 330 mg uma vez ao dia por um período de até cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 340 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 350 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 360 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 370 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 380 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-

fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 390 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 400 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 450 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 500 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 600 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 700 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-

fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 800 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 900 mg uma vez ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 1000 mg uma vez ao dia por um período de até cerca de 42 dias.

[00238] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 5 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 10 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 15 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é

administrado em uma quantidade de cerca de 20 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 25 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 50 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 100 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 150 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 200 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 210 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em

certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um seu sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 220 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 230 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 240 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 250 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 260 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 270 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato,

hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 420 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 290 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 300 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 310 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 320 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 330 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 340 mg duas vezes

ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 350 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 360 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 370 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 380 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 390 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 400 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante

isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 450 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 500 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 600 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 700 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 800 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade de cerca de 900 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma

quantidade de cerca de 1000 mg duas vezes ao dia por um período de até pelo menos cerca de 42 dias.

[00239] Em algumas modalidades, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 75 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 300 mg, cerca de 350 mg ou cerca de 400 mg do composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado duas vezes por dia. Em algumas modalidades, cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 75 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 300 mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg, cerca de 600 mg, cerca de 700 mg ou cerca de 800 mg do composto de Fórmula (I), ou um variante isotópico do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado pelo menos uma vez por dia.

[00240] Em certas modalidades, de cerca de 5 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo. Em certas modalidades, são administrados ao indivíduo cerca de 25 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, são administrados ao indivíduo cerca de 5 mg a cerca de 25 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, são administrados ao indivíduo cerca de 10 mg a cerca de 400 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Em certas

modalidades, são administrados ao indivíduo cerca de 100 mg a cerca de 600 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00241] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado por via oral.

[00242] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é formulado como um(a) cápsula ou comprimido.

[00243] Em certas modalidades, cerca de 25 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, são administrados ao indivíduo.

[00244] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia ao indivíduo. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo em uma dose de cerca de 25 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 25 mg/dia. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo em uma dose de cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma dose de cerca de 100 mg/dia a cerca de 600 mg/dia.

[00245] Em certas modalidades, o composto de Fórmula

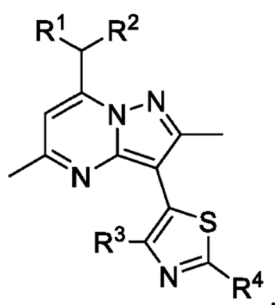
(I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado no estado alimentado. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em estado de jejum. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado pelo menos uma vez por dia.

[00246] Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado na hora de dormir. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 6 horas antes de dormir. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 5 horas antes de dormir. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 4 horas antes de dormir. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 3 horas antes de dormir. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 2 horas antes de dormir. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 1 hora antes de dormir. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 30 minutos antes de dormir.

[00247] Em certas modalidades, o composto de Fórmula

(I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado à noite. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado por volta das 22h da noite.

[00248] Em outro aspecto, é fornecido um método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART), compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade de uma composição farmacêutica, compreendendo um composto de Fórmula estrutural (I): e um excipiente farmaceuticamente aceitável compreendendo um composto como descrito nesse documento, incluindo modalidades, ou as Fórmulas estruturais (I) e um excipiente farmaceuticamente aceitável:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. R¹, R², R³ e R⁴ são como descritos nesse documento, incluindo modalidades.

[00249] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende de cerca de 25 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende de cerca de 25 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende de cerca de 5 mg a cerca de 25 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende de cerca de 10 mg a cerca de 400 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00250] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 205 mg, cerca de 210 mg, cerca de 215 mg, cerca de 220 mg, cerca de 225 mg , cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg, cerca de 280 mg, cerca de 285 mg, cerca de 290 mg, cerca de 295 mg, cerca de 300 mg, cerca de 305 mg, cerca de 310 mg, cerca de 315 mg, cerca de 320 mg, cerca de 325 mg, cerca de 330 mg, cerca de 335 mg, cerca de 340 mg, cerca de 345 mg, cerca de 350 mg, cerca de 355 mg, cerca de 360 mg, cerca de 365 mg, cerca de 370 mg, cerca de 375 mg, cerca de 380 mg, cerca de 385 mg, cerca de 390 mg, cerca de 395 mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg ou cerca de 600 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00251] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada por via oral.

[00252] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada como um(a) cápsula ou comprimido. Em certas modalidades, a(o) cápsula ou comprimido compreende cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg,

cerca de 200 mg, cerca de 205 mg, cerca de 210 mg, cerca de 215 mg, cerca de 220 mg, cerca de 225 mg, cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg, cerca de 280 mg, cerca de 285 mg, cerca de 290 mg, cerca de 295 mg, cerca de 300 mg, cerca de 305 mg, cerca de 310 mg, cerca de 315 mg, cerca de 320 mg, cerca de 325 mg, cerca de 330 mg, cerca de 335 mg, cerca de 340 mg, cerca de 345 mg, cerca de 350 mg, cerca de 355 mg, cerca de 360 mg, cerca de 365 mg, cerca de 370 mg, cerca de 375 mg, cerca de 380 mg, cerca de 385 mg, cerca de 390 mg, cerca de 395 mg , ou cerca de 400 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, a(o) cápsula ou comprimido compreende cerca de 50 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, a(o) cápsula ou comprimido compreende cerca de 200 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00253] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 5 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 25 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 5 mg a cerca de 25 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado

ao indivíduo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 10 mg a cerca de 400 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo.

[00254] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 25 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia é administrada ao indivíduo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 25 mg/dia é administrada ao indivíduo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia ao indivíduo. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 100 mg/dia a cerca de 600 mg/dia.

[00255] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada no estado alimentado. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada em estado de jejum. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada pelo menos uma vez por dia.

[00256] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada na hora de dormir. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 6 horas antes de dormir. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 5 horas antes de dormir. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 4 horas antes de dormir. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada

menos de cerca de 3 horas antes de dormir. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 2 horas antes de dormir. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 1 hora antes de dormir. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 30 minutos antes de dormir.

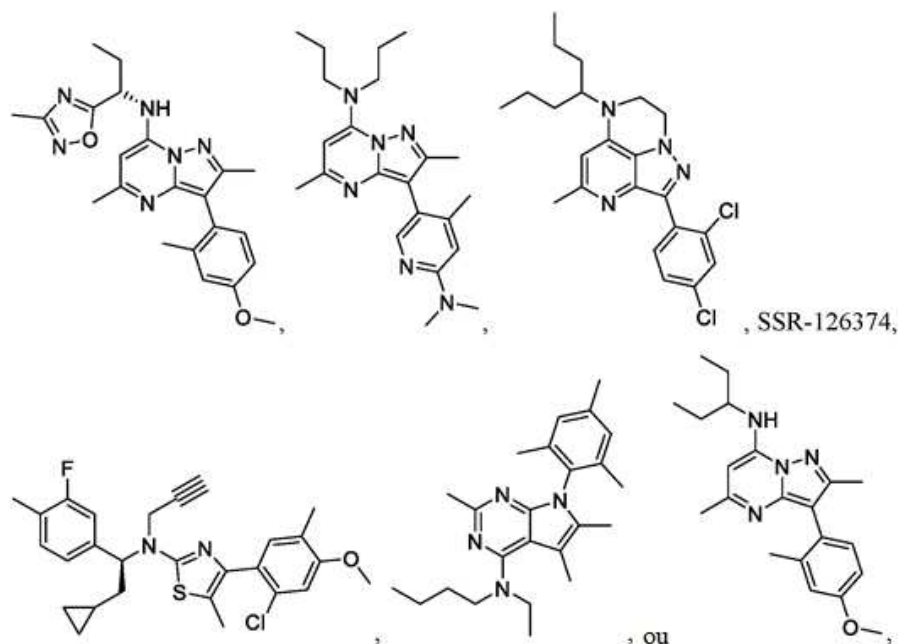
[00257] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada à noite. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é administrada por volta das 22h da noite.

[00258] Em certas modalidades, o indivíduo tem hiperplasia adrenal congênita (CAH).

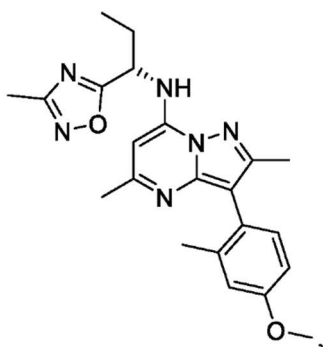
[00259] Em certas modalidades, o tamanho e/ou número dos tumores é diminuído ou reduzido. Em certas modalidades, o tamanho dos tumores é diminuído ou reduzido. Em certas modalidades, o tamanho dos tumores é diminuído ou reduzido.

[00260] Em certas modalidades dos métodos divulgados nesse documento, o método compreende adicionalmente a administração ao indivíduo de um agente quimioterapêutico adicional.

[00261] Em certas modalidades, o agente quimioterápico adicional é um glicocorticoide, um mineralocorticoide, um inibidor ACAT1 ou um anti-andrógeno. Em certas modalidades, o glicocorticoide é beclometasona, betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona ou triancinolona. Em certas modalidades, o mineralocorticoide é fludrocortisona. Em certas modalidades, o agente quimioterápico adicional é outro antagonista de CRF_1 . Em certas modalidades, o antagonista de CRF_1 é:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o antagonista de CRF₁ é



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[00262] Em certas modalidades dos métodos divulgados nesse documento, o método compreende adicionalmente um tratamento adicional selecionado de ressecção cirúrgica dos tumores e radioterapia, ou uma combinação dos mesmos. Em certas modalidades, a terapia adicional é a ressecção cirúrgica e a ressecção cirúrgica é, antes da, após a e/ou concomitante com a, administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica, ou de qualquer combinação dos mesmos. Em certas modalidades, a ressecção

cirúrgica é anterior à administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica. Em certas modalidades, a ressecção cirúrgica é após a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica. Em certas modalidades, a ressecção cirúrgica é simultânea com a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

[00263] Em certas modalidades, o tratamento adicional é a radioterapia e a radioterapia é antes da, depois da e/ou concomitante com a, administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica, ou de qualquer combinação dos mesmos. Em certas modalidades, a radioterapia é anterior à administração do antagonista de CRF_1 de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica. Em certas modalidades, a radioterapia é após a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica. Em certas modalidades, a radioterapia é concomitante com a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

[00264] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas em uma forma de dosagem para administração oral, que compreende um composto fornecido nesse documento, e um ou mais de excipientes ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis. As composições farmacêuticas fornecidas nesse

documento que são formuladas para administração oral podem estar na forma de comprimido, cápsula, pó ou líquido. Em algumas modalidades, um comprimido compreende um carreador sólido ou um adjuvante. As composições farmacêuticas líquidas geralmente compreendem um carreador líquido, tais como, água, petróleo, óleos animais ou vegetais, óleo mineral ou óleo sintético. Solução salina fisiológica, dextrose ou outra solução de sacarídeo, ou glicóis, tal como, etilenoglicol, propilenoglicol ou polietilenoglicol pode(m) ser incluída(o)(s). Em algumas modalidades, uma cápsula compreende um carreador sólido, tal como gelatina.

[00265] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas em uma forma de dosagem para administração parenteral, que compreende um composto fornecido nesse documento, e um ou mais de excipientes ou carreadores farmacêuticamente aceitáveis. Quando as composições farmacêuticas podem ser formuladas para injeção intravenosa, cutânea ou subcutânea, o ingrediente ativo estará na forma de uma solução aquosa parenteralmente aceitável, que é apirogênica e tem um pH, uma isotonicidade e uma estabilidade adequados. Aqueles de habilidade relevante na técnica são bem capazes de preparar soluções adequadas usando, por exemplo, veículos isotônicos, tais como injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer ou injeção de Ringer com lactato. Em algumas modalidades, conservantes, estabilizantes, tampões, antioxidantes e/ou outros aditivos são incluídos como necessário.

[00266] Em ainda outra modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas em uma forma de dosagem para administração tópica, que compreende um composto fornecido

nesse documento, e um ou mais de excipientes ou carreadores farmacêuticamente aceitáveis.

[00267] As composições farmacêuticas também podem ser formuladas como formas de dosagem de liberação modificada, incluindo liberação retardada, estendida, prolongada, sustentada, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, direcionada e programada, e formas de dosagem de retenção gástrica. Essas formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com métodos e técnicas convencionais conhecidos pelos habilitados na técnica (ver *The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2ª Edição, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: Nova Iorque, NY, 2008).

[00268] As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento podem ser fornecidas em uma forma de dosagem unitária ou forma de dosagem múltipla. Uma forma de dosagem unitária, como usada nesse documento, refere-se a uma unidade fisicamente discreta adequada para administração a um indivíduo humano e animal, e acondicionada individualmente como é conhecido na técnica. Cada dose unitária contém uma quantidade predeterminada de ingrediente(s) ativo(s) suficiente para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com os carreadores ou excipientes farmacêuticos necessários. Exemplos de uma forma de dosagem unitária incluem uma ampola, seringa e comprimido e cápsula acondicionados individualmente. Uma forma de dosagem unitária pode ser administrada em frações ou múltiplos das mesmas. Uma forma de dosagem múltipla é uma pluralidade de formas de dosagem unitária idênticas acondicionadas em um único recipiente para serem administradas na forma de dosagem

unitária segregada. Exemplos de uma forma de dosagem múltipla incluem um frasco, uma garrafa, de comprimidos ou cápsulas ou garrafa de quartilhos ou galões.

[00269] As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento podem ser administradas de uma vez ou várias vezes em intervalos de tempo. Entende-se que a dosagem precisa e a duração do tratamento podem variar com a(o) idade, peso e condição do paciente a ser tratado e podem ser determinadas empiricamente usando protocolos de teste conhecidos ou por extrapolação de testes *in vivo* ou *in vitro* ou de dados de diagnóstico. É adicionalmente entendido que para qualquer pessoa em particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das formulações.

[00270] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas fornecidas nesse documento compreendem adicionalmente um ou mais de agentes quimioterápicos, como definido nesse documento.

A. Administração Oral

[00271] As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento para administração oral podem ser fornecidas em formas de dosagem sólidas, semissólidas ou líquidas para administração oral. Como usado nesse documento, a administração oral também inclui a administração bucal, lingual e sublingual. As formas de dosagem oral adequadas incluem, mas não estão limitadas a, comprimidos, comprimidos de derretimento rápido, comprimidos mastigáveis, cápsulas, pílulas, tiras, comprimidos de derretimento lento, drágeas, pastilhas, tabletes, grânulos, goma de mascar medicamentosa,

pós a granel, pós efervescentes ou não efervescentes ou bolinhas, névoas orais, soluções, emulsões, suspensões, hóstias, granulados, elixires e xaropes. Além do(s) ingrediente(s) ativo(s), as composições farmacêuticas podem conter um ou mais de carreadores ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis, incluindo, mas não se limitando a, aglutinantes, cargas, diluentes, desintegrantes, agentes umectantes, lubrificantes, deslizantes, agentes colorantes, inibidores da migração de corantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão e dispersão, conservantes, solventes, líquidos não aquosos, ácidos orgânicos e fontes de dióxido de carbono.

[00272] Aglutinantes ou granuladores conferem coesão a um comprimido para garantir que o comprimido permaneça intacto após a compressão. Aglutinantes ou granuladores adequados incluem, mas não estão limitados a, amidos, tais como, amido de milho, amido de batata e amido pré-gelatinizado (por exemplo, STARCH 1500); gelatina; açúcares, tais como, sacarose, glicose, dextrose, melaço e lactose; gomas naturais e sintéticas, tais como, acácia, ácido algínico, alginatos, extrato de musgo irlandês, goma panwar, goma ghatti, mucilagem de cascas de psílio, carboximetilcelulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactana de larix, tragacanto em pó, e goma guar; celulosas, tais como, etilcelulose, acetato de celulose, carboximetilcelulose cálcica, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); celulosas

microcristalinas, tais como, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); e misturas dos mesmos. As cargas adequadas incluem, mas não estão limitados a, talco, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, celulose em pó, dextratos, caulim, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado e misturas dos mesmos. A quantidade de um aglutinante ou uma carga nas composições farmacêuticas fornecidas nesse documento varia de acordo com o tipo de formulação e é facilmente discernível para aqueles habilitados na técnica. O aglutinante ou enchimento pode estar presente em cerca de 50 a cerca de 99% em peso nas composições farmacêuticas fornecidas nesse documento.

[00273] Os diluentes adequados incluem, mas não estão limitados a, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, lactose, sorbitol, sacarose, inositol, celulose, caulim, manitol, cloreto de sódio, amido seco e açúcar em pó. Certos diluentes, tais como, manitol, lactose, sorbitol, sacarose e inositol, quando presentes em quantidade suficiente, podem conferir propriedades a alguns comprimidos prensados que permitem a desintegração na boca pela mastigação. Esses comprimidos prensados podem ser usados como comprimidos mastigáveis. A quantidade de um diluente nas composições farmacêuticas fornecidas nesse documento varia de acordo com o tipo de formulação e é prontamente discernível para aqueles habilitados comuns na técnica.

[00274] Os desintegrantes adequados incluem, mas não estão limitados a, ágar; bentonita; celulosas, tais como, metilcelulose e carboximetilcelulose; produtos de madeira; esponja natural; resinas de troca catiônica; ácido algínico;

gomas, tal como goma guar e Veegum HV; polpa cítrica; celuloses reticuladas, tal como croscarmelose; polímeros reticulados, tal como crospovidona; amidos reticulados; carbonato de cálcio; celulose microcristalina, tal como glicolato de amido sódico; polacrilina de potássio; amidos, tais como amido de milho, amido de batata, amido de tapioca e amido pré-gelatinizado; argilas; ligninas; e misturas dos mesmos. A quantidade de um desintegrante nas composições farmacêuticas fornecidas nesse documento varia de acordo com o tipo de formulação e é prontamente discernível para aqueles habilitados na técnica. A quantidade de um desintegrante nas composições farmacêuticas fornecidas nesse documento varia de acordo com o tipo de formulação, e é prontamente discernível para aqueles habilitados na técnica. As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento podem conter de cerca de 0,5 a cerca de 15% ou de cerca de 1 a cerca de 5% em peso de um desintegrante.

[00275] Lubrificantes adequados incluem, mas não estão limitados a, estearato de cálcio; estearato de magnésio; óleo mineral; óleo mineral leve; glicerina; sorbitol; manitol; glicóis, tais como, beenato de glicerol e polietilenoglicol (PEG); ácido esteárico; laurilssulfato de sódio; talco; óleo vegetal hidrogenado, incluindo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja; estearato de zinco; oleato de etila; laureato de etila; ágar; amido; lycopódio; sílica ou géis de sílica, tal como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) e CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); e misturas dos mesmos. As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento podem conter cerca

de 0,1 a cerca de 5% em peso de um lubrificante.

[00276] Os deslizantes adequados incluem, mas não estão limitados a, dióxido de silício coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA) e talco sem amianto. Os agentes colorantes adequados incluem, mas não estão limitados a, qualquer um dos corantes FD&C solúveis em água aprovados, certificados, e corantes FD&C insolúveis em água em suspensão em hidrato de alumina e lacas coloridas e misturas dos mesmos. Um lago de cor é a combinação por adsorção de um corante solúvel em água a um óxido hidratado de um metal pesado, resultando em uma forma insolúvel do corante. Os agentes aromatizantes adequados incluem, mas não estão limitados a, aromas naturais extraídos de plantas, tais como, frutas, e combinações sintéticas de compostos que produzem uma sensação de sabor agradável, tal como hortelã-pimenta e salicilato de metila. Os agentes adoçantes adequados incluem, mas não estão limitados a, sacarose, lactose, manitol, xaropes, glicerina e adoçantes artificiais, tais como sacarina e aspartame. Os agentes emulsificantes adequados incluem, mas não estão limitados a, gelatina, acácia, tragacanto, bentonita e tensoativos, tais como, mono-oleato de polioxietileno sorbitano (TWEEN® 20), mono-oleato de polioxietileno sorbitano 80 (TWEEN® 80) e oleato de trietanolamina. Os agentes de suspensão e dispersão adequados incluem, mas não estão limitados a, carboximetilcelulose sódica, pectina, tragacanto, Veegum, acácia, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidona. Conservantes adequados incluem, mas não estão limitados a, glicerina, metila e propilparabeno, ácido benzóico, benzoato de sódio e álcool. Os agentes umectantes adequados incluem,

mas não estão limitados a, monoestearato de propilenoglicol, mono-oleato de sorbitano, monolaurato de dietilenoglicol e éter laurílico de polioxietileno. Os solventes adequados incluem, mas não estão limitados a, glicerina, sorbitol, álcool etílico e xarope. Os líquidos não aquosos adequados utilizados em emulsões incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral e óleo de semente de algodão. Os ácidos orgânicos adequados incluem, mas não estão limitados a, ácido cítrico e tartárico. Fontes adequadas de dióxido de carbono incluem, mas não estão limitadas a, bicarbonato de sódio e carbonato de sódio.

[00277] Deve ser entendido que muitos carreadores e excipientes podem servir a várias funções, mesmo dentro da mesma formulação.

[00278] As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento para administração oral podem ser fornecidas como comprimidos prensados, triturados de comprimido, pastilhas mastigáveis, comprimidos de dissolução rápida, comprimidos prensados múltiplos ou comprimidos de revestimento entérico, comprimidos revestidos de açúcar ou comprimidos revestidos por película. Os comprimidos com revestimento entérico são comprimidos prensados revestidos com substâncias que resistem à ação do ácido do estômago, mas se dissolvem ou se desintegram no intestino, protegendo assim os ingredientes ativos do ambiente ácido do estômago. Os revestimentos entéricos incluem, mas não estão limitados a, ácidos graxos, gorduras, salicilato de fenila, ceras, goma-laca, goma-laca amoniacal e ftalatos de acetato de celulose. Os comprimidos revestidos de açúcar são comprimidos envoltos por um revestimento de açúcar, o que pode ser benéfico para cobrir

sabores ou odores desagradáveis e para proteger os comprimidos da oxidação. Os comprimidos revestidos por película são comprimidos prensados que são cobertos com uma camada fina ou película de um material solúvel em água. Os revestimentos de filme incluem, mas não estão limitados a, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polietilenoglicol 4000 e ftalato de acetato de celulose. O revestimento de filme confere as mesmas características gerais do revestimento de açúcar. Múltiplos comprimidos prensados são comprimidos feitos por mais de um ciclo de compressão, incluindo comprimidos em camadas e comprimidos revestidos por pressão ou revestidos a seco.

[00279] As formas de dosagem em comprimido podem ser preparadas a partir do ingrediente ativo em formas em pó, cristalinas ou granulares, sozinhas ou em combinação com um ou mais de carreadores ou excipientes descritos nesse documento, incluindo aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberação controlada, lubrificantes, diluentes e/ou colorantes. Os agentes aromatizantes e adoçantes são especialmente úteis na formação de comprimidos e pastilhas mastigáveis.

[00280] As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento para administração oral podem ser fornecidas como cápsulas moles ou duras, que podem ser feitas de gelatina, metilcelulose, amido ou alginato de cálcio. A cápsula de gelatina dura, também conhecida como cápsula preenchida a seco (DFC), consiste em duas seções, uma deslizando sobre a outra, envolvendo completamente o ingrediente ativo. A cápsula elástica mole (SEC) é um invólucro macio e globular, tal como um invólucro de gelatina, que é plastificado pela

adição de glicerina, sorbitol ou um poliol similar. Os invólucros de gelatina mole podem conter um conservante para prevenir o crescimento de microrganismos. Conservantes adequados são aqueles descritos nesse documento, incluindo metil- e propil-parabenos e ácido sórbico. As formas de dosagem líquida, semissólida e sólida fornecidas nesse documento podem ser encapsuladas em uma cápsula. As formas de dosagem líquidas e semissólidas adequadas incluem soluções e suspensões em carbonato de propileno, óleos vegetais ou triglicerídeos. As cápsulas contendo tais soluções podem ser preparadas como descrito nas Patentes U.S. 4.328.245; 4,409,239; e 4.410.545. As cápsulas também podem ser revestidas como conhecido pelos habilitados na técnica, a fim de modificar ou sustentar a dissolução do ingrediente ativo.

[00281] Os agentes colorantes e aromatizantes podem ser usados em todas as formas de dosagem acima.

[00282] As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento para administração oral podem ser formuladas como formas de dosagem de liberação imediata ou modificada, incluindo formas de liberação retardada, prolongada, pulsada, controlada, direcionada e programada.

B. Administração Parenteral

[00283] As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento podem ser administradas parenteralmente por injeção, infusão ou implantação, para administração local ou sistêmica. A administração parenteral, como usada nesse documento, inclui a administração intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraniana, intramuscular,

intrassinovial, intravesical e subcutânea.

[00284] As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento para administração parenteral podem ser formuladas em quaisquer formas de dosagem que sejam adequadas para administração parenteral, incluindo soluções, suspensões, emulsões, micelas, lipossomas, microesferas, nanossistemas e formas sólidas adequadas para soluções ou suspensões em líquido antes da injeção. Essas formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais conhecidos pelos habilitados na técnica da ciência farmacêutica (ver *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

[00285] As composições farmacêuticas destinadas à administração parenteral podem incluir um ou mais de carreadores e excipientes farmacêuticamente aceitáveis, incluindo, mas não se limitando a, veículos aquosos, veículos miscíveis em água, veículos não aquosos, agentes antimicrobianos ou conservantes contra o crescimento de microrganismos, estabilizadores, intensificadores de solubilidade, agentes isotônicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locais, agentes de suspensão e dispersão, agentes umectantes ou emulsificantes, agentes complexantes, agentes sequestrantes ou quelantes, crioprotetores, lioprotetores, agentes espessantes, agentes de ajuste de pH e gases inertes.

[00286] Os veículos aquosos adequados incluem, mas não estão limitados a, água, solução salina, solução salina fisiológica ou solução salina tamponada com fosfato (PBS), injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, injeção de dextrose isotônica, injeção de água estéril, injeção de dextrose e Ringer com lactato. Os veículos não aquosos

adequados incluem, mas não estão limitados a, óleos fixos de origem vegetal, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de semente de algodão, azeite, óleo de amendoim, óleo de hortelã-pimenta, óleo de cártamo, óleo de gergelim, óleo de soja, óleos vegetais hidrogenados, óleo de soja hidrogenado e triglicerídeos de cadeia média de óleo de coco e óleo de semente de palma. Os veículos miscíveis em água adequados incluem, mas não estão limitados a, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenoglicol líquido (por exemplo, polietilenoglicol 300 e polietilenoglicol 400), propilenoglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida e dimetilssulfóxido.

[00287] Agentes antimicrobianos ou conservantes adequados incluem, mas não estão limitados a, fenóis, cresóis, mercuriais, álcool benzílico, clorobutanol, metil e propil p-hidroxibenzoatos, timerosal, cloreto de benzalcônio (por exemplo, cloreto de benzetônio), metil e propil-parabenos e ácido sórbico. Os agentes isotônicos adequados incluem, mas não estão limitados a, cloreto de sódio, glicerina e dextrose. Os agentes tamponantes adequados incluem, mas não estão limitados a, fosfato e citrato. Antioxidantes adequados são aqueles descritos nesse documento, incluindo bissulfito e metabissulfito de sódio. Os anestésicos locais adequados incluem, mas não estão limitados a, cloridrato de procaína. Os agentes de suspensão e dispersão adequados são aqueles descritos nesse documento, incluindo carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidona. Os agentes emulsificantes adequados são aqueles descritos nesse documento, incluindo monolaurato de polioxietileno

sorbitano, mono-oleato de polioxietileno sorbitano 80 e oleato de trietanolamina. Agentes sequestrantes ou quelantes adequados incluem, mas não estão limitados a EDTA. Os agentes de ajuste de pH adequados incluem, mas não estão limitados a, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, ácido cítrico e ácido láctico. Agentes complexantes adequados incluem, mas não estão limitados a, ciclodextrinas, incluindo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina e sulfobutiléter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

[00288] Quando as composições farmacêuticas fornecidas nesse documento são formuladas para administração de dosagem múltipla, as formulações parenterais de dosagem múltipla devem conter um agente antimicrobiano em concentrações bacteriostáticas ou estáticas de fungos. Todas as formulações parenterais devem ser estéreis, como conhecidas e praticadas na técnica.

[00289] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas para administração parenteral são fornecidas como soluções estéreis prontas para uso. Em outra modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas como produtos solúveis secos estéreis, incluindo pós liofilizados e comprimidos hipodérmicos, para serem reconstituídos com um veículo antes do uso. Em ainda outra modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas como suspensões estéreis prontas para uso. Em ainda outra modalidade, as composições farmacêuticas são fornecidas como produtos insolúveis secos estéreis para serem reconstituídos com um veículo antes do uso. Em ainda outra modalidade, as

composições farmacêuticas são fornecidas como emulsões estéreis prontas para uso.

[00290] As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento para administração parenteral podem ser formuladas como formas de dosagem de liberação imediata ou modificada, incluindo formas de liberação retardada, prolongada, pulsada, controlada, direcionada e programada.

[00291] As composições farmacêuticas fornecidas nesse documento para administração parenteral podem ser formuladas como um(a) suspensão, sólido, semissólido ou líquido tixotrópico, para administração como um depot implantado. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas fornecidas nesse documento são dispersadas em uma matriz interna sólida, que é cercada por uma membrana polimérica externa que é insolúvel em fluidos corporais, mas permite que o ingrediente ativo nas composições farmacêuticas se difunda.

[00292] Matrizes internas adequadas incluem, mas não estão limitadas a, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloreto de polivinila plastificado ou não plastificado, náilon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, borracha natural, poli-isopreno, poli-isobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímero de acetato de vinila e etileno, borrachas de silicone, polidimetilssiloxanos, copolímeros de carbonato de silicone, polímeros hidrofílicos, tais como, hidrogéis de ésteres de ácido acrílico e metliacrílico, colágeno, álcool polivinílico reticulado e acetato de polivinila parcialmente hidrolisado reticulado.

[00293] Membranas poliméricas externas adequadas incluem, mas não estão limitadas a, polietileno,

polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etila, copolímeros de etileno/acetato de vinila, borrachas de silicone, polidimetilsiloxanos, borracha de neoprene, polietileno clorado, cloreto de polivinila, copolímeros de cloreto de vinila com acetato de vinila, cloreto de vinilideno, etileno e propileno, ionômero de tereftalato de polietileno, borracha butílica, borrachas de epiclorohidrina, copolímero de etileno/álcool vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinila/álcool vinílico e copolímero de etileno/viniloxietanol.

V. Exemplos

[00294] Embora modalidades preferidas da presente divulgação tenham sido mostradas e descritas nesse documento, será óbvio para aqueles habilitados na técnica que tais modalidades são fornecidas apenas a título de exemplo. Numerosas variações, mudanças e substituições ocorrerão agora aos habilitados na técnica sem se afastar da invenção. Deve ser entendido que várias alternativas às modalidades descritas nesse documento podem ser empregadas na prática da invenção. Pretende-se que as seguintes reivindicações definam o escopo da invenção e que os métodos e estruturas dentro do escopo dessas reivindicações e seus equivalentes sejam cobertos pelas mesmas.

Exemplo 1. Uma Fase 2, Estudo Aberto para Avaliar a Eficácia e a Segurança do Composto 1 em Indivíduos com Tumores de Restos adrenais de testículo

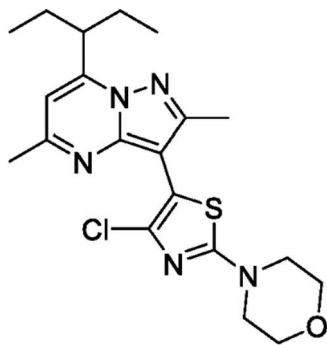
[00295] Os tumores de restos adrenais de testículo (TART) são uma complicação comum na hiperplasia adrenal congênita (HAC) que é causada pela superestimulação impulsionada pelo hormônio adrenocorticotropina (ACTH) de

células adrenais aberrantes nos testículos e resulta em espermatogênese e infertilidade prejudicadas. TARTs podem ser encontrados em qualquer lugar nos testículos, embora uma localização típica (muito comum) seja dentro do mediastino. Este é uma localização particularmente problemática. Por causa da localização central dos TARTs no mediastino, a compressão dos túbulos seminíferos próximos é comum e pode causar azoospermia obstrutiva, dano irreversível ao tecido circundante e infertilidade permanente em homens.

[00296] O tratamento atual para a TART consiste em glicocorticoides crônicos em altas doses, uma terapia problemática com efeitos colaterais significativos e uma janela terapêutica estreita. Dada a gravidade da TART e as limitações e riscos da terapia crônica com esteroides, novas modalidades de tratamento são necessárias para pacientes com TART. O Composto 1, um antagonista de molécula pequena seletivo de alta afinidade do receptor do fator de liberação de corticotropina tipo 1 (CRF₁), pode ser eficaz no bloqueio da síntese de ACTH, reduzindo assim o tamanho das lesões de testiculares no TART e reduzindo a necessidade de doses suprafisiológicas crônicas de glicocorticoides. Esse mecanismo de ação foi validado em um estudo de prova de conceito anterior usando um antagonista do receptor de CRF₁ de molécula pequena semelhante, que produziu reduções dependentes da dose em ACTH e 17-hidroxiprogesterona (17 OHP) em indivíduos com HAC. O Composto 1 demonstrou ter um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável em estudos de toxicologia não clínicos e em 2 estudos clínicos de Fase 1 concluída em voluntários saudáveis. Estes resultados promissores fornecem uma justificativa para a investigação

do uso do Composto 1 no tratamento de TART, em combinação com glicocorticoides e mineralocorticoides de reposição.

[00297] A estrutura do Composto 1 é:



[00298] Com base nos 2 estudos de Fase 1 concluída do Composto 1 em voluntários saudáveis e no estudo de prova de conceito de Fase 2 em andamento do Composto 1 em indivíduos com CAH, essa Fase 2 estudará o Composto 1 especificamente em indivíduos masculinos com CAH com TART pela primeira vez. Um tamanho de amostra de aproximadamente 12 indivíduos foi selecionado para fornecer dados suficientes para uma avaliação inicial da eficácia e segurança em indivíduos com TART, mantendo os objetivos de recrutamento de indivíduos viáveis para esta condição rara. Dada a raridade da doença e, portanto, o pequeno tamanho da amostra que pode ser recrutada, esse estudo será aberto e todos os indivíduos inscritos receberão o fármaco ativo do estudo. Os indivíduos servirão como seus próprios controles em que suas medidas de resultado após 12 semanas de dosagem do fármaco em estudo serão comparadas com suas medidas de referência.

[00299] O cronograma de visitas do estudo (a cada 2 semanas até a Semana 4, depois a cada 4 semanas para o restante do estudo) fornece um equilíbrio apropriado entre minimizar a carga do indivíduo e monitorar de perto a segurança do indivíduo e a resposta à terapia. O período de

intervalo pós-tratamento de 4 semanas permitirá um acompanhamento de segurança adequado e análise de qualquer recuperação do eixo HPA após a última dose do fármaco do estudo.

[00300] A especificação da dosagem do fármaco do estudo às 22h e após o consumo de um lanche é baseada nas informações dos estudos de Fase 1 em voluntários saudáveis. A C_{max} plasmática (concentração máxima) para o Composto 1 nos estudos de Fase 1 ocorreu aproximadamente 5 horas após a dosagem. Portanto, o Composto 1 será dosado diariamente às 22h neste estudo, a fim de atingir o pico de concentração plasmática do fármaco do estudo no momento do dia em que a maioria dos andrógenos adrenais são produzidos. Os indivíduos consumirão um lanche padronizado antes de tomar o fármaco do estudo porque os estudos de Fase 1 mostraram absorção mínima do fármaco do estudo quando os indivíduos foram administrados em estado de jejum. Critérios específicos de redução de dose, critérios estritos de interrupção de tratamento individual e avaliações laboratoriais e médicas apropriadas foram estabelecidos para garantir a segurança do indivíduo. **(FIGs. 1A-1B).**

Objetivos	Pontos finais
Primários	
Avaliar a eficácia do Composto 1 em indivíduos com TART	Redução no tamanho/volume de TART no ultra-som testicular da triagem à Semana 12
Secundários	
Avaliar a segurança do Composto 1 em indivíduos com TART	- Eventos adversos (AEs), eventos adversos sérios (SAEs), AEs que levam à remoção, AEs de interesse especial (AESIs) - Descobertas no exame físico - Sinais vitais - Alterações no

Objetivos	Pontos finais
	eletrocardiograma (ECG)
	• Alterações nos valores de laboratório clínico
• Avaliar os efeitos de biomarcadores farmacodinâmicos (PD) do Composto 1	• Alterações nas concentrações plasmáticas dos biomarcadores PD chaves, incluindo ACTH, 17 OHP, testosterona, androstenediona, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), inibina B, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), renina e aldosterona desde a referência até a Semana 12
• Avaliar alterações na análise do sêmen	• Alterações na contagem, na morfologia e na motilidade de espermatozoides desde a referência até a Semana 12
• Avaliar alterações no metabolismo	• Alterações nos parâmetros metabólicos, incluindo glicose em jejum, HbA1c, sensibilidade à insulina e perfil lipídico (incluindo colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos), desde a referência até a Semana 12
	• Alterações no peso corporal, no índice de massa corporal (IMC), na circunferência da cintura e na pressão arterial
• Avaliar alterações na qualidade de vida (QoL) e humor	• Alterações em QoL medidas usando o Formulário Curto 36 (SF-36)
	• Alterações no humor medidas usando a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

População de Estudo

[00301] Aproximadamente 12 indivíduos do sexo masculino com TART serão inscritos em aproximadamente 6 centros de investigação nos Estados Unidos, Reino Unido e possivelmente em outros países. Até 12 indivíduos adicionais podem ser adicionados para avaliação adicional de segurança específica, DP ou resultados de eficácia.

Critérios de eleição

Critérios de inclusão

- Indivíduos adultos do sexo masculino com idade entre 18 e 30 anos, inclusive
- Diagnóstico histórico documentado de CAH com base em mutação genética documentada ou documentação histórica de 17-OHP elevada
- Diagnóstico de TART por ultrassom de testículo e/ou ressonância magnética (MRI) na triagem com ≥ 1 lesão(ões) medindo ≥ 2 cm de diâmetro
- Em um regime estável de reposição de GC por ≥ 30 dias antes da consulta inicial
- Concordar em seguir as diretrizes de contracepção e abster-se de doar esperma durante o período de tratamento e por 90 dias após a última dose do fármaco do estudo
- O indivíduo é capaz de compreender todos os procedimentos do estudo e riscos envolvidos e fornece consentimento informado por escrito, indicando a vontade de cumprir todos os aspectos do protocolo

Critério de exclusão

- Qualquer condição médica instável clinicamente significativa, doença clinicamente significativa ou doença crônica dentro de 30 dias de triagem, incluindo, mas não se limitando a:
 - o Uma malignidade ou < 3 anos de história de remissão de qualquer malignidade, exceto câncer de pele localizado tratado com sucesso
 - o Presença de doença renal clinicamente significativa, como evidenciado por uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) de < 60 mL/min/1,73m²
 - o Histórico atual ou crônico de doença hepática ou

anomalias hepáticas ou biliares conhecidas (com exceção da síndrome de Gilbert ou cálculos biliares assintomáticos)

o Teste positivo confirmado na triagem para hepatite B ativa, hepatite C ou vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Quaisquer transtornos psiquiátricos clinicamente significativos, incluindo qualquer episódio depressivo maior atual, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno depressivo maior com características psicóticas ou qualquer outro transtorno psicótico nos 6 meses anteriores

- Pontuação HADS > 12 para depressão ou ansiedade

- Com risco aumentado de suicídio com base no julgamento do investigador ou nos resultados da Escala de Classificação de Gravidade de Suicídio de Columbia (C-SSRS) conduzida na triagem e referência (por exemplo, ideação de C-SSRS Tipo 3, 4 ou 5 durante os 6 últimos meses ou qualquer comportamento suicida nos últimos 12 meses)

- Avaliações clínicas ou laboratoriais clinicamente significativas e anormais devem ser discutidas com o monitor médico para determinar a elegibilidade para este estudo. Avaliações anormais que devem ser revisadas para determinar a elegibilidade incluem, mas não estão limitadas a:

- o Resultados anormais de ECG clinicamente significativos, na opinião do investigador

- o Intervalo QT corrigido por Fridericia (QTcF) > 450 ms

- o Alanina aminotransferase (ALT) > 2x que o limite superior ao normal (LSN)

- o Bilirrubina > 1,5x LSN (bilirrubina isolada > 1,5x LSN é aceitável se a bilirrubina for fracionada e se a bilirrubina direta for <35%)

- Um histórico que inclui adrenalectomia bilateral ou hipopituitarismo

- Uso de qualquer outro fármaco experimental dentro de 30 dias ou 5 meias-vidas, o que for mais longo, antes da triagem inicial

- Exigir o uso de medicamentos concomitantes proibidos, incluindo inibidores e/ou indutores fortes do CYP3A4 (com exceção de glicocorticoides, hidrocortisona e dexametasona) dentro de 30 dias ou 5 meias-vidas (o que for mais longo) da primeira dose do fármaco em estudo. Medicamentos que são substratos sensíveis ou substratos com faixas terapêuticas estreitas (metabolizados por CYP3A4, 2C8, 2C9 ou 2C19) devem ser discutidos caso a caso com o Monitor Médico para determinar se o medicamento deve ser descontinuado ou pode ser continuado com cuidado. Se o intervalo for viável, o medicamento deve ser retirado pelo menos 30 dias ou 5 meias-vidas (o que for mais longo) antes da primeira dose do fármaco do estudo.

- Doação de sangue 60 dias antes da primeira dose do fármaco do estudo ou doação de plaquetas, leucócitos ou plasma 15 dias antes da primeira dose do fármaco do estudo.

Duração do estudo

[00302] A duração prevista da participação no estudo para cada indivíduo é de aproximadamente 20 semanas. Isso inclui um período de triagem de ≤ 4 semanas, um período de tratamento de 12 semanas e um período de acompanhamento de segurança de 4 semanas.

Configuração do estudo

[00303] Este é um estudo de segurança e eficácia aberto de Fase 2 do Composto 1 para o tratamento de TART. Todos os

indivíduos receberão uma dose oral diária do Composto 1 por 12 semanas. As visitas do estudo clínico ocorrerão para triagem e no Dia 1 (referência) e Semanas 2, 4, 8, 12 (fim do tratamento) e 16 (acompanhamento).

Dose, Via, Regime

[00304] Todos os indivíduos receberão uma dose oral diária do Composto 1 por 12 semanas. Os indivíduos receberão 600 mg/dia durante as primeiras 2 semanas e 1000 mg/dia durante as 10 semanas restantes do período de tratamento. O fármaco em estudo será tomado diariamente às 22h (ou na hora de dormir, se for mais cedo), 5 a 15 minutos após o consumo de um lanche padronizado.

[00305] Nas manhãs das visitas do estudo com coleta de sangue às 8h para avaliações laboratoriais, os indivíduos devem fazer a reposição matinal de glicocorticoide após a coleta de sangue. Para todos os outros dias durante o estudo, os indivíduos podem fazer a reposição matinal de glicocorticoides no horário normal (geralmente entre 6h e 8h).

[00306] Se um indivíduo experimenta um TEAE de Grau 3 ou superior considerado pelo menos possivelmente relacionado ao fármaco do estudo, o Investigador pode reduzir a dose diária do Composto 1 do indivíduo em incrementos de 200 mg. O fármaco do estudo será descontinuado em indivíduos que apresentarem química hepática clinicamente significativa, QTcF ou outros critérios individuais de interrupção do tratamento.

Fármaco Investigacional

[00307] O Composto 1 é um antagonista do receptor de CRF₁ de molécula pequena e será fornecido como cápsulas de

gelatina dura de 200 mg, tamanho 1, brancas.

Exemplo 2.

[00308] Uma vez que a ACTH elevada é o principal condutor para o crescimento do TART, o bloqueio da síntese de ACTH usando o Composto 1, um antagonista de molécula pequena do receptor de CRF₁, pode ser eficaz na redução dos níveis de ACTH, reduzindo assim o tamanho das lesões testiculares no TART e reduzindo a necessidade de doses suprafisiológicas crônicas de GCs. Na HAC, esse mecanismo de ação foi validado em um estudo de prova de conceito anterior usando um antagonista do receptor de CRF₁ de molécula pequena semelhante, que produziu reduções dependentes da dose em ACTH e 17 OHP em indivíduos com HAC. O perfil de segurança do Composto 1 foi estabelecido em estudos de toxicologia não clínica e em 2 estudos clínicos de Fase 1 concluídos em voluntários saudáveis. Um estudo de Fase 2 em indivíduos com HAC está em andamento.

Toxicologia Não Clínica do Composto 1

[00309] O perfil de segurança não clínico do Composto 1 foi avaliado em estudos de determinação de intervalo de dose repetida e toxicologia definitiva de até 91 dias de duração em ratos e cães usando a via clinicamente relevante (oral) e cronograma de administração (uma vez ao dia). Em ratos e cães beagle administrados oralmente com Composto 1 uma vez ao dia por 91 dias consecutivos em doses de até 2.000 mg/kg/dia, as descobertas toxicológicas foram todas leves e limitadas ao trato reprodutivo masculino, e todas as descobertas relacionadas ao Composto 1 foram reversíveis após um período de recuperação de 6 semanas de tratamento.

[00310] Adicionalmente, um estudo de toxicologia de

fertilidade foi conduzido em ratos. Nesse estudo, ratos machos receberam o Composto 1 oral uma vez por dia a 0, 5, 20 ou 1000 mg/kg por 85 a 87 dias (70 dias antes do acasalamento, durante o acasalamento e ≤ 4 dias entre o acasalamento e a necropsia). O desempenho reprodutivo masculino (dia médio de acasalamento, índices de acasalamento e fertilidade e taxas de concepção) não foi afetado pelo tratamento com o Composto 1. As fêmeas não tratadas acasaladas com os machos tratados com Composto 1 não tiveram efeitos nos ovários e úteros.

[00311] Além disso, foi conduzida uma bateria completa de testes de genotoxicidade padrão consistindo em mutação reversa bacteriana *in vitro* e ensaios de aberração cromossômica e um ensaio de micronúcleo de medula óssea *in vivo* (rato). Estudos exploratórios e definitivos de desenvolvimento embriofetal em coelhos e um ensaio de opacidade e uma permeabilidade da córnea bovina também foram conduzidas.

Experiência clínica com o Composto 1

[00312] Até o momento, um total de 53 indivíduos, todos adultos saudáveis com idade entre 21 e 65 anos, foram tratados com pelo menos 1 dose do Composto 1 em 2 estudos de Fase 1. O primeiro estudo em humanos do Composto 1 (Estudo I3C-FW-BLAA) avaliou doses crescentes únicas de 2 mg a 800 mg. Nesse estudo, um pequeno número de indivíduos experimentou diarreia e dor de cabeça de gravidade leve ou moderada. Um estudo subsequente (Estudo I3C-FW-BLAB) avaliou doses repetidas de 50 mg, 100 mg ou 200 mg de Composto 1 uma vez por dia durante 14 dias consecutivos. Um pequeno número de indivíduos no estudo de dose repetida apresentou dispneia,

rinorreia, palpitações e dor de cabeça. Os estudos de Fase 1 não mostraram alterações clinicamente significativas nos valores laboratoriais de segurança, sinais vitais ou eletrocardiogramas (ECGs). O Composto 1 foi bem tolerado em indivíduos humanos saudáveis, sem SAEs, AEs que levam à descontinuação ou toxicidades limitantes de dose (DLTs). A dose máxima tolerada não foi alcançada em humanos.

[00313] Um estudo aberto de Fase 2 em andamento (Composto de Estudo 2) está atualmente avaliando a segurança e eficácia do Composto 1 administrado uma vez ao dia por 6 semanas em adultos com HAC clássica. Na Coorte A inicial desse estudo, todos os indivíduos recebem doses começando com 200 mg/dia por 14 dias, aumentando para cada indivíduo para 600 mg/dia por 14 dias, depois 1000 mg/dia por 14 dias se o indivíduo não sofre de DLTs no nível de dose anterior. (**FIGs. 2-3**).

Riscos Potenciais Conhecidos

[00314] Como os efeitos de testículos reversíveis (degeneração/atrofia) observados em ratos e cães tratados com alta dose do Composto 1 (2.000 mg/kg/dia) estão provavelmente associados a efeitos no alvo (impulsionados pelo mecanismo), esses efeitos são provavelmente relevantes para o risco humano. No entanto, os estudos reprodutivos masculinos em roedores não demonstraram qualquer diminuição da fertilidade com a dose mais elevada testada (1.000 mg/kg/dia). Adicionalmente, não houve efeitos nos marcadores laboratoriais clínicos da função de testículo (LH e FSH) quando o Composto 1 foi administrado a voluntários saudáveis do sexo masculino em doses de até 200 mg por dia durante 14 dias consecutivos. Medidas laboratoriais clínicas da função de testículo (LH, FSH, inibina B e SHBG) serão avaliadas ao

longo deste estudo para monitorar o risco de lesão de testículo. Ultra-som de testículo e análise de sêmen também serão realizados na triagem/referência e no final do período de tratamento.

[00315] Anormalidades laboratoriais em testes de função hepática (LFTs) foram observadas em doses significativamente maiores em estudos não clínicos. No entanto, esses eventos não foram observados nos estudos clínicos de Fase 1. As medidas laboratoriais clínicas da química do fígado serão avaliadas ao longo deste estudo, e critérios estritos de interrupção do tratamento individual para as descobertas da química do fígado estão em vigor.

[00316] Os efeitos induzidos pelo Composto 1 na glândula tireoide foram observados em cães após 91 dias de tratamento com alta dose (2.000 mg/kg/dia), mas não em quaisquer outros estudos não clínicos. Os parâmetros de patologia clínica da função tireoidiana (por exemplo, T4, T3, hormônio estimulador da tireoide [TSH]) não foram avaliados nos estudos de Fase 1, mas serão monitorados ao longo deste estudo.

Benefícios Potenciais Conhecidos

[00317] Os primeiros estudos clínicos sugerem que o Composto 1 é eficaz como um antagonista do receptor de CRF₁, um mecanismo de ação que suporta a investigação clínica do Composto 1 para o tratamento de TART. Na HAC, esse mecanismo de ação foi validado em um estudo de prova de conceito anterior usando um antagonista do receptor de CRF₁ de molécula pequena semelhante, que produziu reduções dependentes da dose em ACTH e 17 OHP em indivíduos com HAC.

Avaliação de riscos e benefícios potenciais

[00318] Os efeitos toxicológicos suaves e reversíveis do

Composto 1 no trato reprodutivo masculino em estudos não clínicos ocorreram no contexto de animais com função hormonal basal normal, em vez de elevada. Como um antagonista do receptor de CRF₁, o Composto 1 se destina a reduzir os níveis anormalmente elevados de ACTH, que em TART conduz a superestimulação de células adrenais aberrantes dentro dos testículos. Em modelos não clínicos em que os níveis hormonais basais estão dentro das faixas normais, os benefícios clínicos não são esperados e, de fato, as toxicidades podem ser esperadas como resultado da redução de andrógenos fora dos limites normais. Na TART, onde os níveis basais de ACTH e andrógenos são patologicamente elevados, a redução de andrógenos seria considerada um efeito terapêutico positivo.

[00319] Dada a gravidade da TART e as limitações (e riscos) da terapia com esteroides crônicos, novas modalidades de tratamento são necessárias para pacientes com TART. Dado o perfil de segurança e tolerabilidade aceitável do Composto 1 em voluntários saudáveis do programa de Fase 1, a baixa probabilidade de demonstrar alterações significativas no marcador de DP em indivíduos saudáveis, e a falta de qualquer benefício claro em expor mais indivíduos saudáveis ao fármaco em estudo, o Patrocinador acredita que o perfil benefício-para-risco favorece a entrada do Composto 1 na Fase 2 em indivíduos com TART.

Exemplo 3. Hiperplasia Adrenal Congênita (CAH)

[00320] CAH resulta de um defeito genético na enzima 21-hidroxilase. Os pacientes com HAC são, portanto, incapazes de produzir cortisol. Sem o cortisol para fornecer feedback negativo, os pacientes produzem ACTH em excesso. O alto teor de ACTH promove a superprodução de andrógenos potentes

(hormônios sexuais masculinos). Sem desejar estar limitado pela teoria, o Composto 1 bloqueia o receptor de CRF₁ para evitar a liberação de ACTH pela pituitária e o impulso associado no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. A substituição do cortisol para níveis fisiológicos corrigirá a deficiência de cortisol, no entanto, não diminuirá o ACTH, resultando em hiperplasia da glândula adrenal e superprodução associada de andrógenos adrenais.

[00321] Como mostrado nas **FIGs. 4 e 5A-5B**, a atenuação de ACTH demonstra engajamento do alvo e antagonismo funcional do receptor de CRF₁. 80% dos indivíduos demonstraram redução no ACTH. 70% dos indivíduos demonstraram redução > 25% no ACTH. 30% dos indivíduos estavam na faixa normal (*) após o tratamento com um antagonista do receptor de CRF₁.

[00322] As **FIGs. 6 e 7A-7B** demonstram “controle” da doença com base nas diretrizes padrão, o que permitiria a redução do esteroide. 80% dos indivíduos demonstraram redução em 17-OHP. 50% dos indivíduos demonstraram redução > 25% no ACTH. 50% dos indivíduos estavam dentro do intervalo de referência (*; 1200 ng/dL) após o tratamento com um antagonista do receptor de CRF₁.

[00323] As **FIGs. 8 e 9A-9B** demonstram atenuação do aumento da manhã em A4 após o tratamento com um antagonista de CRF₁, indicativo de sua capacidade de controlar o excesso de produção de andrógeno e sintomas associados. 100% dos indivíduos demonstraram redução na androstenediona (em várias doses). 60% dos indivíduos demonstraram redução > 25% na androstenediona. 50% dos indivíduos estavam dentro da faixa de referência normal após o tratamento com um antagonista do receptor de CRF₁.

[00324] As **FIGs. 10A-10B** mostram redução de aproximadamente 25% na TART em um homem de 25 anos com hiperplasia adrenal congênita clássica após 6 semanas de tratamento com um antagonista do receptor de CRF₁.

[00325] As **FIGs. 11A-11B** demonstram que o Composto 1 é um antagonista do receptor de CRF₁ potente, seletivo e funcional. Em estudos in vitro e ex vivo, o Composto 1 foi determinado ser um antagonista potente e seletivo do receptor de CRF₁ com alta afinidade e seletivo para o receptor de hCRF₁. Verificou-se que o Composto 1 tem potência funcional para inibir a atividade da adenilato ciclase (cascata a jusante mediada pelo receptor de CRF₁), demonstrando eficácia in vitro como um antagonista do receptor de CRF₁. Verificou-se que o Composto 1 inibe significativamente o comportamento locomotor induzido por CRF em resposta à administração i.c.v. de CRF (**FIG. 11B**).

[00326] As **FIGs. 12A-12B** demonstram que a pílula única do antagonista do receptor de CRF₁ melhora ACTH e 17-OHP em pacientes com HAC.

[00327] A **FIG. 13** mostra as alterações hormonais ao nível do indivíduo (ACTH, 17-OHP e androstenediona) por dose de um antagonista do receptor de CRF₁.

Exemplo 4. Avaliar a redução no excesso de produção de ACTH e esteroide adrenal

[00328] Os objetivos do estudo são: avaliar a capacidade do Composto 1 de reduzir o excesso de ACTH e a produção de esteroide adrenal em participantes com HAC clássica em um regime estável de glucocorticoides; avaliar a segurança e tolerabilidade de tildacerfont em participantes com HAC clássica; e para avaliar a farmacocinética (PK) de tildacerfont.

CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

[00329] Critérios de inclusão:

- Homens e mulheres adultos com 18 anos ou mais
- Diagnóstico de HAC clássico devido à deficiência de 21-hidroxilase
- Manhã 17OHP ≥ 800 ng/dL, antes de tomar qualquer dose matinal de GC
- Em um regime estável de reposição de glucocorticoide por ≥ 30 dias antes da inscrição

[00330] Critérios de exclusão:

- Condição médica instável clinicamente significativa, enfermidade ou doença crônica dentro de 30 dias da triagem
- Transtorno psiquiátrico clinicamente significativo
- Histórico de adrenalectomia bilateral ou hipopituitarismo

CONFIGURAÇÃO DE ESTUDO

[00331] A **FIG. 14** representa a prova de conceito e a dosagem escalonada QD às 22h para a Coorte A e o nível de dose única e a dosagem BID às 10h e 22h para a Coorte B.

CARACTERÍSTICAS DE REFERÊNCIA

[00332] A Tabela 1 fornece uma descrição das características de referência exibidas pela Coorte A e pela Coorte B. Na Coorte A, 10 participantes foram inscritos e receberam pelo menos 1 dose do Composto 1. Um participante retirou-se mais cedo devido a um conflito de agendamento relacionado à ocupação. Na Coorte B, 9 participantes foram inscritos e receberam pelo menos uma dose do Composto 1. Um participante foi retirado após a descoberta de uma violação importante do protocolo na Referência e não tinha dados PK/eficácia após a referência. Assim, as características de

referência são calculadas para $n = 8$ na Coorte B. Um participante da Coorte B estava tomando HC e prednisona.

Tabela 1 - Características da referência de cada coorte

Parâmetro	Coorte A (n=10)	Coorte B (n=8)
Demografia		
Idade (anos), media (faixa)	39,3 (24-66)	36,8 (19-66)
Sexo	5M, 5F	1M, 7F
Bmi (kg/m^2), média $\pm$ DP	31,5 $\pm$ 12,0	31,1 $\pm$ 6,7
Dose diária de GC (mg de HC equivalentes), faixa média	28 (13-40) 4 JC, 3 pred, 3 dex	35 (20-50) 2HC, 4 pred, 3 dex
Tipos de GCs		
17OHP na triagem ^a (ng/dl), média $\pm$ DP	5.985 $\pm$ 6.347	4.592 $\pm$ 4.624

Abreviações: 17OHP: 17-hidroxiprogesterona; IMC: índice de massa corporal; dex: dexametasona; F: Feminino; GC: glicocorticoide; HC: hidrocortisona; M: Masculino; pred: prednisona; DP: desvio padrão.

^a 17OHP faixas de referência: 27-199 ng/dL machos, 15-290 ng/dL fêmeas.

SEGURANÇA

[00333] Em ambas as coortes, o Composto 1 foi geralmente bem tolerado. O tipo mais comum de evento adverso (EA) foi distúrbios gastrointestinais. Não houve EAs graves e nenhum EA que levaram à retirada.

FARMACOCINÉTICA

[00334] Ao longo de uma ampla faixa de doses (200 a 1000 mg QD), o Composto 1 exibiu um perfil PK dependente da dose previsível.

EFICÁCIA

[00335] A **FIG. 15A-15D** mostram as mudanças nos níveis de Androstenediona (A4) em ambas as coortes. Os níveis de A4 melhoraram em ≥ 1 nível de dose para 10 entre 10 participantes na Coorte A e 6 entre 8 participantes na Coorte B. O excesso de A4 está associado a sequelas clínicas na HAC. A atenuação

de A4 demonstra o controle do androgênio adrenal.

[00336] A **FIG. 16A-16D** mostram as mudanças nos níveis de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em ambas as coortes. Os níveis de 17OHP melhoraram em ≥ 1 nível de dose para 8 de 10 participantes na Coorte A e 6 de 7 participantes na Coorte B. 17OHP é um hormônio crítico no diagnóstico e tratamento de HAC. A atenuação de 17OHP demonstra o controle da produção de esteroides adrenais.

[00337] A **FIG. 17A-17D** mostram as mudanças nos níveis do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em ambas as coortes. Os níveis de ACTH melhoraram em ≥ 1 nível de dose para 8 de 10 participantes na Coorte A e 5 de 7 participantes na Coorte B. A atenuação de ACTH demonstra engajamento alvo e antagonismo do receptor de CRF₁ funcional.

Tabela 2 - Alteração percentual da referência em ACTH, 17OHP e A4.

	Coorte A			Coorte B
	200 mg QD (Semana 2)	600 mg QD (Semana 4)	1000 mg QD (Semana 6)	200 mg BID (Semana 2)
ACTH	-25,7 ($\pm 51,6$)	-60,1 ($\pm 37,5$)	-32,7 ($\pm 47,0$)	-36,5 ($\pm 58,0$)
17OHP	+22,2 ($\pm 172,3$)	-23,7 ($\pm 64,2$)	-13,8 ($\pm 74,7$)	-47,8 ($\pm 63,3$)
A4	-12,1 ($\pm 47,4$)	-33,2 ($\pm 36,5$)	-28,6 ($\pm 44,6$)	-16,0 ($\pm 81,4$)

CONCLUSÕES

[00338] O Composto 1, um antagonista do receptor de CRF₁ potente e seletivo, oferece uma nova abordagem de tratamento oral não esteroideal para HAC. O Composto 1 foi bem tolerado e eficaz na redução do excesso de ACTH, 17OHP e androstenediona em pacientes com HAC clássica. O Composto 1 exibiu um perfil PK dependente da dose previsível adequado para a população alvo.

[00339] Embora modalidades preferidas da presente invenção tenham sido mostradas e descritas nesse documento, será óbvio para aqueles habilitados na técnica que tais

modalidades são fornecidas apenas a título de exemplo. Não se pretende que a invenção seja limitada pelos exemplos específicos fornecidos dentro do relatório descritivo. Embora a invenção tenha sido descrita com referência ao relatório descritivo acima mencionado, as descrições e ilustrações das modalidades nesse documento não se destinam a ser interpretadas em um sentido limitante. Numerosas variações, mudanças e substituições ocorrerão agora aos habilitados na técnica sem se afastar da invenção. Além disso, deve ser entendido que todos os aspectos da invenção não estão limitados às representações, configurações ou proporções relativas especificadas nesse documento que dependem de uma variedade de condições e variáveis. Deve ser entendido que várias alternativas às modalidades da invenção nesse documento descritas podem ser empregadas na prática da invenção. Portanto, é contemplado que a invenção também deve abranger quaisquer alternativas, modificações, variações ou equivalentes. Pretende-se que as seguintes reivindicações definam o escopo da invenção e que os métodos e as estruturas dentro do escopo dessas reivindicações e seus equivalentes sejam cobertos por elas.

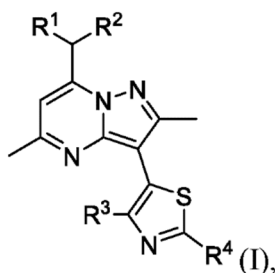
REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART), caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um indivíduo em necessidade de um antagonista do fator de liberação de corticotropina tipo 1 (CRF₁) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem hiperplasia adrenal congênita (CAH).

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o tamanho e/ou número dos tumores é diminuído ou reduzido.

4. Método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART), caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de um composto de Fórmula estrutural (I):



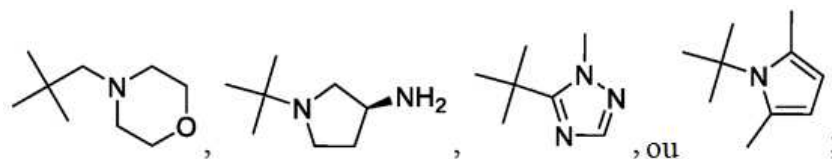
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

em que:

R¹ e R² são independentemente etila ou n-propila;

R³ é hidrogênio, Cl, Br, metila, trifluorometila ou metoxi; e

R⁴ é hidrogênio, Br, R^aR^bN-, metoximetila, n-butila, acetamido, piridin-4-ila, morfolin-4-ila,

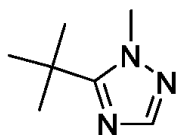


R^a e R^b são independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_3 , $H_2NCH_2CH_2-$, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2-$, ou $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$.

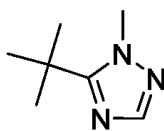
5. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^3 é Cl, Br, metila ou trifluorometila.

6. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^3 é Cl, Br ou metila.

7. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^4 é Br, R^aR^bN- , piridin-4-ila, morfolin-4-ila, ou

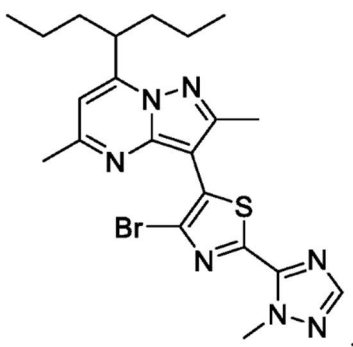


8. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^4 é morfolin-4-ila ou



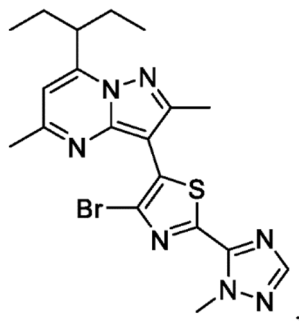
9. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^4 é hidrogênio, Br, R^aR^bN- e R^a e R^b são independentemente alquila C_1-C_3 .

10. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto é



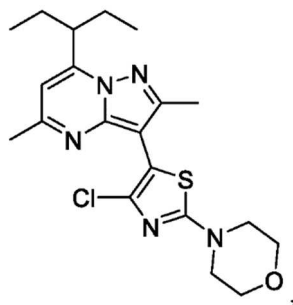
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem hiperplasia adrenal congênita (CAH).

14. Método, de acordo com a reivindicação 4 ou 13, caracterizado pelo fato de que o tamanho e/ou número dos tumores é diminuído ou reduzido.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-14, caracterizado pelo fato de que de cerca de 5 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

4-15, caracterizado pelo fato de que de cerca de 5 mg a cerca de 25 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-15, caracterizado pelo fato de que de cerca de 10 mg a cerca de 400 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-15, caracterizado pelo fato de que de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-15, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado a uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia é administrado ao indivíduo.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 25 mg/dia.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado a uma dose de cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia ao indivíduo.

22. Método, de acordo com a reivindicação 19,

caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado ao indivíduo em uma dose de cerca de 100 mg/dia a cerca de 600 mg/dia.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-22, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado por via oral.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-23, caracterizado pelo fato de que o composto é formulado como uma cápsula ou um comprimido.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-24, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado no estado alimentado.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-24, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em estado de jejum.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-26, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado pelo menos uma vez por dia.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-27, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado na hora de dormir.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-27, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 4 horas antes de dormir.

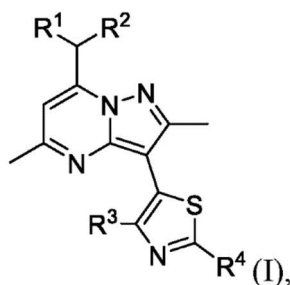
30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-27, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 2 horas antes de dormir.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-27, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado menos de cerca de 30 minutos antes de dormir.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-27, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado à noite.

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4-27, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado por volta das 22h da noite.

34. Método de tratamento ou prevenção de tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART), caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um indivíduo em necessidade de uma composição farmacêutica, compreendendo um composto de Fórmula estrutural (I) e um excipiente farmaceuticamente aceitável:

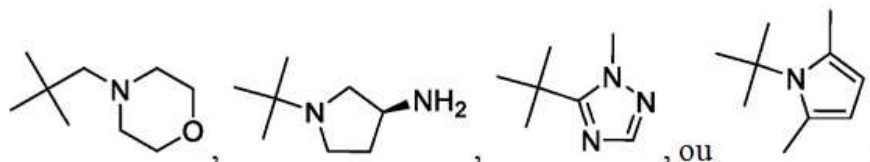


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

R^1 e R^2 são independentemente etila ou n-propila;

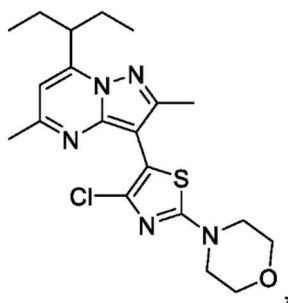
R^3 é hidrogênio, Cl, Br, metila, trifluorometila ou metoxi; e

R^4 é hidrogênio, Br, $R^a R^b N-$, metoximetila, n-butila, acetamido, piridin-4-ila, morfolin-4-ila,



R^a e R^b são independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_3 , $H_2NCH_2CH_2-$, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2-$, ou $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$.

35. Método, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) tem a estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

36. Método, de acordo com a reivindicação 31 ou 32, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende de cerca de 5 mg a cerca de 1000 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

37. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-36, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende de cerca de 5 mg a cerca de 25 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

34-36, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende de cerca de 10 mg a cerca de 400 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-36, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-36, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 205 mg, cerca de 210 mg, cerca de 215 mg, cerca de 220 mg, cerca de 225 mg, cerca de 230 mg, cerca de 235 mg, cerca de 240 mg, cerca de 245 mg, cerca de 250 mg, cerca de 255 mg, cerca de 260 mg, cerca de 265 mg, cerca de 270 mg, cerca de 275 mg, cerca de 280 mg, cerca de 285 mg, cerca de 290 mg, cerca de 295 mg, cerca de 300 mg, cerca de 305 mg, cerca de 310 mg, cerca de 315 mg, cerca de 320 mg, cerca de 325 mg, cerca de 330 mg, cerca de 335 mg, cerca de 340 mg, cerca de 345 mg, cerca de 350 mg, cerca de 355 mg, cerca de 360 mg, cerca de 365 mg, cerca de 370 mg, cerca de 375 mg, cerca de 380 mg, cerca de 385 mg, cerca de 390 mg, cerca de 395 mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg, ou cerca de 600 mg de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-36, caracterizado pelo fato de que a composição

farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia.

42. Método, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 5 mg/dia a cerca de 25 mg/dia.

43. Método, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 10 mg/dia a cerca de 400 mg/dia.

44. Método, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada em uma dose de cerca de 100 mg/dia a cerca de 600 mg/dia.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-44, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada por via oral.

46. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-45, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é formulada como cápsula ou comprimido.

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-46, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada no estado alimentado.

48. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-46, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada em estado de jejum.

49. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-48, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada pelo menos uma vez por dia.

50. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

34-49, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada na hora de dormir.

51. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-50, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 4 horas antes de dormir.

52. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-51, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 2 horas antes de dormir.

53. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-52, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada menos de cerca de 30 minutos antes de dormir.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-53, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada à noite.

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-54, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada por volta das 22h da noite.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 55, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente a administração ao indivíduo de um agente quimioterápico adicional.

57. Método, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterápico adicional é um glicocorticoide, um mineralocorticoide, um inibidor ACAT1 ou um anti-andrógeno.

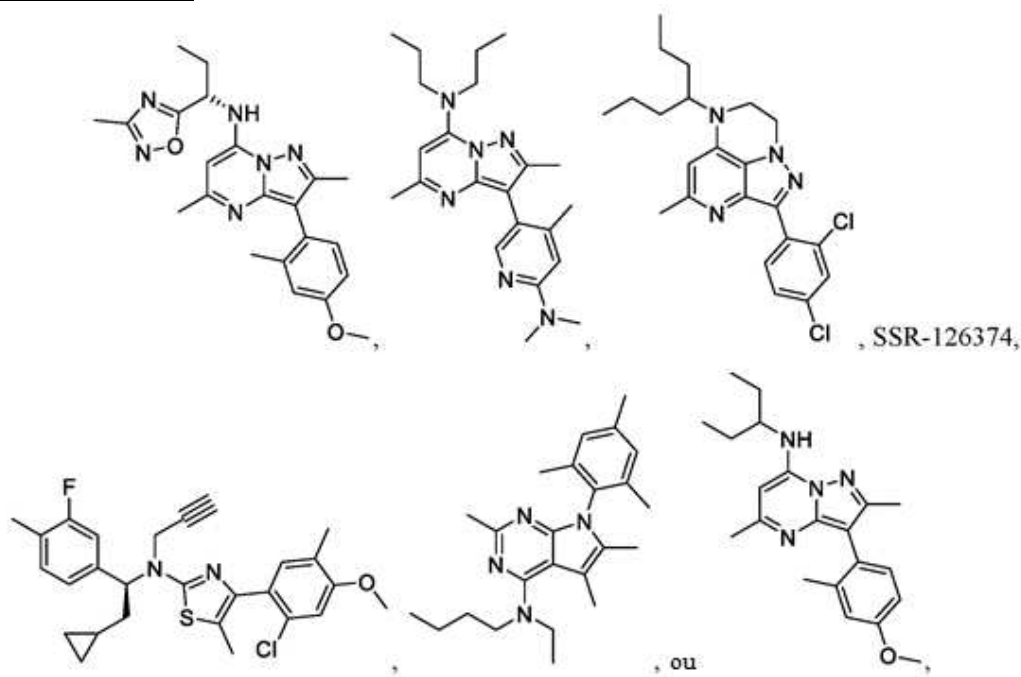
58. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o glicocorticoide é

beclometasona, betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona ou triancinolona.

59. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o mineralocorticoide é fludrocortisona.

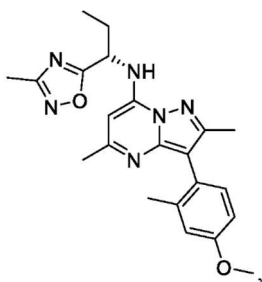
60. Método, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterápico adicional é outro antagonista de CRF₁.

61. Método, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que o antagonista de CRF₁ é



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

62. Método, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o antagonista de CRF₁ é



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

63. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 62, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um tratamento adicional selecionado de ressecção cirúrgica dos tumores e radioterapia, ou uma combinação dos mesmos.

64. Método, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que a terapia adicional é a ressecção cirúrgica e a ressecção cirúrgica é antes, após e/ou concomitante com a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica, ou qualquer combinação dos mesmos.

65. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a ressecção cirúrgica é anterior à administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

66. Método, de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que a ressecção cirúrgica é após a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

67. Método, de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que a ressecção cirúrgica é simultânea com a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

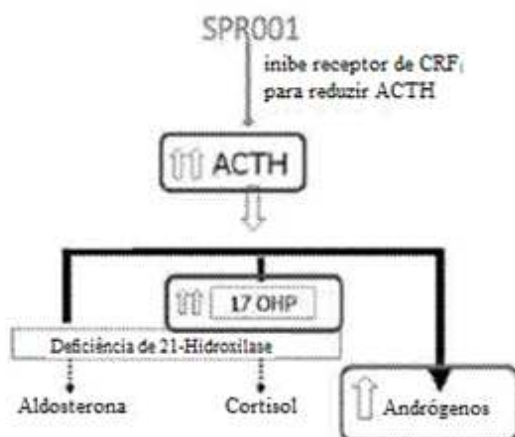
68. Método, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que o tratamento adicional é a

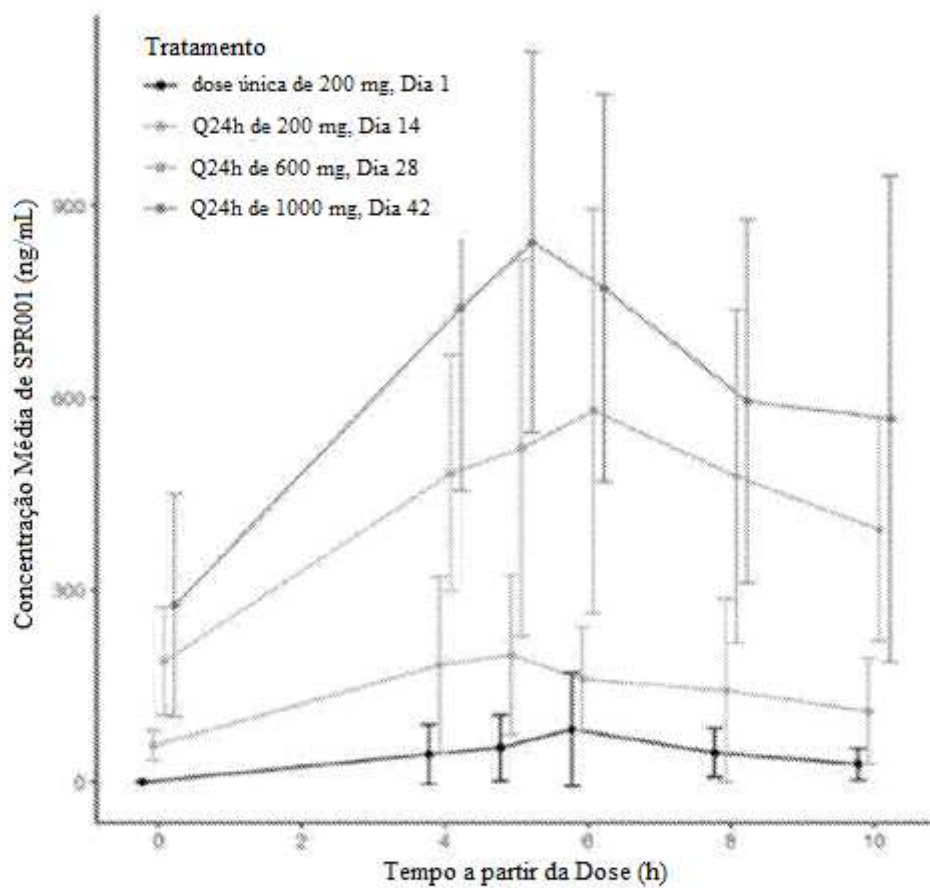
radioterapia, e a radioterapia é antes da, depois da e/ou concomitante com a, administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica, ou de qualquer combinação dos mesmos.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que a radioterapia é anterior à administração do antagonista de CRF₁ de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

70. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que a radioterapia é após a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

71. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que a radioterapia é concomitante com a administração do composto de Fórmula estrutural (I), ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou da composição farmacêutica.

**FIG. 1A****FIG. 1B**

**FIG. 2**

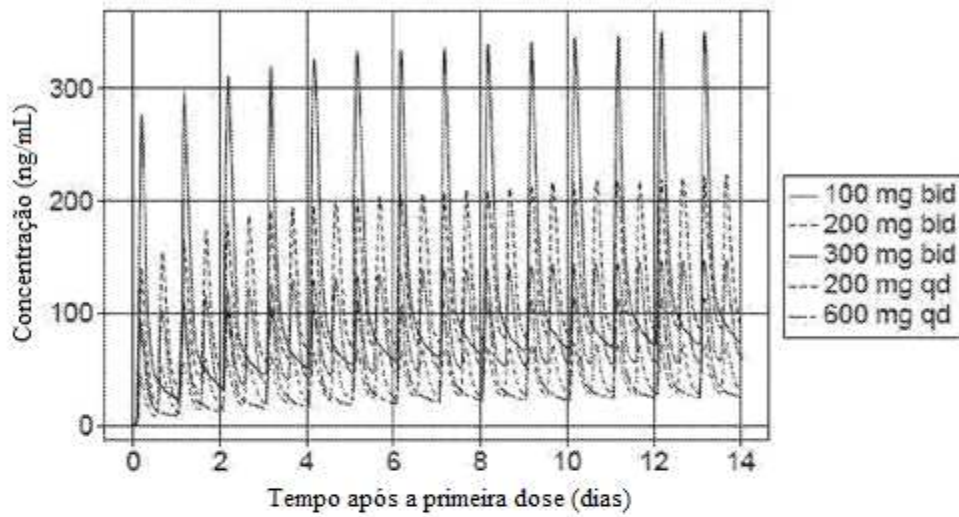


FIG. 3

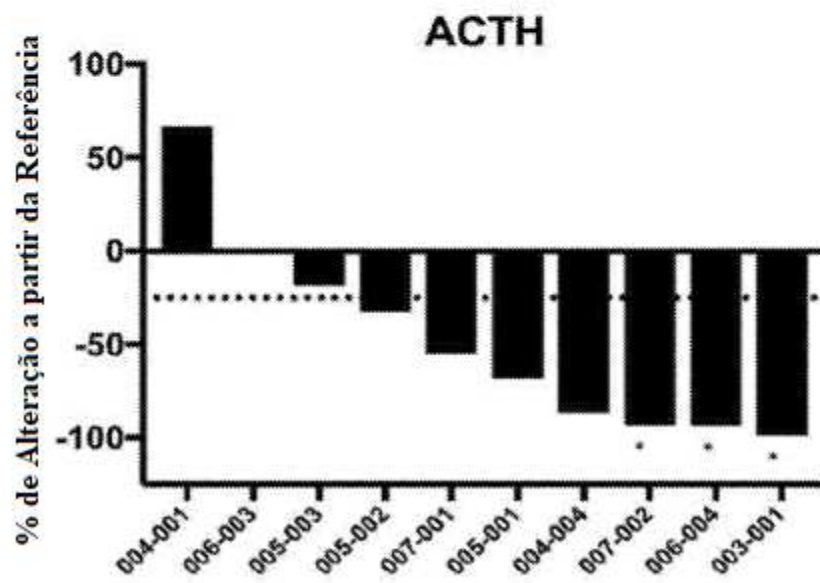
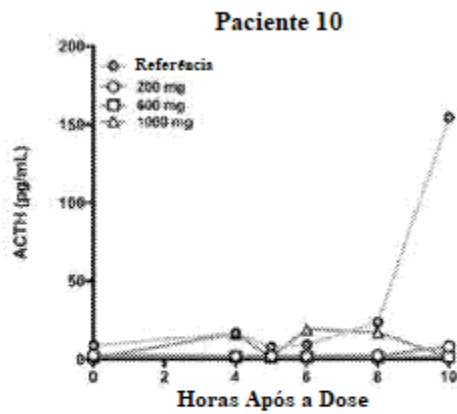
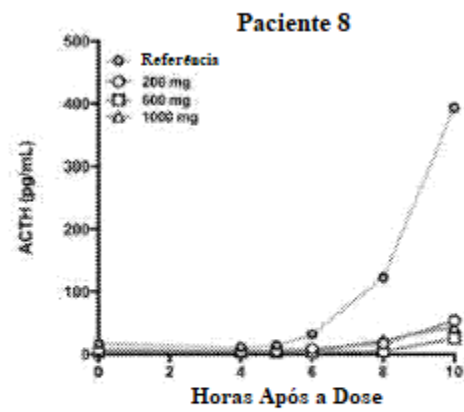
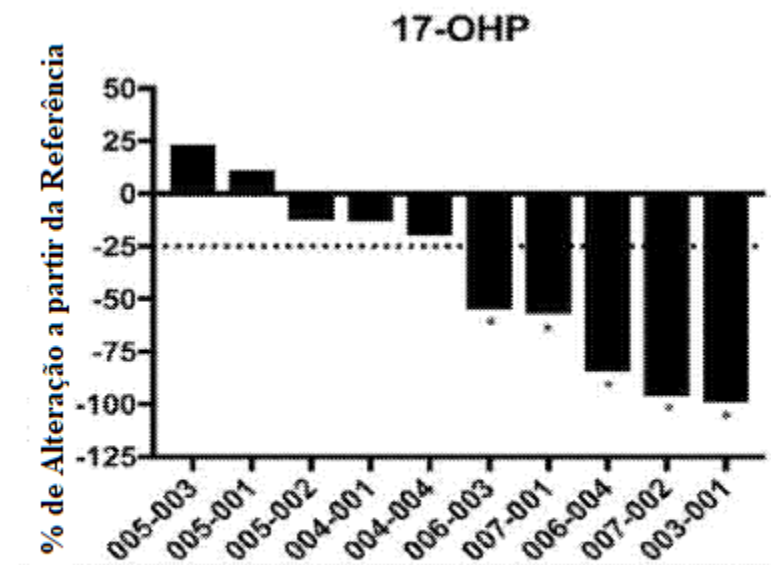


FIG. 4

**FIG. 5A****FIG. 5B****FIG. 6**

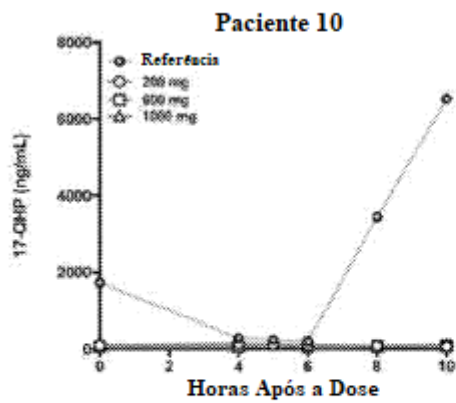


FIG. 7A

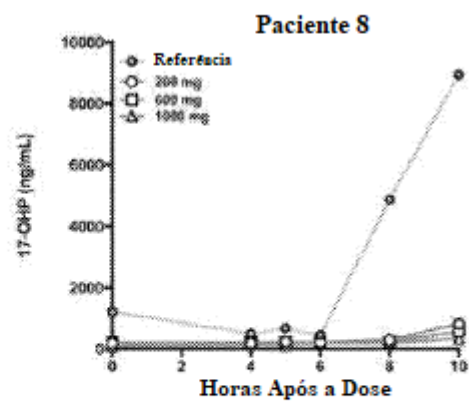


FIG. 7B

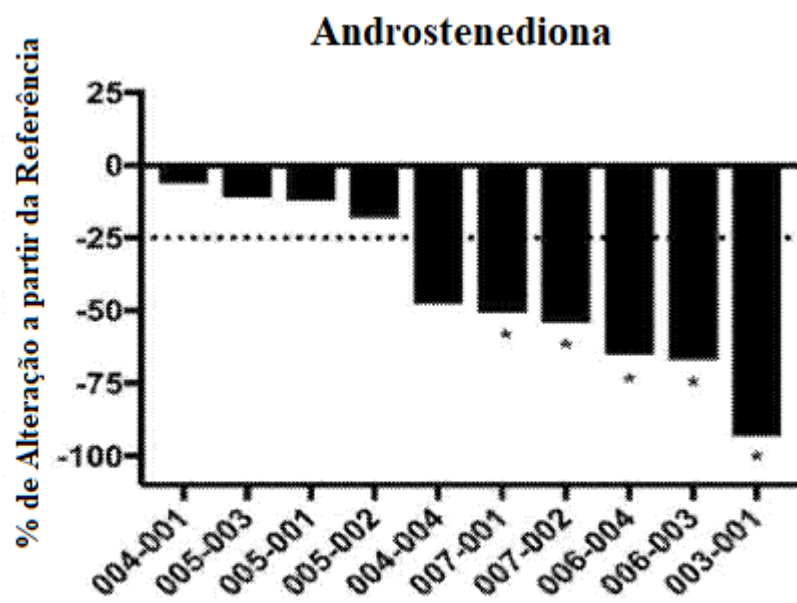


FIG. 8

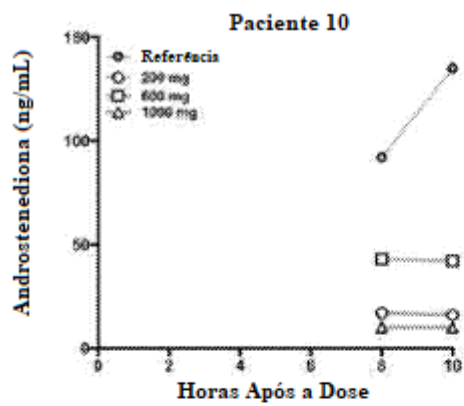


FIG. 9A

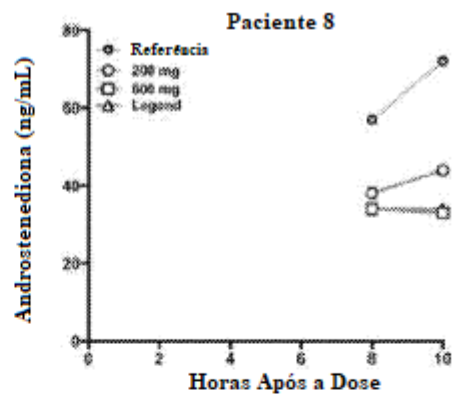


FIG. 9B

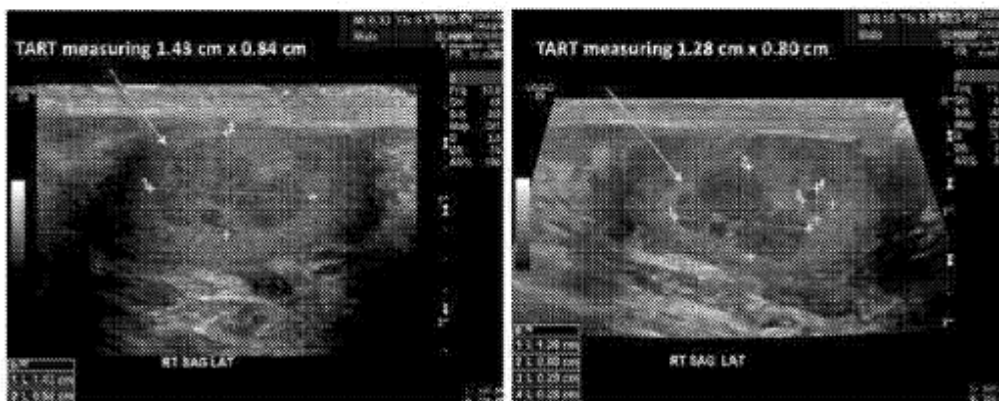


FIG. 10A

FIG. 10B

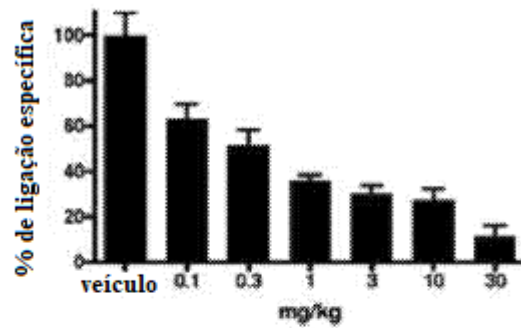
Ensaio de Ligação in vitro

FIG. 11A

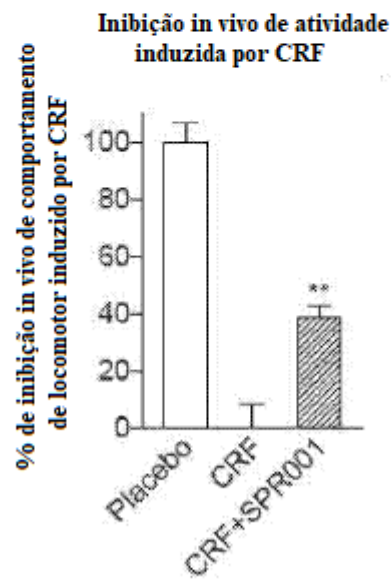


FIG. 11B

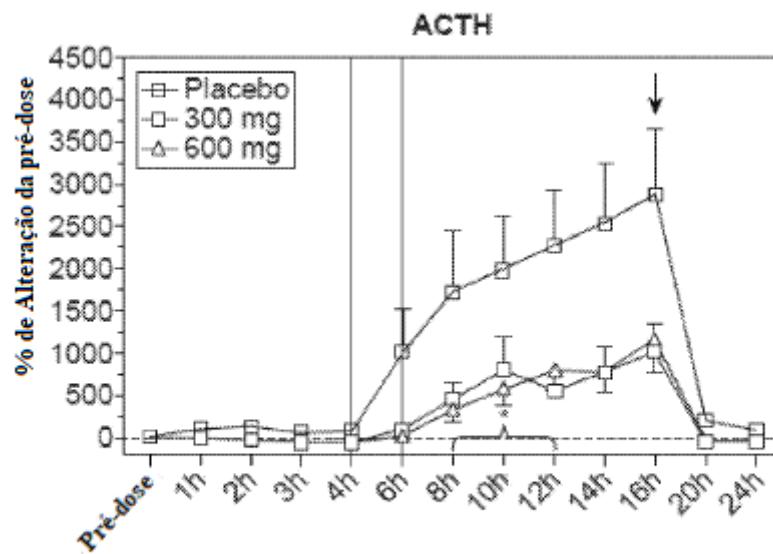


FIG. 12A

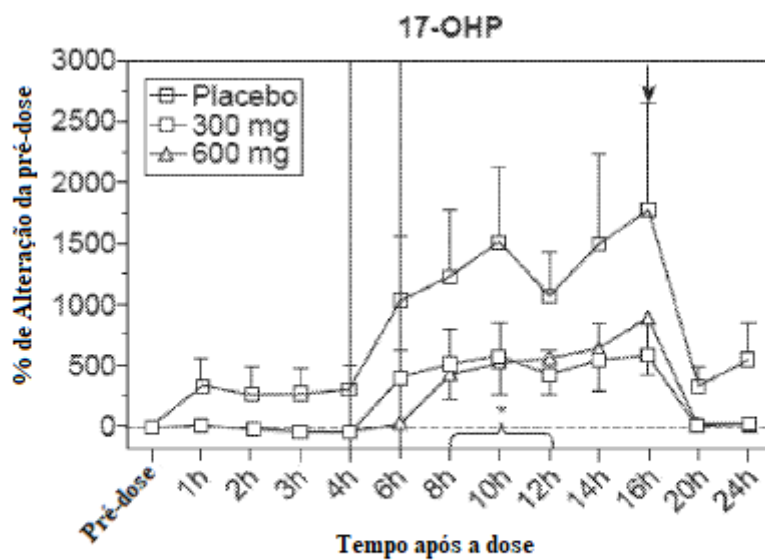


FIG. 12B

Respostas de Hormônio SPR001-201

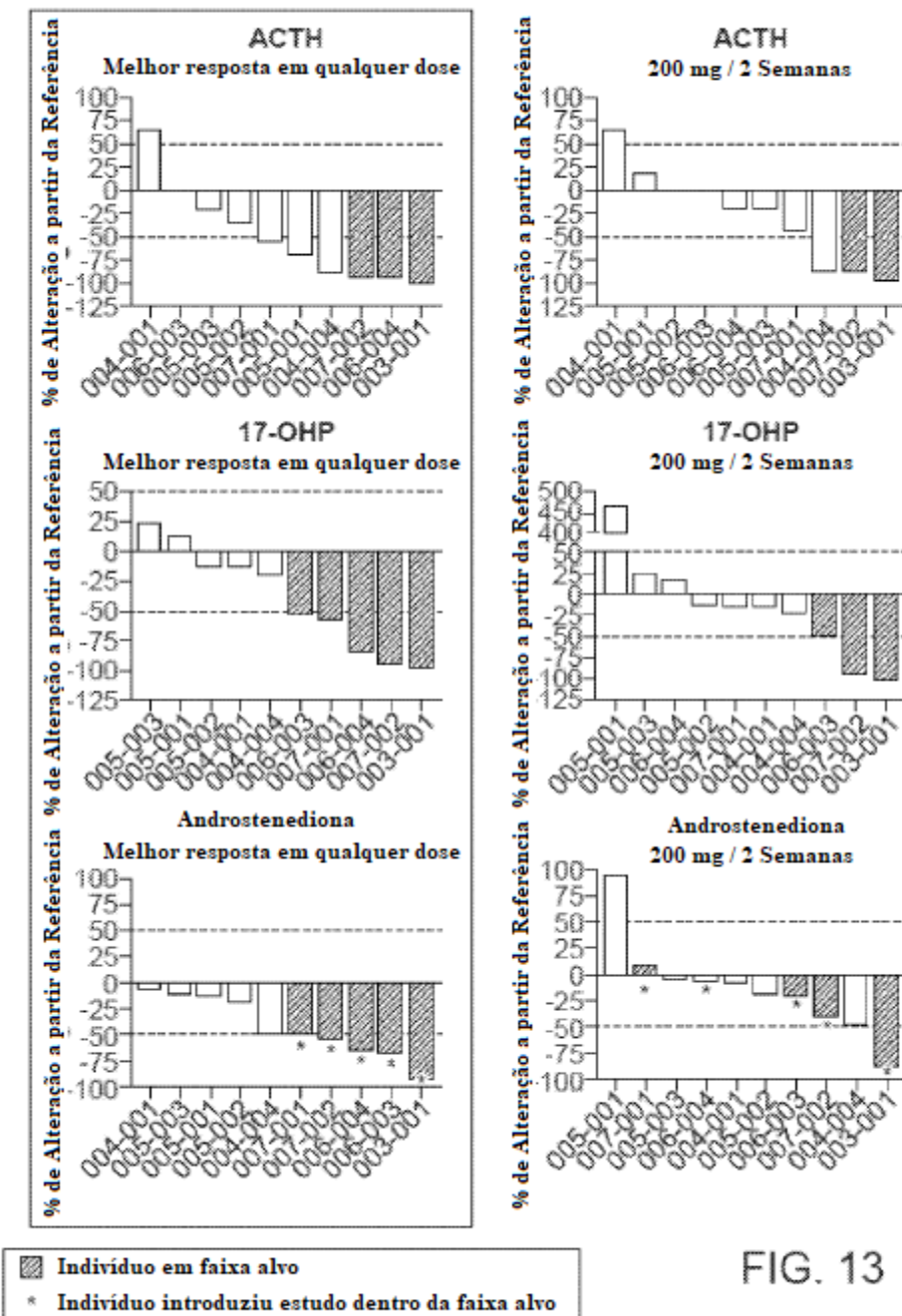


FIG. 13

ACTH: 7.2-63.3 pg/mL 17-OHP: <1200 ng/dL A4: 41-262 ng/dL (M) 27-152 ng/dL (F)

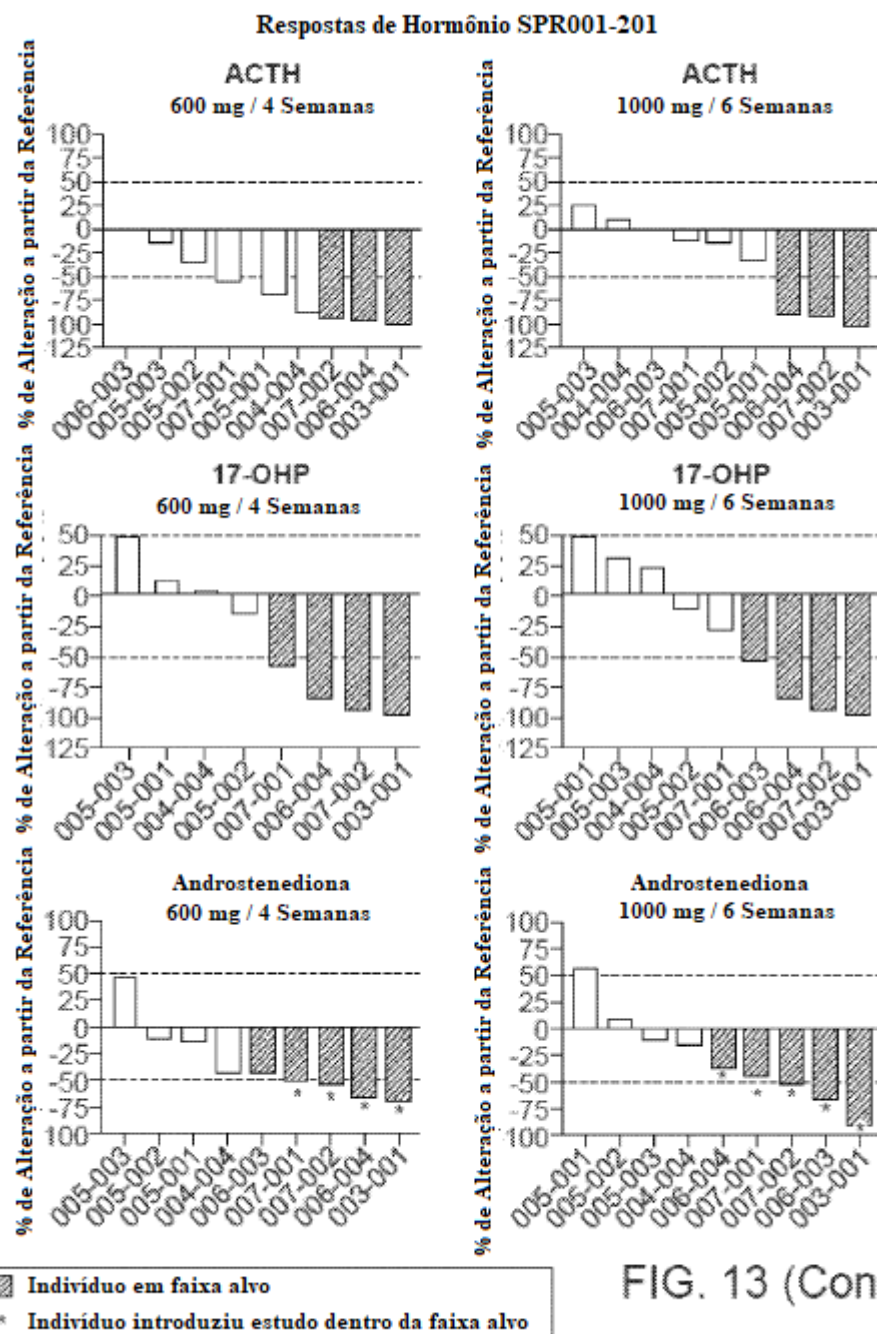
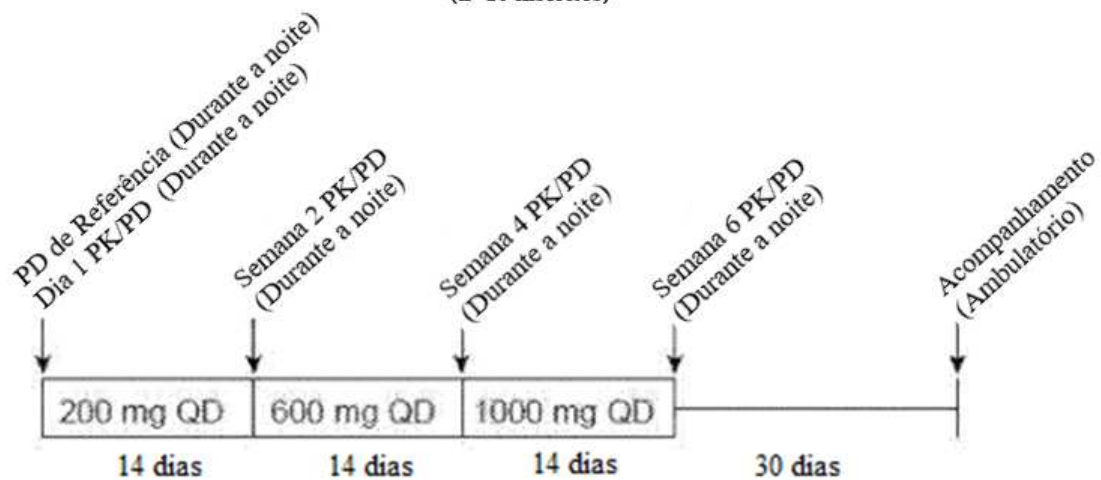


FIG. 13 (Cont.)

ACTH: 7.2-63.3 pg/mL 17-OHP: <1200 ng/dL A4: 41-262 ng/dL (M) 27-152 ng/dL (F)

Coorte A: Prova de conceito, escalonando a dosagem QD às 22:00 h
(n=10 inscritos)



Coorte B: Nível de dose única, dosagem BID às 10:00 h e 22:00 h
(n=9 inscritos)

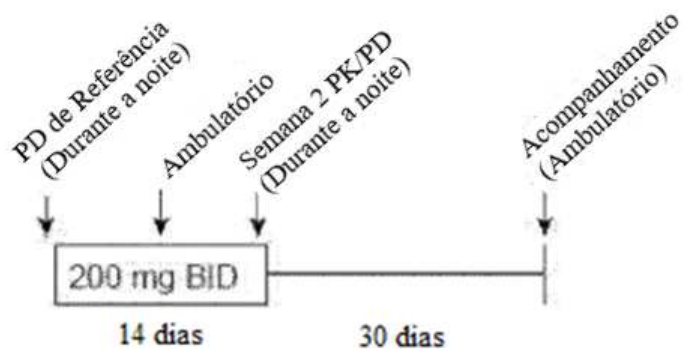
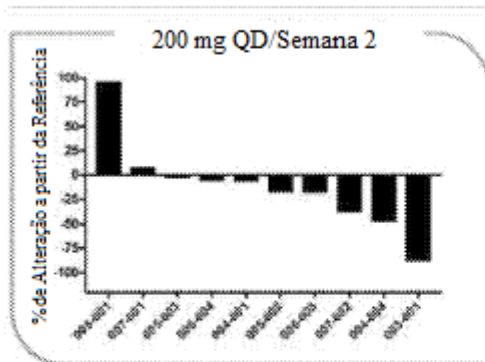
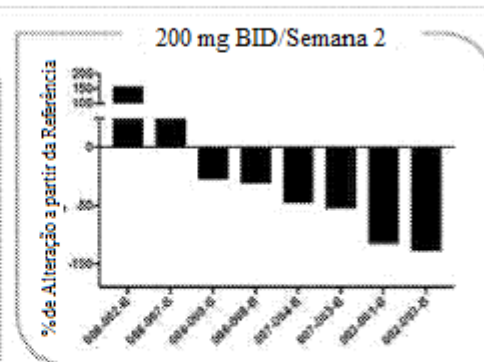
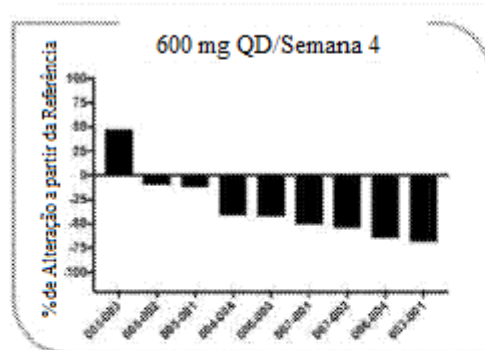
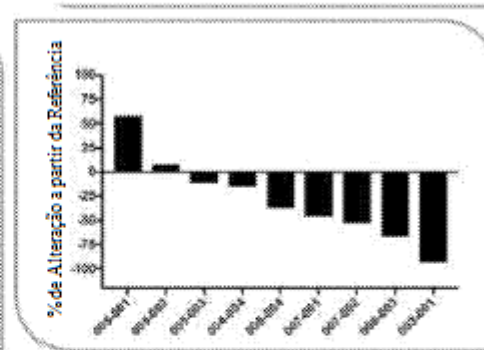
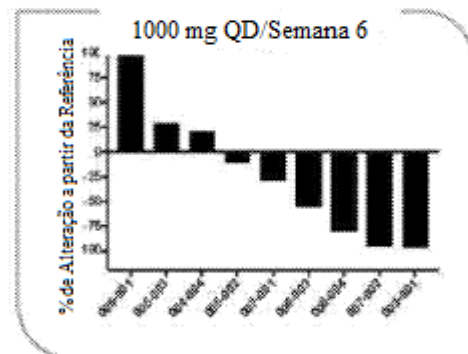
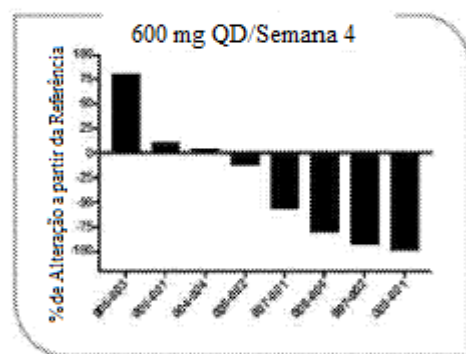
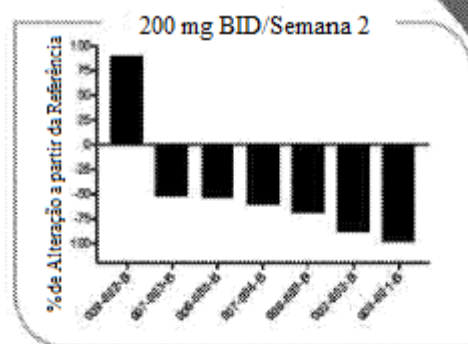
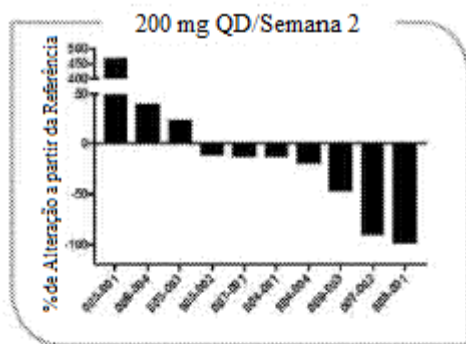
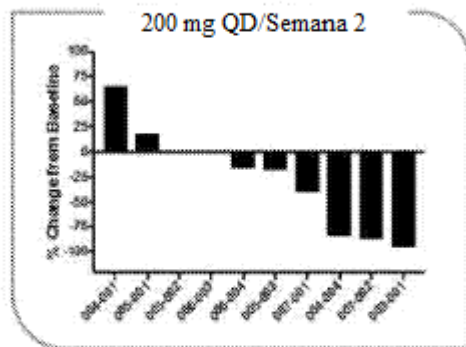
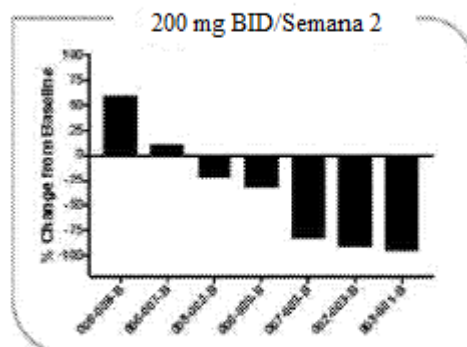
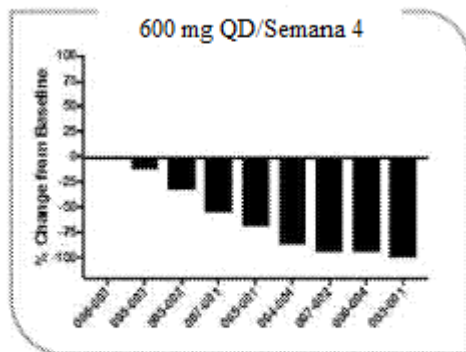
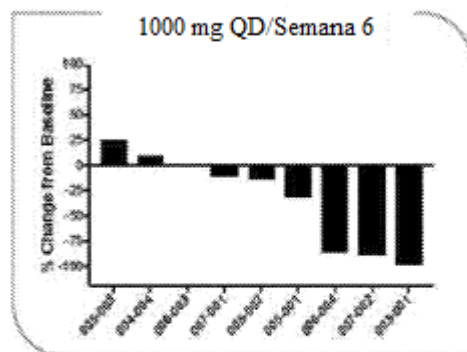


FIG. 14

**FIG. 15A****FIG. 15B****FIG. 15C****FIG. 15D**



**FIG. 17A****FIG. 17B****FIG. 17C****FIG. 17D**

RESUMO

**MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE TUMORES DE RESTOS ADRENAIS DE
TESTÍCULO E DE OVÁRIO**

São fornecidos nesse documento compostos e composições farmacêuticas para a prevenção e o tratamento de tumores de restos adrenais de testículo (TART) ou tumores de restos adrenais de ovário (OART).