



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

(21) BR 112019016233-0 A2



(22) Data do Depósito: 07/02/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 07/04/2020

(54) Título: PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS COM HETEROCICLILSULFONILA E USO DAS MESMAS NO TRATAMENTO DE CÂNCER

(51) Int. Cl.: C07D 401/12; C07D 407/12; A61K 31/44; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 05/12/2017 US 62/594,784; 07/02/2017 US 62/455,644.

(71) Depositante(es): OBLIQUE THERAPEUTICS AB.

(72) Inventor(es): BENJAMIN PELCMAN; WILLIAM STAFFORD.

(86) Pedido PCT: PCT GB2018050345 de 07/02/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/146471 de 16/08/2018

(85) Data da Fase Nacional: 06/08/2019

(57) Resumo: Trata-se de compostos de fórmula I (I) ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que L, R1, R2, R3 e X têm significados fornecidos na descrição, que os compostos são úteis no tratamento de cânceres.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: **"PIRIDINAS
SUBSTITUÍDAS COM HETEROCICLILSULFONILA E USO DAS MESMAS NO
TRATAMENTO DE CÂNCER"**

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a novos compostos e composições e o uso dos mesmos no tratamento de câncer. Em particular, a invenção refere-se a novos compostos, composições e métodos para o tratamento de cânceres através da inibição específica e potente da tiorredoxina redutase com inibição mínima da glutathione redutase.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] A listagem ou discussão de um documento óbvia e anteriormente publicado neste relatório descritivo não deve ser necessariamente tomada como um reconhecimento de que o documento é parte do estado da técnica ou é de conhecimento geral comum.

[0003] Embora a maior compreensão do papel dos oncogenes e o desenvolvimento de novos tratamentos e diagnósticos anticâncer tenham melhorado a expectativa de vida dos pacientes com câncer, ainda há uma grande necessidade médica de encontrar tratamentos mais eficazes e menos tóxicos para o câncer, como o câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, melanoma, glioblastoma, leucemia e câncer de cólon e pulmão.

[0004] É bem conhecido que a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio é uma característica comum das células cancerígenas devido ao seu metabolismo distorcido e à sua capacidade de replicação exagerada. As células cancerígenas são capazes de sobreviver à sua produção anormalmente elevada de espécies reativas de oxigênio através da regulação positiva concomitante de mecanismos robustos de defesa antioxidante.

[0005] Os protocolos de radioterapia e quimioterapia competem contra os mecanismos de defesa antioxidante, aumentando ainda mais os níveis de espécies reativas de oxigênio além dos limites adaptados através do direcionamento de múltiplos compartimentos e alvos celulares. Assim, a sensibilização de células cancerígenas à sua produção endógena de espécies reativas de oxigênio pode induzir adicionalmente a morte de células cancerígenas. Em contraste, as células normais têm capacidade reservada para combater o estresse oxidativo. Com isso em mente, foi sugerido que se os níveis de espécies reativas de oxigênio pudessem ser aumentados, ou as defesas celulares contra espécies reativas de oxigênio pudessem ser deliberadamente prejudicadas, esses sistemas podem servir para permitir um possível mecanismo terapêutico de ação para terapia anticâncer (Luo, J., Solimini, N.L. & Elledge, S.J., *Cell*, **136**, 823 (2009); Trachootham, D., Alexandre, J. & Huang, P.,

Nat Rev Drug Discov, **8**, 579 (2009)).

[0006] O aumento da tolerância ao estresse oxidativo das células cancerígenas pode ocorrer através da ativação dos dois principais sistemas antioxidantes em humanos e outros mamíferos: os sistemas glutathione e tioredoxina. A inibição concomitante dos sistemas de glutathione e tioredoxina foi portanto proposta como um mecanismo para a atividade anticâncer (Harris, IS, et al., *Cancer Cell* **27**, 211 (2015); Mandal, PK, et al., *Cancer Res*, **70**, 9505-9514 (2010); Fath, MA, Ahmad, I.M., Smith, C.J., Spence, J. & Spitz, D.R., *Clin Cancer Res.*, **17**, 6206 (2011)).

[0007] A tioredoxina redutase citosólica é uma enzima chave para todo o sistema de tioredoxina citosólica, que por sua vez é responsável por uma cascata de eventos de sinalização e atividades antioxidantes (Arnér, ESJ, *Biochim Biophys Acta*, **1790**, 495-526 (2009)). Um alto nível de expressão da tioredoxina redutase citosólica em vários tipos de câncer se correlaciona com um fenótipo de câncer mais grave, resistência a drogas quimioterápicas e prognóstico desfavorável.

[0008] No entanto, como normal, as células não cancerígenas requerem sistemas de glutathione ou de tioredoxina para sobrevivência (Arnér, ES & Holmgren, A., *Eur J Biochem*, **267**, 6102 (2000); Lillig, CH, Berndt, C. & Holmgren, A., *Biochim Biophys Acta*, **1780**, 1304 (2008);

Prigge, JR *et al.*, *Free Radi Biol Med*, **52**, 803 (2012)), é difícil ter como alvo terapeuticamente ambos os sistemas antioxidantes sem desencadear toxicidades indesejadas importantes.

[0009] Foi sugerido que vários protocolos quimioterapêuticos para o tratamento anticâncer envolvem a inibição da tiorredoxina redutase citosólica em conjunto com outros componentes da célula (Becker, K. *et al.* *Eur. J. Biochem.*, **267**, 6118 (2000)). Por exemplo, a motexafina gadolínio, comercializada como fármaco radiosensibilizador e inibidor da tiorredoxina redutase, é também um potente inibidor da ribonucleotídeo redutase (Hashemy, SI, Ungerstedt, J. S., Zahedi Avval, F. & Holmgren, A., *J Biol Chem*, **281**, 10691 (2006)). A auranofina, um potente inibidor da tiorredoxina redutase, localiza e danifica concomitantemente as mitocôndrias (Cox, AG, Brown, K.K., Arnér, E.S. & Hampton, MB, *Biochem Pharmacol*, **76**, 1097-1109 (2008); Krishnamurthy, D., *et al.*, *J Med Chem*, **51**, 4790 (2008); Rigobello, MP, Folda, A., Baldoin, M.C., Scutari, G. & Bindoli, A., *Free Radic Res*, **39**, 687 (2005)).

[0010] A estrutura e função da tiorredoxina redutase, os efeitos biológicos associados à sua inibição, tal como no seu potencial como mecanismo para o tratamento de câncer, e os compostos anteriormente divulgados como potenciais inibidores são revistos em Zhang, B. *et al.*,

Expert Opinion on Therapeutic Patents (2016).

[0011] A presente inovação relaciona-se ao desenvolvimento e uso de novos compostos direcionando específica e potencialmente a tiorredoxina redutase citosólica, sem ter como alvo a flavoproteína glutathione redutase intimamente relacionada que suporta a função do sistema de glutathione, como um meio de obter um novo tratamento anticâncer eficiente que mesmo tempo apresenta efeitos colaterais tóxicos limitados.

[0012] Em particular, os inventores descobriram inesperadamente que novos compostos de piridinil sulfona podem alcançar inibição altamente seletiva da tiorredoxina redutase citosólica atuando como inibidores fortemente ligantes (e, em alguns casos, efetivamente irreversíveis) da enzima sem causar inibição significativa da glutathione redutase.

[0013] Especificamente, por inibição potente da tiorredoxina redutase seletivamente sobre a glutathione redutase, as novas piridinil sulfonas têm o potencial de serem eficazes contra formas de câncer com um estado redox disfuncional, com efeitos tóxicos gerais mínimos para as células normais. Tais inibidores podem também ser uma terapia adjuvante adequada a ser usada em conjunto com radioterapias ou outras abordagens quimioterapêuticas. Com base nesses resultados surpreendentes, a presente invenção tem como

objetivo fornecer novos tratamentos para cânceres.

[0014] O pedido de patente internacional WO 2005/007621 descreve determinados compostos como inibidores da ubiquitina ligase e o seu uso no tratamento de doenças proliferativas celulares. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma piridina substituída com nitro que está ligada através de uma porção sulfonila a um grupo heterociclila opcionalmente substituído (como definido no presente documento).

[0015] O pedido de patente internacional WO 95/29897 descreve determinados inibidores de ATPase (H^+/K^+) e seu uso no tratamento de infecções virais. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma piridina substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo heterociclila opcionalmente substituído.

[0016] O pedido de patente internacional WO 98/54139 descreve um processo para a preparação de determinadas piridinas. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma piridina substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo heterociclila opcionalmente substituído.

[0017] Os pedidos de patente internacional WO 99/18096 e WO 99/017777 descrevem determinados compostos e o seu uso no tratamento de condições como o câncer. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma

piridina substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo heterociclila opcionalmente substituído.

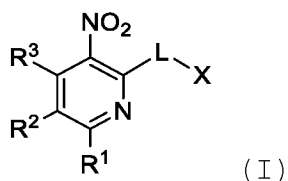
[0018] O pedido de patente internacional WO 01/064642 descreve determinados compostos e seu uso no tratamento de distúrbios de coagulação. No entanto, nenhum dos compostos exemplificados contém uma piridina substituída com nitro ligada através de uma porção sulfonila a um grupo heterociclila opcionalmente substituído.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0019] Verificou-se agora que determinadas piridinas substituídas com nitro ligadas através de uma porção sulfonila a um grupo heterociclila opcionalmente substituído, como definido no presente documento, possuem propriedades surpreendentes que tornam tais compostos úteis no tratamento de cânceres.

COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[0020] Em um primeiro aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula I



[0021] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[0022] L representa $-S(O)_n-$;

[0023] n representa 2 ou 1;

[0024] X representa heterociclila ligado a L através de um átomo de carbono e opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de Y;

[0025] R^1 , R^2 e R^3 representam, cada um, independentemente, H, halo, R^{a1} , $-CN$, $-A^{a1}-C(Q^{a1})R^{b1}$, $-A^{b1}-C(Q^{b1})N(R^{c1})R^{d1}$, $-A^{c1}-C(Q^{c1})OR^{e1}$, $-A^{d1}-S(O)_pR^{f1}$, $-A^{e1}-S(O)_pN(R^{g1})R^{h1}$, $-A^{f1}-S(O)_pOR^{i1}$, $-N_3$, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l1}$ ou $-SR^{m1}$;

[0026] cada A^{a1} a A^{f1} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p1})-$ ou $-O-$;

[0027] cada Q^{a1} a Q^{c1} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n1}$ ou $=N(OR^{o1})$;

[0028] cada R^{a1} e R^{f1} representa, independentemente, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1d} ;

[0029] cada R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} e R^{p1} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma

opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1d} ; ou

[0030] qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , R^{g1} e R^{h1} e/ou R^{j1} e R^{k1} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados dentre G^{1b} , C_{1-3} alquila, C_{2-3} alquenila ou C_{2-3} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais G^{1a} e $=O$;

[0031] cada G^{1a} e G^{1b} representa independentemente halo, $-CN$, $-N(R^{a2})R^{b2}$, $-OR^{c2}$, $-SR^{d2}$ ou $=O$;

[0032] cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} e R^{d2} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; ou

[0033] R^{a2} e R^{b2} estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém

opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de flúor e C₁₋₃ alquila, C₂₋₃ alquenila ou C₂₋₃ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

[0034] cada Y representa independentemente halo, R^{a3}, -CN, -A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}, -A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}, -A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}, -A^{d2}-S(O)_qR^{f3}, -A^{e2}-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}, -A^{f2}-S(O)_qORⁱ³, -N₃, -N(R^{j3})R^{k3}, -N(H)CN, -NO₂, -ONO₂, -OR^{l3}, -SR^{m3} ou =O;

[0035] cada Q^{a2} a Q^{c2} representa independentemente =O, =S, =NRⁿ³ ou =N(OR^{o3});

[0036] cada A^{a2} a A^{f2} representa independentemente uma ligação simples, -N(R^{p3})- ou -O-;

[0037] cada R^{a3} e R^{f3} representa independentemente C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2a}, heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d};

[0038] cada R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{e3}, R^{g3}, R^{h3}, Rⁱ³, R^{j3}, R^{k3}, R^{l3}, R^{m3}, Rⁿ³, R^{o3} e R^{p3} representa independentemente H, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, cada uma

opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d} ; ou

[0039] qualquer dois de R^{c3} e R^{d3} , R^{g3} e R^{h3} e/ou R^{j3} e R^{k3} e estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que opcionalmente é substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c} , ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d} e $=O$;

[0040] cada G^{2a} representa independentemente halo, $-CN$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ ou $=O$;

[0041] cada G^{2b} representa independentemente halo, R^{a4} , $-CN$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ ou $=O$;

[0042] cada G^{2c} e G^{2d} representa independentemente

halo, R^{a4} , $-CN$, $-A^{a3}-C(Q^{a4})R^{b4}$, $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)_qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)_qN(R^{g4})R^{h4}$, $-A^{f3}-S(O)_qOR^{i4}$, $-N_3$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l4}$ ou $-SR^{m4}$;

[0043] cada Q^{a3} a Q^{c3} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n4}$ ou $=N(OR^{o4})$;

[0044] cada A^{a3} a A^{f3} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p4})-$ ou $-O-$;

[0045] cada R^{a4} e R^{f4} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3b} ;

[0046] cada R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} e R^{p4} representa independentemente H , C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3b} ; ou

[0047] qualquer de R^{c4} e R^{d4} , R^{g4} e R^{h4} e/ou R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos

independentemente selecionados de G^{3b} ;

[0048] cada G^{3a} e G^{3b} representa independentemente halo, R^{a5} , $-CN$, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ ou $=O$;

[0049] cada R^{a5} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ;

[0050] cada R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} e R^{e5} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ; ou

[0051] cada R^{b5} e R^{c5} estão ligados em conjunto para formar, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ;

[0052] cada G^4 representa independentemente halo, R^{a6} , $-CN$, $-N(R^{b6})R^{c6}$, $-OR^{d6}$ ou $=O$;

[0053] cada R^{a6} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

[0054] cada R^{b6} , R^{c6} e R^{d6} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais

átomos de flúor; e

[0055] cada p e q representa independentemente 1 ou 2,

[0056] cujos compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser referidos como compostos da invenção,

[0057] mas com as condições de que o composto de fórmula I não representa:

[0058] (A)

[0059] 3-nitro-2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridina,

[0060] *terc*-butil 3-((3-nitropiridin-2-il)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato,

[0061] *terc*-butil (R)-3-((3-nitropiridin-2-il)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato,

[0062] *terc*-butil (S)-3-((3-nitropiridin-2-il)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato,

[0063] *terc*-butil 3-((3-nitropiridin-2-il)sulfonil)piperidina-1-carboxilato ou

[0064] *terc*-butil 4-((3-nitropiridin-2-il)sulfonil)piperidina-1-carboxilato;

[0065] ou

[0066] (B)

[0067] 3-nitro-2-(4-piperidinilsulfinil)-piridina,

[0068] 3-nitro-2-(3-pirrolidinilsulfinil)-piridina,

[0069] 3-nitro-2-(3-piperidinilsulfinil)-piridina,

[0070] éster de ácido 4-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-1-piperidinacarboxílico 1,1-dimetiletila,

[0071] éster de ácido 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-1-pirrolidinacarboxílico 1,1-dimetiletila,

[0072] éster de ácido 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-1-piperidinacarboxílico 1,1-dimetiletila ou

[0073] éster de ácido 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico etila.

[0074] Para evitar dúvidas, os compostos de fórmula I e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, não incluindo as condições, podem ser aqui referidos como compostos da invenção. Similarmente, as referências aos compostos do primeiro aspecto da invenção referem-se a compostos de fórmula I, tal como definidos no primeiro aspecto da invenção, incluindo as condições, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Como tal, os compostos do primeiro aspecto da invenção representam uma modalidade particular dos compostos da invenção.

[0075] O versado compreenderá que as referências aqui feitas aos compostos da invenção (por exemplo, compostos do primeiro aspecto da invenção) incluirão referências a

todas as modalidades e formas particulares da mesma.

[0076] Salvo indicação em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados possuem o mesmo significado como normalmente entendido por um versado na técnica ao qual esta invenção pertence.

[0077] Sais farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido e sais de adição de base. Tais sais podem ser formados por meios convencionais, por exemplo por reação de um ácido livre ou uma forma de base livre de um composto da invenção com um ou mais equivalentes de um ácido ou base apropriado, opcionalmente em um solvente, ou em um meio em que o sal é insolúvel, seguido da remoção do referido solvente ou do referido meio, utilizando técnicas padrão (por exemplo, sob vácuo, por liofilização ou por filtração). Os sais podem também ser preparados por troca de um contra-íon de um composto da invenção na forma de um sal com outro contra-íon, por exemplo, utilizando-se uma resina de permuta iônica adequada.

[0078] Sais de adição de ácido particulares que podem ser mencionados incluem sais de carboxilato (por exemplo, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato, α -hidroxibutirato, lactato, tartarato, fenilacetato,

mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, o-acetoxibenzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, sais de malato, maleato, hidroximamalato, hipurato, ftalato ou tereftalato), sais halogenados (por exemplo, cloreto, brometo ou sais de iodeto), sais sulfonato (por exemplo, benzenossulfonato, metil-, bromo- ou cloro-benzenossulfonato, xilenossulfonato, metanossulfonato, etanossulfonato, propanossulfonato, hidroxietanossulfonato, 1- ou 2-naftaleno-sulfonato ou sais 1,5-naftalenossulfonato) ou sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato ou sais de nitrato e semelhantes.

[0079] Sais de adição de base particulares que podem ser mencionados incluem sais formados com metais alcalinos (tais como sais Na e K), metais alcalinoterrosos (tais como sais Mg e Ca), bases orgânicas (tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina e lisina) e bases inorgânicas (como amônia e hidróxido de alumínio). Mais particularmente, os sais de adição de base que podem ser mencionados incluem Mg, Ca e, mais particularmente, sais de K e Na.

[0080] Para evitar dúvidas, os compostos da invenção

podem existir como sólidos e, assim, o escopo da invenção inclui todas as suas formas amorfas, cristalinas e parte cristalinas, e podem também existir como óleos. Quando os compostos da invenção existem nas formas cristalina e parte cristalina, tais formas podem incluir solvatos, que estão incluídos no escopo da invenção. Os compostos da invenção podem também existir em solução.

[0081] Os compostos da invenção podem conter ligações duplas e podem assim existir como isômeros geométricos *E* (*entgegen*) e *Z* (*zusammen*) sobre cada ligação dupla individual. Todos esses isômeros e suas misturas estão incluídos dentro do escopo da invenção.

[0082] Os compostos da invenção também podem exibir tautomerismo. Todas as formas tautoméricas e suas misturas estão incluídas no escopo da invenção.

[0083] Os compostos da invenção também podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem, portanto, apresentar ótica e/ou diastereoisomerismo. Os diastereoisômeros podem ser separados utilizando-se técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia ou cristalização fracionada. Os vários estereoisômeros podem ser isolados por separação de uma mistura racêmica ou outra dos compostos utilizando-se técnicas convencionais, por exemplo, cristalização fracionada ou HPLC. Alternativamente, os isômeros ópticos desejados podem ser feitos por reação dos

materiais de partida opticamente ativos apropriados sob condições que não causarão racemização ou epimerização (ou seja, um método de "pool quiral"), por reação do material de partida apropriado com um "auxiliar quiral" que pode posteriormente ser removido em um estágio adequado, por derivatização (ou seja, uma resolução, incluindo uma resolução dinâmica); por exemplo, com um ácido homoquiral seguido por separação dos derivados diastereoméricos por meios convencionais tais como cromatografia, ou por reação com um reagente quiral apropriado ou catalisador quiral em todas as condições conhecidas pelo versado. Todos os estereoisômeros e suas misturas estão incluídos no escopo da invenção.

[0084] Como aqui utilizado, as referências a halo e/ou halogênio referem-se independentemente a flúor, cloro, bromo e iodo (por exemplo, flúor e cloro).

[0085] Salvo indicação em contrário, os grupos C_{1-z} alquila (em que z é o limite superior da faixa) aqui definidos podem ser de cadeia linear ou, quando existe um número suficiente (ou seja, um mínimo de dois ou três, conforme apropriado) de átomos de carbono, sejam de cadeia ramificada e/ou cíclicos (formando assim um grupo C_{3-z} cicloalquila). Quando há um número suficiente (ou seja, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, esses grupos podem também ser parcialmente cíclicos (formando assim um grupo

C_{3-z} cicloalquila parcial). Grupos alquila cíclicos parciais que podem ser mencionados incluem ciclopropilmetila e ciclohexiletila. Quando há um número suficiente de átomos de carbono, esses grupos também podem ser multicíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) ou espirocíclicos.

[0086] Salvo indicação em contrário, os grupos C_{2-z} alquenila (em que z é o limite superior da faixa) aqui definidos podem ser de cadeia linear ou, quando existe um número suficiente (ou seja, um mínimo de três) de átomos de carbono, são de cadeia ramificada e/ou cíclicos (formando assim um grupo C_{4-z} cicloalquenila). Quando há um número suficiente (ou seja, um mínimo de cinco) de átomos de carbono, esses grupos também podem ser cíclicos. Grupos alquenila cíclicos parciais que podem ser mencionados incluem ciclopentenilmetila e ciclo-hexenilmetila. Quando há um número suficiente de átomos de carbono, esses grupos também podem ser multicíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) ou espirocíclicos.

[0087] Salvo indicação em contrário, os grupos C_{2-z} alquinila (em que z é o limite superior da faixa) aqui definidos podem ser de cadeia linear ou, quando existe um número suficiente (ou seja, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, são de cadeia ramificada.

[0088] Para evitar dúvidas, o versado compreenderá que o termo alquila se referirá a porções de hidrocarboneto

saturadas, enquanto o termo alquenila se referirá a porções de hidrocarboneto insaturadas que contêm pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e o termo alquinila se referirá a porções de hidrocarboneto insaturados que contêm pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, cujos grupos alquila, alquenila e alquinila podem ser referidos coletivamente como grupos hidrocarbila. Além disso, tais porções de hidrocarboneto insaturadas serão referidas por referência ao grau mais elevado de insaturação aí incluído (por exemplo, uma porção de hidrocarboneto que compreende pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono será referida como alquinila, embora tais porções também possam ser referidas utilizando-se termos tais como "alquenil alquinila" e semelhantes).

[0089] Como aqui utilizado, o termo heterociclila pode referir-se a grupos heterociclila monocíclicos e bicíclicos não aromáticos (que podem ainda ser ligados em ponte) nos quais pelo menos um (por exemplo, um a quatro) dos átomos no sistema de anel é diferente de carbono (ou seja, um heteroátomo), e em que o número total de átomos no sistema de anel é entre três e doze (por exemplo, entre cinco e dez e, mais preferivelmente, entre três e oito, por exemplo, um grupo heterociclila de 5 ou 6 membros). Além disso, tais grupos heterociclila podem ser saturados, formando uma heterocicloalquila ou insaturados que contêm um

ou mais ligações carbono-carbono ou, quando possível, carbono-heteroátomo ou heteroátomo-heteroátomo duplas e/ou triplas, formando, por exemplo, uma C_{2-z} (por exemplo, C_{4-z}) heterocicloalquenila (em que z é o limite superior da faixa) ou um grupo C_{7-z} heterocicloalquinila. Os grupos C_{2-z} heterociclila que podem ser mencionados incluem 7-azabicyclo-[2.2.1]heptanila, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanila, 6-azabicyclo[3.2.1]-octanila, 8-azabicyclo[3.2.1]octanila, aziridinila, azetidinila, 2,3-di-hidroisotiazolila, di-hidropiranila, di-hidropiridila, di-hidropirrolila (incluindo 2,5-di-hidropirrolila), dioxolanila (incluindo 1,3-dioxolanila), dioxanila (incluindo 1,3-dioxanil e 1,4-dioxanil), ditianila (incluindo 1,4-ditianila), ditiolanila (incluindo 1,3-ditiolanila), imidazolidinila, imidazolinila, isotiazolidinila, morfolinila, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanila, 6-oxabicyclo[3.2.1]-octanila, oxetanila, oxiranila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazolidinila, pirrolidinonila, pirrolidinila, pirrolinila, quinuclidinila, sulfolanila, 3-sulfofenila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofurila, tetra-hidropiridila (tal como 1,2,3,4-tetra-hidropiridila e 1,2,3,6-tetra-hidropiridila), tietanila, ti-iranila, tiolanila, tetra-hidrotiopiranila, tiomorfolinila, tritianila (incluindo 1,3,5-tritianila), tropanila e semelhantes. Os substituintes nos grupos heterociclila podem, quando apropriado, estar

localizados em qualquer átomo no sistema de anel incluindo um heteroátomo. Além disso, no caso em que o substituinte é outro composto cíclico, então o composto cíclico pode ser ligado através de um único átomo no grupo heterociclila, formando um composto denominado "espiro". O ponto de ligação dos grupos heterociclila pode ser através de qualquer átomo no sistema de anel incluindo (quando apropriado) um heteroátomo adicional (tal como um átomo de nitrogênio), ou um átomo em qualquer anel carbocíclico fundido que possa estar presente como parte do sistema de anel. Grupos heterociclila podem também estar na forma oxidada *N* ou *S*.

[0090] Em cada ocorrência, quando aqui mencionado, grupos heterociclila particulares que podem ser mencionados incluem grupos heterociclila de 3 a 8 membros (por exemplo, um grupo heterociclila de 4 a 6 membros).

[0091] Como pode ser aqui utilizado, o termo arila inclui referências a grupos aromáticos C₆₋₁₄ (por exemplo, C₆₋₁₀). Tais grupos podem ser monocíclicos ou bicíclicos e, quando bicíclico, ser total ou parcialmente aromáticos. Os grupos C₆₋₁₀ arila que podem ser mencionados incluem fenila, naftila, 1,2,3,4-tetra-hidronaftila, indanila e semelhantes (por exemplo, fenila, naftila e semelhantes, tal como fenila). Para evitar dúvidas, o ponto de ligação dos substituintes nos grupos arila pode ser através de qualquer átomo de carbono do sistema de anel.

[0092] Como pode ser aqui utilizado, o termo heteroarila (ou heteroaromático) inclui referências a grupos heteroaromáticos de 5 a 14 membros (por exemplo, 5 a 10) que contêm um ou mais heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre. Tais grupos heteroarila podem compreender um, dois ou três anéis, dos quais pelo menos um é aromático. Os substituintes nos grupos heteroarila/heteroaromáticos podem, quando apropriado, estar localizados em qualquer átomo no sistema de anel incluindo um heteroátomo. O ponto de ligação dos grupos heteroarila/heteroaromáticos pode ser através de qualquer átomo no sistema de anel incluindo (quando apropriado) um heteroátomo. Grupos heteroarila/heteroaromáticos bicíclicos podem compreender um anel de benzeno fundido a um ou mais outros anéis heterocíclicos aromáticos ou não aromáticos, em cujos casos, o ponto de ligação do grupo heteroarila/heteroaromático policíclico pode ser através de qualquer anel que inclui o anel de benzeno ou o anel heteroarila/heteroaromático ou heterociclila. Exemplos de grupos heteroarila/heteroaromáticos que podem ser mencionados incluem piridinila, pirrolila, furanila, tiofenila, oxadiazolila, tiadiazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, imidazopirimidinila, imidazotiazolila, tienotiofenila, pirimidinila,

furopiridinila, indolila, azaindolila, pirazinila, pirazolopirimidinila, indazolila, pirimidinila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, benzofuranila, benzotiofenila, benzoimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila e purinila. Os óxidos dos grupos heteroarila/heteroaromáticos estão também abrangidos dentro do escopo da invenção (por exemplo, o *N*-óxido). Como afirmado acima, heteroarila inclui grupos policíclicos (por exemplo, bicíclicos) nos quais um anel é aromático (e o outro pode ser aromático ou não). Assim, outros grupos heteroarila que podem ser mencionados incluem, por exemplo, benzo[1,3]dioxolila, benzo[1,4]dioxinila, di-hidrobenzo[*d*]isotiazol, 3,4-di-hidrobenz[1,4]oxazinila, di-hidrobenzotiofenila, indolinila, 5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirimidinila, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila, tiocromanila e semelhantes.

[0093] Para evitar dúvidas, tal como aqui utilizado, referências a heteroátomos terão o seu significado normal como entendido por um versado na técnica. Os heteroátomos particulares que podem ser mencionados incluem fósforo, selênio, telúrio, silício, boro, oxigênio, nitrogênio e enxofre (por exemplo, oxigênio, nitrogênio e enxofre).

[0094] Para evitar dúvidas, referências a grupos policíclicos (por exemplo, bicíclicos) (por exemplo, quando empregados no contexto de grupos heterociclila) se referem

a sistemas de anel em que seriam necessárias mais de duas cisões para converter tais anéis em uma cadeia reta, com o mínimo número de tais cisões correspondentes ao número de anéis definidos (por exemplo, o termo bicíclico pode indicar que um mínimo de duas cisões seriam necessárias para converter os anéis em uma cadeia reta). Para evitar dúvidas, o termo bicíclico (por exemplo, quando empregado no contexto de grupos heterociclila) pode se referir a grupos nos quais o segundo anel de um sistema de dois anéis é formado entre dois átomos adjacentes do primeiro anel, e também pode se referir a grupos nos quais dois átomos não adjacentes estão ligados por uma cadeia alquileno ou heteroalquileno (conforme apropriado), cujos grupos posteriores podem ser referidos como ligados.

[0095] Para evitar dúvidas, quando um grupo arila ou heteroarila é substituído com um grupo através de uma ligação dupla, tal como $=O$, entende-se que o grupo arila ou heteroarila é parcialmente aromático, ou seja, o grupo arila ou heteroarila consiste em pelo menos dois anéis, em que pelo menos um anel não é aromático.

[0096] A presente invenção também abrange compostos marcados isotopicamente da presente invenção que são idênticos aos aqui citados, mas pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo com uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de

massa geralmente encontrado na natureza (ou o mais abundante encontrado na natureza). Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular como aqui especificado estão contemplados dentro do escopo dos compostos da invenção. Assim, os compostos da invenção também incluem compostos deuterados, ou seja, em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos pelo isótopo de hidrogênio deutério.

[0097] Para evitar dúvidas, nos casos em que a identidade de dois ou mais substituintes em um composto da invenção pode ser a mesma, as identidades reais dos respectivos substituintes não são de modo algum interdependentes. Por exemplo, na situação em que dois ou mais grupos Y estão presentes, esses grupos Y podem ser iguais ou diferentes. Similarmente, quando dois ou mais grupos Y estão presentes e cada um representa R^{a3} , os grupos R^{a3} em questão podem ser iguais ou diferentes. Do mesmo modo, quando mais do que um R^{a1} está presente e cada um independentemente representa C_{1-6} alquila substituída por um ou mais grupos G^{1a} , as identidades de cada G^{1a} não são de modo algum interdependentes.

[0098] Para evitar dúvidas, quando se emprega aqui um termo tal como " A^{a1} a A^{f1} ", isso será entendido pelo versado para significar A^{a1} , A^{b1} , A^{c1} , A^{d1} , A^{e1} e A^{f1} , inclusive. Salvo disposição em contrário, o mesmo raciocínio se aplicará a outros termos usados aqui.

[0099] O versado apreciará que os compostos da invenção que são o objeto desta invenção incluem aqueles que são estáveis. Ou seja, os compostos da invenção incluem aqueles que são suficientemente robustos para sobreviver ao isolamento, por exemplo, de uma mistura de reação, a um grau de pureza útil.

[0100] Todas as modalidades da invenção e características particulares aqui mencionadas podem ser tomadas isoladamente ou em combinação com quaisquer outras modalidades e/ou características específicas aqui mencionadas (descrevendo assim modalidades mais particulares e características particulares como aqui divulgadas) sem sair da descrição da invenção.

[0101] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que n representa 2.

[0102] Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que n representa 1.

[0103] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que X representa heterociclila saturada, que pode ser referida como heterocicloalquila.

[0104] Compostos mais particulares da invenção incluem aqueles em que X representa heterociclila de 3 a 7 membros (por exemplo, heterocicloalquila).

[0105] Compostos ainda mais particulares da invenção

incluem aqueles em que X representa heterociclila de 5 ou 6 membros (por exemplo, heterocicloalquila).

[0106] Compostos ainda mais particulares da invenção incluem aqueles em que X representa heterociclila de 5 ou 6 membros (por exemplo, heterocicloalquila) que compreende (ou seja, que contém como um membro substituinte do anel) um heteroátomo, particularmente em que o um heteroátomo é selecionado de O e N (por exemplo, em que, quando o heteroátomo é N, que átomo N é substituído com Y).

[0107] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que X representa heterociclila saturada (que pode ser referida como heterocicloalquila).

[0108] Compostos particulares de fórmula I que podem ser mencionados incluem aqueles em que X representa tetra-hidrofuranila não substituída (por exemplo, tetra-hidrofuran-3-ila), tetra-hidro-2*H*-piranila (por exemplo, tetra-hidro-2*H*-piran-4-il) ou piperidinila (por exemplo, piperidin-4-ila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos Y.

[0109] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que X representa tetra-hidropiranila não substituída (por exemplo, tetra-hidropiran-4-ila).

[0110] Compostos ainda mais particulares de fórmula

I que podem ser mencionados incluem aqueles em que X representa tetra-hidrofuranila (por exemplo, tetra-hidrofurano-3-ila) ou piperidinila (por exemplo, piperidin-4-ila) opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos Y.

[0111] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0112] X representa heterociclila substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de Y;

[0113] cada Y representa independentemente halo, R^{a3} , $-CN$, $-A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}$, $-A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}$, $-A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}$, $-A^{d2}-S(O)_qR^{f3}$, $-A^{e2}-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}$, $-A^{f2}-S(O)_qOR^{i3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$, $-OR^{l3}$, $-SR^{m3}$ ou $=O$;

[0114] cada Q^{a2} a Q^{c2} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n3}$ ou $=N(OR^{o3})$;

[0115] cada A^{a2} a A^{e2} representa independentemente uma ligação única, $-N(R^{p3})-$ ou $-O-$;

[0116] cada R^{a3} e R^{f2} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos

selecionados independentemente de G^{2d} ;

[0117] cada R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{g3} , R^{h3} , R^{j3} , R^{k3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} e R^{p3} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente G^{2a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2d} ou

[0118] quaisquer dois de R^{c3} e R^{d3} , R^{g3} e R^{h3} e/ou R^{j3} e R^{k3} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{2d} e =O;

[0119] cada G^{2a} representa independentemente halo, -CN, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ ou =O;

[0120] cada G^{2b} representa independentemente halo,

R^{a4} , $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{R}^{k4}$, $-\text{OR}^{l4}$, $-\text{SR}^{m4}$ ou $=\text{O}$;

[0121] cada G^{2c} e G^{2d} representa independentemente halo, R^{a4} , $-\text{CN}$, $-\text{A}^{a3}-\text{C}(\text{Q}^{a3})\text{R}^{b4}$, $-\text{A}^{b3}-\text{C}(\text{Q}^{b3})\text{N}(\text{R}^{c4})\text{R}^{d4}$, $-\text{A}^{c3}-\text{C}(\text{Q}^{c4})\text{OR}^{e4}$, $-\text{A}^{d3}-\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{f4}$, $-\text{A}^{e3}-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{g4})\text{R}^{h4}$, $-\text{A}^{f3}-\text{S}(\text{O})_q\text{OR}^{i4}$, $-\text{N}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{R}^{k4}$, $-\text{N}(\text{H})\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{ONO}_2$, $-\text{OR}^{l4}$ ou $-\text{SR}^{m4}$;

[0122] cada Q^{a3} a Q^{c3} representa independentemente $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^{n4}$ ou $=\text{N}(\text{OR}^{o4})$;

[0123] cada A^{a3} a A^{f3} representa independentemente uma ligação única, $-\text{N}(\text{R}^{p4})-$ ou $-\text{O}-$;

[0124] cada R^{a3} e R^{f3} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ;

[0125] cada R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} e R^{p4} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ou

[0126] qualquer de R^{c4} e R^{d4} , R^{g4} e R^{h4} e/ou R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6

membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{3b} ;

[0127] cada G^{3a} e G^{3b} representa halo, R^{a5} , $-CN$, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ ou $=O$;

[0128] cada R^{a5} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila), cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^4 ;

[0129] cada R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} e R^{e5} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^4 ou

[0130] cada R^{b5} e R^{c5} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^4 ;

[0131] cada G^4 representa independentemente halo, R^{a6} , $-CN$, $-N(R^{b6})R^{c6}$, $-OR^{d6}$ ou $=O$;

[0132] cada R^{a6} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos

de flúor;

[0133] cada R^{b6} , R^{c6} e R^{d6} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e/ou (por exemplo, e)

[0134] cada p e q representa independentemente 1 ou 2.

[0135] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada Y representa independentemente halo (por exemplo, flúor), flúor, R^{a3} , $-N(H)-C(O)R^{b3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(H)-S(O)_2R^{f3}$, $-S(O)_2R^{f3}$, $-N(H)-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$ ou $-OR^{l3}$.

[0136] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada Y representa independentemente halo (por exemplo, flúor), R^{a3} , $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$ ou $-OR^{l3}$.

[0137] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada Y representa independentemente halo (por exemplo, flúor), flúor, R^{a3} ou $-C(O)OR^{e3}$ (tal como R^{a3} ou $-C(O)OR^{e3}$), particularmente em que R^{a3} e/ou (por exemplo, e) $-R^{e3}$ representa C_{1-3} alquila (por exemplo, metila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (tal como $-CH_3$).

[0138] Por exemplo, compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada Y representa independentemente metila ou $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

[0139] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0140] X representa heterociclila (por exemplo, C_{2-7} heterociclila, tal como C_{2-7} heterocicloalquila) substituída por um ou mais (por exemplo, um) grupos selecionados independentemente de Y;

[0141] cada Y representa independentemente flúor, $\text{R}^{\text{a}3}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}3}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{f}3}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{f}3}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{\text{g}3})\text{R}^{\text{h}3}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{j}3})\text{R}^{\text{k}3}$ ou $-\text{OR}^{\text{l}3}$; e/ou (por exemplo, e)

[0142] cada $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{e}3}$, $\text{R}^{\text{f}3}$, $\text{R}^{\text{g}3}$, $\text{R}^{\text{h}3}$, $\text{R}^{\text{e}3}$, $\text{R}^{\text{j}3}$, $\text{R}^{\text{k}3}$ e $\text{R}^{\text{l}3}$ representa independentemente H ou C_{1-3} alquila, C_{2-3} alquenila ou C_{2-3} alquinila (por exemplo, C_{1-3} alquila) ou

[0143] quaisquer dois de $\text{R}^{\text{g}3}$ e $\text{R}^{\text{h}3}$ e/ou $\text{R}^{\text{j}3}$ e $\text{R}^{\text{k}3}$ são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um nitrogênio adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais C_{1-3} alquila, C_{2-3} alquenila ou C_{2-3} alquinila (por exemplo, C_{1-3} alquila).

[0144] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0145] X representa C_{2-5} heterociclila (por exemplo, C_{2-5} heterociclila, tal como C_{2-5} heterocicloalquila)

substituída por um ou mais grupos (por exemplo, um grupo) selecionados independentemente de Y;

[0146] cada Y representa independentemente halo (por exemplo, flúor), R^{a3} , $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$ ou $-OR^{l3}$;

[0147] cada R^{a3} , R^{e3} , R^{j3} , R^{k3} e R^{l3} representa independentemente H ou C_{1-3} alquila (por exemplo, $-CH_3$) ou R^{j3} e R^{k3} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros (por exemplo, um anel de 5 a 6 membros), que contém opcionalmente um nitrogênio adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, um) C_{1-3} alquila (por exemplo, $-CH_3$).

[0148] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada R^1 , R^2 e R^3 representa independentemente H, halo (por exemplo, flúor ou cloro, tal como cloro), R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$.

[0149] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0150] cada R^{a1} e R^{f1} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{1a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{1b} ; e

[0151] cada R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{k1} ,

R^{11} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} e R^{p1} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila cada opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{1a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente de G^{1b} ; ou

[0152] quaisquer de R^{c1} e R^{d1} , R^{g1} e R^{h1} e/ou R^{j1} e R^{k1} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de halo, C_{1-3} alquila, C_{2-3} alquenila ou C_{2-3} alquinila cada opcionalmente substituída por um ou mais halo e =O.

[0153] Compostos mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0154] cada R^1 , R^2 e R^3 representa independentemente H, halo (por exemplo, flúor ou cloro), R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ ou $-SR^{m1}$ (por exemplo, H, halo, tal como cloro ou flúor, R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$); e/ou (por exemplo, e)

[0155] cada R^{a1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} e R^{m1} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{1-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila, tal como metila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (por exemplo, $-CH_3$).

[0156] Em modalidades particulares que podem ser mencionadas, apenas R^{c1} e R^{d1} e/ou R^{g1} e R^{h1} podem alternativamente ser ligados juntamente na forma descrita no presente documento.

[0157] Por exemplo, compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0158] cada R^1 , R^2 e R^3 representam independentemente H ou $-OR^{11}$; e

[0159] cada R^{11} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (tais como metila, difluorometila, trifluorometila) ou $-N(R^{a2})R^{b2}$ ou heterociclila opcionalmente substituída por um G^{1b} ;

[0160] cada R^{a2} e R^{b2} representa independentemente H ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila, tal como metila) ou

[0161] R^{a2} e R^{b2} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente de C_{1-3} alquila; e/ou (por exemplo, e)

[0162] G^{1b} representa C_{1-3} alquila e $=O$.

[0163] Compostos adicionais da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que cada R^1 , R^2 e R^3

representa independentemente H, halo (por exemplo, cloro), $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{11}$.

[0164] Em particular, compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0165] cada R^1 , R^2 e R^3 representa independentemente H, halo (por exemplo, cloro), $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{11}$;

[0166] cada R^{11} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (tais como metila, difluorometila, trifluorometila) ou $-N(R^{a2})R^{b2}$ ou heterociclila opcionalmente substituída por um G^{1b} ; e/ou (por exemplo, e)

[0167] cada R^{j1} e R^{k1} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila (por exemplo, C_{1-6} alquila, tal como metila) cada opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (por exemplo, $-CH_3$).

[0168] Compostos ainda mais particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

[0169] cada R^1 , R^2 e R^3 representa independentemente H ou $-OR^{11}$; e/ou (por exemplo, e)

[0170] cada R^{11} representa independentemente C_{1-6} alquila (por exemplo, C_{1-3} alquila, tal como metila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (por exemplo, $-CH_3$).

[0171] Compostos particulares da invenção que podem

ser mencionados incluem aqueles em que cada um de R^1 , R^2 e R^3 representa H.

[0172] Compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que pelo menos um (por exemplo, um) de R^1 , R^2 e R^3 (por exemplo, R^1) representa um grupo diferente de H e o remanescente de R^1 , R^2 e R^3 representa H, particularmente onde o grupo diferente de H é:

[0173] $-OR^{11}$ (tal como $-OR^{11}$ onde R^{11} representa C_{1-6} alquila (por exemplo, C_{1-6} alquila, tal como metila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor);

[0174] halo, tal como cloro; ou

[0175] $-N(R^{j1})R^{k1}$, tal como $-NMe_2$.

[0176] Por exemplo, compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que pelo menos um (por exemplo, um) de R^1 , R^2 e R^3 (por exemplo, R^1) representa $-OC_{1-6}$ alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (por exemplo, $-OCH_3$), halo (por exemplo, cloro) ou $-N(R^{j1})R^{k1}$ (por exemplo, $-NMe_2$) e o remanescente de R^1 , R^2 e R^3 representa H.

[0177] Assim, em uma modalidade particular, é fornecido um composto da invenção onde:

[0178] R^2 e R^3 representam H; e/ou (por exemplo, e)

[0179] R^1 representa H ou, particularmente, halo (por exemplo, flúor ou cloro, tal como cloro), R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{11}$ ou $-SR^{m1}$ (por exemplo, H, halo, tal como cloro, R^{a1} , $-$

$N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$).

[0180] Em uma modalidade mais particular, são fornecidos compostos da invenção onde:

[0181] R^2 e R^3 representam H; e/ou (por exemplo, e)

[0182] R^1 representa H ou, particularmente, halo, R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ ou $-SR^{m1}$ (por exemplo, H, halo, R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$), em que cada R^{a1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} e R^{m1} representa independentemente C_{1-6} alquila (por exemplo, C_{1-3} alquila, tal como metila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (por exemplo, $-CH_3$).

[0183] Em uma modalidade ainda mais particular, é fornecido um compostos da invenção em que:

[0184] R^2 e R^3 representam H; e/ou (por exemplo, e)

[0185] R^1 representa H ou $-OC_{1-6}$ alquila (por exemplo, $-OC_{1-3}$ alquila) opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor (por exemplo, $-OCH_3$).

[0186] Por exemplo, são fornecidos compostos da invenção em que:

[0187] R^2 e R^3 representam H; e/ou (por exemplo, e)

[0188] R^1 representa $-OCH_3$.

[0189] Assim, compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 representa $-OCH_3$.

[0190] Como indicado acima, características e modalidades particulares como aqui descritas podem ser

combinadas sem se afastar do ensinamento da invenção.

[0191] Por exemplo, em uma modalidade particular da invenção é fornecido um composto de fórmula I em que:

[0192] X representa heterociclila não substituída (por exemplo, C₂₋₈ heterociclila); e

[0193] cada R¹, R² e R³ representa independentemente H, halo, R^{a1}, -N(R^{j1})R^{k1} ou -OR^{l1}.

[0194] Compostos particulares da invenção (incluindo compostos de fórmula I, e todas as modalidades e formas particulares dos mesmos) que podem ser mencionados incluem os compostos dos exemplos como aqui proporcionados ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0195] Quando se indica que um composto exemplificativo foi obtido em uma forma de sal particular, o versado compreenderá que compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem a base livre ou o ácido livre (conforme apropriado) desse composto e vice-versa. Além disso, quando se indica que um exemplo de composto foi obtido em uma forma de sal particular, compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem outros (ou seja, diferentes) sais farmaceuticamente aceitáveis desse composto.

[0196] Assim, para evitar dúvidas, os compostos particulares da invenção que podem ser mencionados incluem:

[0197] 6-metóxi-2-((2-metiltetra-hidrofuran-3-

il)sulfonil)-3-nitropiridina,

[0198] 6-metóxi-2-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)-3-nitropiridina,

[0199] 1-(4-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etan-1-ona e

[0200] 6-metóxi-3-nitro-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)piridina

[0201] e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

COMPOSIÇÕES E USOS MÉDICOS

[0202] Como discutido aqui anteriormente, os compostos da invenção e, portanto, composições e kits que compreendem os mesmos são úteis como fármacos.

[0203] De acordo com um segundo aspecto da invenção, é proporcionado um composto da invenção, como definido aqui anteriormente (ou seja, no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares, mas sem as condições), para uso como produto farmacêutico. Além disso, é fornecido um composto da invenção, como definido aqui anteriormente, para uso em medicina.

[0204] Em uma modalidade particular do segundo aspecto da invenção, o composto da invenção é um composto do primeiro aspecto da invenção (ou seja, incluindo as condições).

[0205] Como aqui indicado, os compostos da invenção

podem ser de uso particular no tratamento de cânceres.

[0206] Assim, em um terceiro aspecto da invenção, é proporcionado um composto da invenção, como definido aqui anteriormente (ou seja, no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares, mas sem as condições), para uso no tratamento de câncer.

[0207] Em um terceiro aspecto alternativo da invenção, é proporcionado o uso de um composto da invenção, como definido aqui anteriormente, na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[0208] Em um terceiro aspecto alternativo adicional da invenção, é proporcionado um método de tratamento de câncer que compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

[0209] Em uma modalidade particular do terceiro aspecto da invenção, o composto da invenção é um composto do primeiro aspecto da invenção (ou seja, incluindo as condições).

[0210] O versado compreenderá que as referências ao tratamento de uma condição particular (ou, similarmente, ao tratamento dessa condição) assumem os seus significados normais no campo da medicina. Em particular, os termos podem referir-se a conseguir uma redução na gravidade de um ou

mais sintomas clínicos associados à condição. Por exemplo, no caso de um câncer, o termo pode referir-se a conseguir uma redução da quantidade de células cancerígenas presentes (por exemplo, no caso de um câncer que forma um tumor sólido, indicado por uma redução no volume do tumor).

[0211] Como aqui utilizado, referências a pacientes se referirão a um sujeito vivo a ser tratado, incluindo pacientes mamíferos (por exemplo, humanos).

[0212] Como aqui utilizado, o termo quantidade eficaz se referirá a uma quantidade de um composto que confere um efeito terapêutico ao paciente tratado. O efeito pode ser objetivo (ou seja, mensurável por algum ensaio ou marcador) ou subjetivo (isto é, o sujeito dá uma indicação e/ou sente um efeito).

[0213] Embora os compostos da invenção possam possuir atividade farmacológica como tal, determinados derivados farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, "protegidos") de compostos da invenção podem existir ou ser preparados que podem não possuir essa atividade, mas podem ser administrados parentericamente ou oralmente e depois disso ser metabolizado no corpo para formar compostos da invenção. Tais compostos (que podem possuir alguma atividade farmacológica, desde que essa atividade seja apreciavelmente mais baixa do que a dos compostos ativos aos quais são metabolizados) podem, portanto, ser descritos como

“profármacos” de compostos da invenção.

[0214] Como aqui utilizado, as referências aos profármacos incluirão compostos que formam um composto da invenção, em uma quantidade detectável experimentalmente, dentro de um período de tempo predeterminado, após administração entérica ou parentérica (por exemplo, administração oral ou parentérica). Todos os profármacos dos compostos da invenção estão incluídos dentro do escopo da invenção.

[0215] Além disso, determinados compostos da invenção podem possuir nenhuma ou uma atividade farmacológica mínima como tal, mas podem ser administrados parentericamente ou oralmente e depois ser metabolizados no corpo para formar compostos da invenção que possuam atividade farmacológica como tal. Tais compostos (que também incluem compostos que podem possuir alguma atividade farmacológica, mas que a atividade é apreciavelmente mais baixa do que a dos compostos ativos da invenção aos quais são metabolizados), podem também ser descritos como “profármacos”.

[0216] Assim, os compostos da invenção são úteis porque possuem atividade farmacológica e/ou são metabolizados no corpo após administração oral ou parentérica para formar compostos que possuem atividade farmacológica.

[0217] Sem desejar estar ligado à teoria, acredita-se que os compostos da invenção em que n representa 1 podem ser metabolizados *in vivo* para formar compostos correspondentes da invenção em que n representa 2.

[0218] Como aqui indicado, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de câncer (ou seja, cânceres específicos).

[0219] Cânceres específicos que podem ser mencionados incluem aqueles selecionados do grupo que compreende:

[0220] cânceres dos tecidos moles, tais como sarcoma (por exemplo, angiossarcoma, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, lipossarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma;

[0221] cânceres de pulmão, tais como carcinoma broncogênico (por exemplo, células escamosas, células pequenas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (ou bronquiolar), adenoma brônquico, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas;

[0222] cânceres gastrointestinais: tais como cânceres esofágicos (por exemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiiossarcoma, linfoma), cânceres de estômago (por exemplo, carcinoma, linfoma,

leiomiossarcoma), cânceres pancreáticos (por exemplo, adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), cânceres de intestino delgado (por exemplo, adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), cânceres de intestino grosso (por exemplo, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma);

[0223] cânceres do trato geniturinário, tais como câncer de rim (por exemplo, adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), bexiga e uretra (por exemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionais, adenocarcinoma), próstata (por exemplo, adenocarcinoma, sarcoma), testículos (por exemplo, seminoma, teratoma, carcinoma embrionário, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiais, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma);

[0224] cânceres de fígado, tais como hepatoma (por exemplo, carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;

[0225] cânceres ósseos, tais como sarcoma osteogênico (por exemplo, osteossarcoma), fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (por exemplo, sarcoma de células

reticulares), mieloma múltiplo, cordoma tumor maligno de células gigantes, osteocronfoma (por exemplo, exostoses osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide e tumores de células gigantes;

[0226] cânceres de cabeça e/ou sistema nervoso, tais como câncer do crânio (por exemplo, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformante), meninges (por exemplo, meningioma, meningiossarcoma, gliomatose), cérebro (por exemplo, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congênitos), medula espinhal (por exemplo, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma);

[0227] cânceres ginecológicos, como câncer do útero (por exemplo, carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pré-tumoral), ovários (por exemplo, carcinoma ovariano (cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não classificado), tumores de células granuloso-tecais, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), cânceres da vulva (por exemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrossarcoma, melanoma), vagina (por exemplo, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide

(rabdomiossarcoma embrionário)) trompas de falópio (por exemplo, carcinoma);

[0228] cânceres hematológicos, tais como câncer do sangue e da medula óssea (por exemplo, leucemia mieloide (aguda e crônica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica), doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin (linfoma maligno);

[0229] cânceres de pele, tais como melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásticos de moles, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides; neurofibromatose e glândulas suprarrenais; e

[0230] neuroblastomas.

[0231] Como aqui utilizado, referências a células cancerígenas e semelhantes incluirão referências a uma célula afetada por qualquer uma das condições acima identificadas.

[0232] Cânceres mais particulares que podem ser mencionados incluem aqueles correspondentes às linhas celulares utilizadas nos exemplos aqui fornecidos.

[0233] Por exemplo, cânceres particulares que podem ser mencionados incluem câncer de mama (tal como adenocarcinoma mamário, por exemplo, adenocarcinoma mamário metastático) e/ou glioblastoma (tal como glioblastoma

multiforme).

[0234] Cânceres mais específicos que podem ser mencionados incluem:

[0235] câncer de cabeça e pescoço (como câncer de garganta, por exemplo, carcinoma de células escamosas da faringe);

[0236] câncer do cólon (tal como carcinoma colorretal);

[0237] câncer de pele (como carcinoma epidermoide (pele));

[0238] cânceres gastrointestinais (tais como câncer pancreático, por exemplo, carcinoma ductal pancreático);

[0239] câncer de mama (tal como adenocarcinoma mamário, por exemplo, adenocarcinoma mamário metastático);

[0240] câncer de pulmão (tal como carcinoma); e

[0241] cânceres hematológicos (tais como leucemia, por exemplo, leucemia monocítica aguda).

[0242] Em modalidades particulares, o câncer é um câncer de tumor sólido.

[0243] Em modalidades mais particulares, o câncer é selecionado de câncer de pâncreas, câncer de ovário e câncer colorretal.

[0244] Por exemplo, em determinadas modalidades, o câncer é selecionado de câncer colorretal (incluindo os que processam mutações Ras), câncer de pulmão de pequenas

células, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e glioma.

[0245] Em outras modalidades, o câncer é selecionado de câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de ovário, câncer de mama metastático, câncer pancreático, câncer hepatobiliar (incluindo câncer hepatocelular, câncer de duto biliar e colangiocarcinoma) e câncer gástrico.

[0246] Em outras modalidades, o câncer é selecionado de câncer colorretal (incluindo mutações Ras), câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de ovário, câncer hepatobiliar (incluindo câncer hepatocelular, câncer de duto biliar e colangiocarcinoma), câncer gástrico, câncer testicular e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

[0247] Em determinadas modalidades da presente invenção, o câncer selecionado de leucemia (incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crônica e leucemia linfoide crônica), linfoma (incluindo linfoma de células do manto, linfoma Hodgkin e linfoma não Hodgkin) e câncer de próstata.

[0248] O versado compreenderá que o tratamento com compostos da invenção pode ainda compreender (ou seja, ser combinado com) outro(s) tratamento(s) para a mesma condição. Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser combinado com meios para o tratamento de câncer, tal

como tratamento com um ou mais outros agentes terapêuticos que sejam úteis no tratamento de câncer e/ou um ou mais métodos físicos utilizados no tratamento de câncer (tal como tratamento através de cirurgia), como é do conhecimento dos versados na técnica.

[0249] Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser realizado em pacientes que estão sendo ou foram (ou seja, como parte ou de um tratamento para a mesma condição, tal como dentro de um mês de tratamento com compostos da invenção, tal como dentro de duas semanas, por exemplo, dentro de uma semana ou, particularmente, no mesmo dia) tratadas com um agente terapêutico ou método físico que é capaz de causar (por exemplo, pode ser demonstrado que causa) um aumento nas espécies reativas de oxigênio.

[0250] Para evitar dúvidas, o versado entenderá que agentes terapêuticos ou métodos físicos capazes de causar (por exemplo, pode ser demonstrado que causam) um aumento nas espécies reativas de oxigênio podem não ser necessariamente tratamentos efetivos em si, mas se tornarão efetivos quando usados em combinação com compostos da invenção.

[0251] Para evitar dúvidas, o versado compreenderá que os compostos da invenção também podem ser utilizados em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de câncer e/ou um ou mais métodos

físicos utilizados na tratamento de câncer (tal como tratamento através de cirurgia) em que tais métodos não causam um aumento em espécies reativas de oxigênio.

[0252] Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser realizado em pacientes que estão sendo ou foram tratados com radioterapia.

[0253] Assim, também é fornecido:

[0254] um método de tratamento de câncer em um doente com necessidade desse, em que é administrada ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção em combinação com tratamento por radioterapia (ou seja, concomitantemente ou sequencialmente); e

[0255] um composto da invenção para uso no tratamento de câncer em um paciente que também está sendo tratado com radioterapia.

[0256] Os compostos da invenção serão normalmente administrados por via oral, intravenosa, subcutânea, bucal, retal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, intranasal, tópica, por qualquer outra via parentérica ou por inalação, em uma forma de dosagem farmacêuticamente aceitável.

[0257] Os compostos da invenção podem ser administrados isoladamente ou podem ser administrados por meio de composições/formulações farmacêuticas conhecidas, incluindo comprimidos, cápsulas ou elixires para

administração oral, supositórios para administração retal, soluções ou suspensões estéreis para administração parentérica ou intramuscular e semelhantes.

[0258] De acordo com um quarto aspecto da invenção, é assim proporcionada uma composição/formulação farmacêutica que compreende um composto da invenção como definido aqui anteriormente (ou seja, no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares, mas sem as condições), e opcionalmente (por exemplo, em mistura com) um ou mais adjuvante, diluente e/ou carreador farmacêuticamente aceitáveis.

[0259] Em uma modalidade particular do quarto aspecto da invenção, o composto da invenção é um composto do primeiro aspecto da invenção (ou seja, incluindo as condições).

[0260] O versado compreenderá que as referências aqui feitas a compostos da invenção que são para usos particulares (e, similarmente, a usos e métodos de uso relacionados a compostos da invenção) podem também aplicar-se a composições farmacêuticas que compreendem compostos da invenção como aqui descrito.

[0261] Os compostos da invenção podem ser administrados na forma de comprimidos ou cápsulas, por exemplo, cápsulas de libertação retardada que são tomadas oralmente. Alternativamente, os compostos da invenção podem

estar na forma líquida e podem ser tomados oralmente ou por injeção. Os compostos da invenção também podem estar na forma de supositórios ou cremes, géis e espumas, por exemplo, que podem ser aplicados à pele. Além disso, eles podem estar na forma de um inalante que é aplicado nasalmente ou através dos pulmões.

[0262] O versado compreenderá que os compostos da invenção podem agir sistemicamente e/ou localmente (ou seja, em um local particular).

[0263] Os compostos da invenção podem ser administrados por via oral, intravenosa, subcutânea, bucal, retal, dérmica, nasal, traqueal, brônquica, por qualquer outra via parentérica ou via inalação, em uma forma de dosagem farmacêuticamente aceitável. Alternativamente, particularmente quando os compostos da invenção se destinam a atuar localmente, os compostos da invenção podem ser administrados topicamente.

[0264] Assim, em uma modalidade particular, a formulação farmacêutica é proporcionada em uma forma de dosagem farmacêuticamente aceitável, incluindo comprimidos ou cápsulas, formas líquidas para serem tomadas oralmente ou por injeção, supositórios, cremes, géis, espumas ou inalantes (por exemplo, para serem aplicados intranasalmente). Para evitar dúvidas, em tais modalidades, os compostos da invenção podem estar presentes como um sólido

(por exemplo, uma dispersão sólida), líquido (por exemplo, em solução) ou em outras formas, tal como na forma de micelas.

[0265] Em modalidades mais particulares, a formulação farmacêutica é proporcionada na forma de comprimidos ou cápsulas, formas líquidas para serem tomadas oralmente ou por injeção (por exemplo, uma forma adequada para injeção intravenosa). Em particular, a injeção pode ocorrer utilizando-se meios convencionais e pode incluir o uso de microagulhas.

[0266] Dependendo, por exemplo, da potência e das características físicas do composto da invenção (ou seja, ingrediente ativo), as formulações farmacêuticas que podem ser mencionadas incluem aquelas em que o ingrediente ativo está presente em pelo menos 1% (ou pelo menos 10%, pelo menos 30% ou pelo menos 50%) em peso. Ou seja, a razão de ingrediente ativo para os outros componentes (ou seja, a adição de adjuvante, diluente e carreador) da composição farmacêutica é de pelo menos 1:99 (ou pelo menos 10:90, pelo menos 30:70 ou pelo menos 50:50) em peso.

[0267] Como aqui descrito, os compostos da invenção podem também ser combinados com um ou mais outros agentes terapêuticos (ou seja, diferentes, por exemplo, outros que não compostos de fórmula I) que são úteis no tratamento de câncer. Tais produtos de combinação que proporcionam a

administração de um composto da invenção em conjunto com um ou mais outros agentes terapêuticos podem ser apresentados como formulações separadas, em que pelo menos uma dessas formulações compreende um composto da invenção, e pelo menos uma compreende o outro agente terapêutico, ou pode ser apresentado (ou seja, formulado) como uma preparação combinada (ou seja, apresentada como uma formulação única que inclui um composto da invenção e os um ou mais outros agentes terapêuticos).

[0268] Assim, de acordo com um quinto aspecto da invenção, é fornecido um produto de combinação que compreende:

[0269] (A) um composto da invenção como definido aqui anteriormente (ou seja, no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares, mas sem as condições); e

[0270] (B) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de câncer,

[0271] em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura, opcionalmente com um ou mais dentre um adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

[0272] Em um sexto aspecto da invenção, é fornecido um kit de partes que compreende:

[0273] (a) uma formulação farmacêutica tal como

definido aqui anteriormente (ou seja, no quarto aspecto da invenção); e

[0274] (b) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de câncer, opcionalmente em mistura com um ou mais dentre adjuvantes, diluentes ou carreadores farmacologicamente aceitáveis,

[0275] em que componentes (a) e (b) são, cada um, proporcionados em uma forma que é adequada para administração em conjunto (ou seja, concomitantemente ou sequencialmente) com o outro.

[0276] Em modalidades particulares do quarto e do quinto aspectos da invenção, o composto da invenção é um composto do primeiro aspecto da invenção (ou seja, incluindo as condições).

[0277] O versado compreenderá que os compostos da invenção, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, podem ser administrados (por exemplo, como formulações como aqui descritas acima) em doses variáveis, com as doses sendo adequadas prontamente determinadas por um versado na técnica. Dosagens orais, pulmonares e tópicas (e dosagens subcutâneas, embora essas dosagens possam ser relativamente inferiores) podem variar entre cerca de 0,01 µg/kg de peso corporal por dia (µg/kg/dia) a cerca de 200 µg/kg/dia, preferencialmente cerca de 0,01 a cerca de 10 µg/kg/dia, e mais preferencialmente cerca de 0,1 a cerca de 5,0 µg/kg/dia.

Por exemplo, quando administrado oralmente, o tratamento com tais compostos pode compreender a administração de formulações tipicamente que contêm entre cerca de 0,01 µg e cerca de 2000 mg, por exemplo, entre cerca de 0,1 µg e cerca de 500 mg ou entre 1 µg e cerca de 100 mg (por exemplo, 20 µg a cerca de 80 mg) do(s) ingrediente(s) ativo(s). Quando administradas por via intravenosa, as doses mais preferidas variarão entre cerca de 0,001 e cerca de 10 µg/kg/hora durante a infusão a uma taxa constante. Vantajosamente, o tratamento pode compreender a administração de tais compostos e composições em uma dose diária única, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes por dia (por exemplo, duas vezes por dia com referência às doses aqui descritas, tais como uma dose de 10 mg, 20 mg, 30 mg ou 40 mg duas vezes ao dia).

[0278] Em qualquer caso, o médico, ou o versado, será capaz de determinar a dosagem real que será mais adequada para um paciente individual, o que provavelmente variará com a via de administração, o tipo e a gravidade da condição que é a ser tratada, bem como as espécies, idade, peso, sexo, função renal, função hepática e resposta do paciente particular a ser tratado. As dosagens acima mencionadas são exemplares do caso médio; podem, evidentemente, haver casos individuais em que são

necessárias gamas de dosagem mais altas ou mais baixas, e essas estão dentro do escopo desta invenção.

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS/COMPOSIÇÕES

[0279] As composições/formulações farmacêuticas, produtos combinados e kits como aqui descritos podem ser preparados de acordo com a prática farmacêutica padrão e/ou aceita.

[0280] Assim, em um aspecto adicional da invenção, é proporcionado um processo para a preparação de uma composição/formulação farmacêutica, como definido aqui anteriormente, que compreende colocar em associação um composto da invenção, como definido aqui anteriormente, com um ou mais adjuvantes, diluentes ou carreadores farmacêuticamente aceitáveis.

[0281] Em outros aspectos da invenção, é proporcionado um processo para a preparação de um produto combinado ou kit de partes como definido aqui anteriormente, que compreende colocar em associação um composto da invenção, como definido aqui anteriormente, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo com o outro agente terapêutico que é útil no tratamento de câncer e pelo menos um adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

[0282] Como aqui utilizado, as referências a colocar em associação significarão que os dois componentes são

tornados adequados para administração em conjunto uns com os outros.

[0283] Assim, em relação ao processo para a preparação de um kit de partes como definido aqui anteriormente, ao associar os dois componentes "uns aos outros", foi incluído que os dois componentes do kit de partes podem ser:

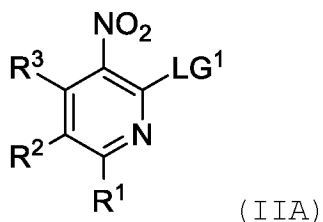
[0284] (i) proporcionados como formulações separadas (ou seja, de forma independente um do outro), que são subsequentemente reunidas para uso em conjunção uns com os outros em terapia de combinação; ou

[0285] (ii) embalados e apresentados juntos como componentes separados de um "pacote de combinação" para uso em conjunção um com o outro em terapia de combinação.

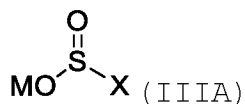
[0286] Os compostos da invenção como aqui descritos podem ser preparados de acordo com técnicas que são bem conhecidas dos versados na técnica, tais como os descritos nos exemplos fornecidos a seguir.

[0287] De acordo com um sétimo aspecto da invenção, é proporcionado um processo para a preparação de um composto do primeiro aspecto da invenção, como definido aqui anteriormente (ou seja, um composto da invenção, mas incluindo as condições), que compreende:

[0288] (i) onde n representa 2, a reação de um composto de fórmula IIA



[0289] em que R¹, R² e R³ são como aqui definido (ou seja, para os compostos da invenção, ou qualquer característica ou modalidade particular dos mesmos) e LG1 representa um grupo de saída adequado (tal como halo, por exemplo, cloro), com um composto de fórmula IIIA

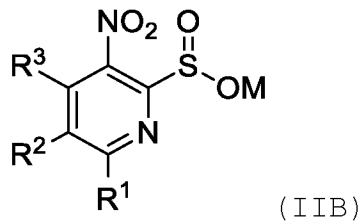


[0290] em que X é como aqui definido (ou seja, para compostos da invenção, ou qualquer característica ou modalidades particulares dos mesmos) e M representa um íon de metal alcalino (tal como um íon Na),

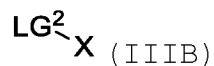
[0291] na presença de um ácido adequado (tal como um ácido concentrado, por exemplo, um ácido mineral concentrado, por exemplo, HCl concentrado, por exemplo, HCl aquoso concentrado) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo, *N,N'*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano) e, opcionalmente, na presença de um catalisador de transferência de fase adequado (tal como um sal de amônio quaternário, por exemplo, cloreto de tetra-butil amônio);

[0292] (ii) em que n representa 2, reação de um

composto de fórmula IIB



[0293] em que R^1 , R^2 e R^3 são como aqui definidos (ou seja, para os compostos da invenção, ou qualquer característica ou modalidades dos mesmos) e M representa um íon de metal alcalino (tal como um íon de Na), com um composto de fórmula IIIB



[0294] em que X é como aqui definido na fórmula I (ou seja, para os compostos da invenção, ou quaisquer características ou modalidades particulares dos mesmos) e LG2 representa um grupo de saída adequado (tal como halo, por exemplo, cloro), na presença de um ácido adequado (tal como um ácido concentrado, por exemplo, um ácido mineral concentrado, por exemplo HCl concentrado, por exemplo, HCl aquoso concentrado) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo *N,N'*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano), e opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de fase adequado (tal como um sal de amônio quaternário, por exemplo, cloreto de tetra-butil amônio);

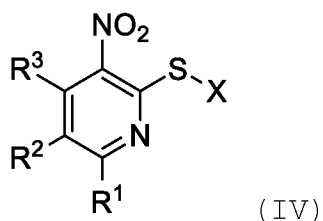
[0295] (iii) em que n representa 2, a reação de um

composto de fórmula IIA como definido aqui anteriormente com um composto de fórmula IIIA como definido aqui anteriormente, na presença de um haleto de metal adequado (tal como um iodeto de um metal adequado, por exemplo, CuI, ou um brometo de metal adequado, por exemplo, CuBr; que pode estar presente em excesso, tal como em quantidade correspondente a pelo menos 2 equivalentes molares do composto de fórmula IIA e/ou o composto de fórmula IIIA) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo, *N,N'*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilformamida, tetra-hidrofurano ou 3-dimetil-2-imidazolidinona), sob condições conhecidas para aqueles versados na técnica;

[0296] (iv) em que *n* representa 2, a reação de um composto de fórmula IIB, como definido aqui anteriormente com um composto de fórmula IIIB como definido aqui anteriormente, na presença de um halogeneto de metal adequado (tal como um iodeto de metal adequado, por exemplo, CuI, ou um brometo de metal adequado, por exemplo, CuBr; que pode estar presente em excesso, tal como em quantidade correspondente a pelo menos 2 equivalentes molares do composto de fórmula IIB e/ou o composto de fórmula IIIB) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo, *N,N'*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilformamida, tetra-hidrofurano ou 3-dimetil-2-imidazolidinona), sob condições conhecidas para aqueles

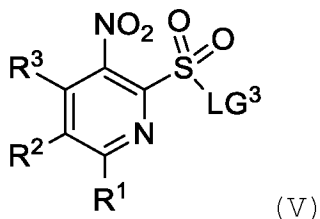
versados na técnica;

[0297] (v) reação de um composto de fórmula IV

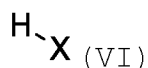


[0298] em que R¹ a R³ e X são como aqui definidos (ou seja, para os compostos da invenção, ou quaisquer características ou modalidades dos mesmos), com um agente oxidante adequado (ou seja, um agente oxidante escolhido e utilizado em uma forma, conforme necessário para atingir o grau desejado de oxidação; tal como um sal de hipoclorito, por exemplo, hipoclorito de sódio, um sal de peroximonossulfato, por exemplo, potássio peroximonossulfato (Oxone), um ácido percarboxílico, por exemplo, *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA), ou potássio permanganato) na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo, *N,N'*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano), e opcionalmente na presença de água, sob condições conhecidas para os versados na técnica;

[0299] (vi) em que n representa 2, reação de um composto de fórmula V



[0300] em que R¹, R² e R³ são como aqui definidos (ou seja, para os compostos da invenção, ou quaisquer características ou modalidades dos mesmos) e LG³ representa um grupo de saída adequado (tal como halo, por exemplo, cloro) com um composto de fórmula VI

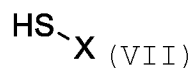


[0301] em que X é como definido (ou seja, para os compostos da invenção, ou qualquer particularidade ou modalidades da mesma), na presença de um ácido de Lewis adequado (tal como AlCl₃) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico, por exemplo, diclorometano ou dicloroetano).

[0302] Os compostos de fórmulas IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV, V e VI estão comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura ou podem ser obtidos por analogia com os processos aqui descritos, ou por procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com técnicas padrão, a partir de materiais de partida disponíveis usando-se reagentes apropriados e condições de reação. A esse respeito, o versado pode consultar, inter alia, "*Comprehensive Organic Synthesis*" por B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon Press,

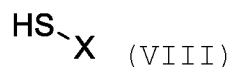
1991. Outras referências que podem ser empregadas incluem "Heterocyclic Chemistry" por J. A. Joule, K. Mills e G. F. Smith, 3ª edição, publicado pela Chapman & Hall, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" por A. R. Katritzky, C. W. Rees e E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996 e "Science of Synthesis", volumes 9 a 17 (Hetarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006.

[0303] Em particular, os compostos de fórmula IV podem ser preparados por reação de um composto de fórmula VII



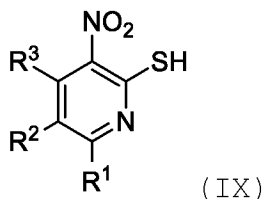
[0304] em que X é como definido aqui (ou seja, para compostos da invenção ou qualquer característica particular ou modalidades dos mesmos), com um composto de fórmula IIA como aqui definido anteriormente, sob condições conhecidas dos versados na técnica, tal como na presença de uma base adequada (tal como um carbonato de metal, por exemplo, carbonato de potássio, um hidróxido de metal, por exemplo, hidróxido de sódio ou base amina, por exemplo, trietil amina) e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo, N,N'-dimetilacetamida, N,N'-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano ou uma mistura de um solvente orgânico polar e água), sob condições conhecidas daqueles versados na técnica.

[0305] Similarmente, compostos de fórmula IV podem ser preparados por reação de um composto de fórmula VIII



[0306] em que X é como definido aqui (ou seja, para os compostos da invenção ou qualquer característica particular ou modalidades dos mesmos), com um composto de fórmula IIA como aqui definido anteriormente, sob condições conhecidas dos versados na técnica, tal como na presença de uma base adequada (tal como um carbonato metálico, por exemplo carbonato de potássio, um hidróxido de metal, por exemplo hidróxido de sódio, ou uma base amina, por exemplo trietilamina), e na presença de um solvente adequado (tal como um solvente orgânico polar, por exemplo *N,N'*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilformamida ou tetra-hidrofurano, ou uma mistura de um solvente polar orgânico e água), sob condições conhecidas para aqueles versados na técnica.

[0307] Similarmente, compostos de fórmula IV (particularmente em que pelo menos um Y está presente e representa um grupo removedor de elétrons, tal como -NO₂) podem ser preparados por reação de um composto de fórmula IX



[0308] em que R^1 , R^2 e R^3 são como aqui definidos (ou seja, para os compostos da invenção, ou qualquer particularidade ou modalidades da mesma), com um composto de fórmula IIIB, tal como aqui descrito, sob condições conhecidas para aqueles versados na técnica (por exemplo, em que os grupos R^4 presentes no composto de fórmula IIIB não são suficientemente de remoção de elétrons, a reação pode ser realizada na presença de um catalisador adequado, tal como acetato de paládio (II) ou óxido de cobre, no qual a base adequada pode ser um metal alcalino *terc*-butóxido, tal como Kt-OBu).

[0309] Similarmente, os compostos de fórmulas VIII e IX estão comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura, ou podem ser obtidos por analogia com os processos aqui descritos, ou por procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com técnicas padrão, a partir de materiais de partida disponíveis utilizando-se reagentes e condições de reação.

[0310] Os substituintes R^1 a R^3 e Y, como definido aqui anteriormente, pode ser modificado uma ou mais vezes, depois ou durante os processos descritos acima para a preparação de compostos de fórmula I por meio de métodos que são bem conhecidos dos versados na técnica. Exemplos de tais métodos incluem substituições, reduções, oxidações, desidrogenações, alquilações, desalquações, acilações,

hidrólises, esterificações, eretificações, halogenações e nitrações. Os grupos precursores podem ser alterados para um grupo diferente, ou para os grupos definidos na fórmula I, a qualquer momento durante a sequência da reação. O versado também pode consultar "*Comprehensive Organic Functional Group Transformations*" de A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn e C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 e/ou "*Comprehensive Organic Transformations*" por R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999.

[0311] Os compostos da invenção podem ser isolados a partir das suas misturas de reação e, se necessário, purificados utilizando-se técnicas convencionais, como conhecido dos versados na técnica. Assim, os processos para a preparação de compostos da invenção, como aqui descritos, podem incluir, como etapa final, isolamento e opcionalmente purificação do composto da invenção (por exemplo, isolamento e opcionalmente purificação do composto de fórmula I).

[0312] Será apreciado pelos versados na arte que, nos processos descritos acima e daqui em diante, os grupos funcionais de compostos intermediários podem necessitar de ser protegidos por grupos de proteção. A proteção e desproteção de grupos funcionais pode ocorrer antes ou depois de uma reação nos esquemas acima mencionados.

[0313] Os grupos de proteção podem ser aplicados e removidos de acordo com técnicas que são bem conhecidas dos versados na técnica e como descrito a seguir. Por exemplo,

compostos/intermediários protegidos aqui descritos podem ser convertidos quimicamente em compostos desprotegidos utilizando-se técnicas padrão de desproteção. O tipo de química envolvida determinará a necessidade e o tipo de grupos de proteção, bem como a sequência para a realização da síntese. O uso de grupos de proteção é totalmente descrito em "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3ª edição, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

[0314] Em um outro aspecto da invenção, proporciona-se um composto de fórmula IV, tal como aqui definido (ou seja, em que R^1 , R^2 , R^3 e X são como aqui definidos, incluindo todas as características e modalidades particulares dos mesmos), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0315] Compostos particulares de fórmula IV que podem ser mencionados incluem aqueles preparados nos exemplos aqui proporcionados e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0316] Os compostos da invenção podem ter a vantagem de poderem ser mais eficazes do que, serem menos tóxicos do que, serem mais duradouros, serem mais potentes do que, produzirem menos efeitos secundários do que, serem mais facilmente absorvidos do que e/ou terem uma melhor farmacocinética perfil (por exemplo, maior biodisponibilidade oral e/ou depuração mais baixa) do que, e/ou têm outras propriedades farmacológicas, físicas ou

químicas úteis sobre compostos conhecidos na técnica anterior, quer para uso nas indicações acima indicadas ou de outro modo. Em particular, os compostos da invenção podem ter a vantagem de serem mais eficazes e/ou exibirem propriedades vantajosas *in vivo*.

[0317] Sem querer estar limitado pela teoria, pensa-se que a inibição da tiorredoxina redutase é obtida pela utilização de forte eletrofilicidade de inibidores de moléculas pequenas em combinação com uma pronunciada nucleofilicidade inerente à tiorredoxina redutase reduzida, mas não oxidada, de NADPH, resultando em seletiva e potente inibição da referida enzima sem segmentação principal de outras vias celulares ou enzimas.

[0318] Além disso, pensa-se que as células normais não cancerígenas podem sobreviver sem uma enzima tiorredoxina redutase citosólica funcional devido à manutenção da função do sistema de glutatona, enquanto as células cancerígenas não conseguem sobreviver após inibição específica da tiorredoxina redutase citosólica.

EXEMPLOS

[0319] A invenção é ilustrada através dos exemplos seguintes, nos quais podem ser empregues as seguintes abreviaturas.

[0320] aq aquoso

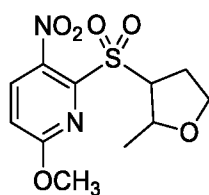
[0321] BSA albumina de soro bovino

[0322]	conc	concentrada
[0323]	DMA	<i>N,N'</i> -dimetilacetamida
[0324]	DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
[0325]	DMSO	dimetil sulfóxido
[0326]	DTNB	5,5'-ditio-bis-(ácido 2-nitrobenzoico)
[0327]	EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
[0328]	GSSG	glutathiona dissulfeto
[0329]	HPLC	cromatografia líquida de alta performance
[0330]	HRMS	espectrometria de massa de alta resolução
[0331]	mCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
[0332]	NADPH	nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
[0333]	RMN	ressonância magnética nuclear
[0334]	PBS	salina tamponada com fosfato
[0335]	rt	temperatura ambiente
[0336]	Os materiais de partida e os reagentes químicos especificados nas sínteses descritas abaixo estão comercialmente disponíveis em vários fornecedores, como a Sigma Aldrich.	

[0337] No caso de haver uma discrepância entre a nomenclatura e a estrutura dos compostos, conforme

representado graficamente, é o último que preside (a menos que seja contradito por quaisquer detalhes experimentais que possam ser dados e/ou a menos que esteja claro no contexto). Os nomes dos compostos finais podem ser traduzidos nas estruturas, por exemplo, usando o ChemBioDraw Ultra 14.

EXEMPLO 1: 6-METÓXI-2-((2-METILTETRA-HIDROFURAN-3-IL) SULFONIL)-3-NITROPIRIDINA



(a) 6-METÓXI-2-((2-METILTETRA-HIDROFURAN-3-IL) TIO)-3-NITROPIRIDINA

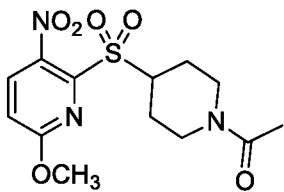
[0338] Uma mistura de 2-cloro-6-metóxi-3-nitropiridina (250 Mg, 1,33 mmol), 2-metil-tetra-hidrofuran-3-tiol (172 mg, 1,46 mmol), K₂CO₃ (220 mg, 1,59 mmol) e DMF (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi adicionada água e a mistura extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com H₂O, salmoura e secos sobre Na₂SO₄. Concentração e purificação por cromatografia forneceram o composto subtítulo (99 mg, 29%).

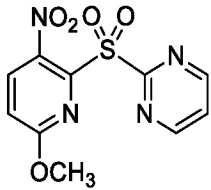
(b) 6-METÓXI-2-((2-METILTETRA-HIDROFURAN-3-IL) SULFONIL)-3-NITROPIRIDINA

[0339] Foi adicionado mCPBA (224 mg, 1,28 mmol) a uma mistura agitada de 6-metóxi-2-((2-metiltetra-hidrofuran-3-il)tio)-3-nitropiridina (99 mg, 0,37 mmol) e CH₂Cl₂ (10 ml)

à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, diluída com CH_2Cl_2 (10 ml) e lavada com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq (aq, sat) e salmoura e seca sobre Na_2SO_4 . Purificação por cromatografia forneceu o composto título (21 mg, 19%).

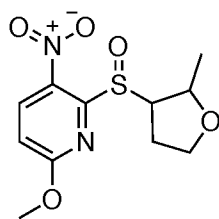
[0340] Os seguintes compostos foram obtidos utilizando-se o procedimento acima.

Ex.	Estrutura química	MS [m/z (M+H) ⁺]
	Nome	
	RMN de ¹ H [solvente, δ]	
2		MS [m/z (M+H) ⁺ = (Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}+\text{H}$: 344,09) encontrado: 343,6]
	1-(4-((6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)sulfonil)piperidin-1-il)etan-1-ona	
	RMN de ¹H [CDCl_3 , δ 8,08 (d, J= 8,56 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,76 Hz, 1H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01-3,99 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 3H)]	

3		MS [m/z (M+H) ⁺ = (Calculado para C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₆ S+H: 303,07) encontrado: 303,1]
	6-metóxi-3-nitro-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il) sulfonil)piridina	
	RMN de ¹H [DMSO- <i>d</i> ₆ , δ 8,48 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H)]	

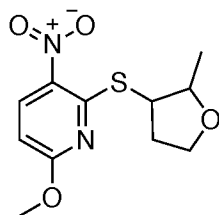
EXEMPLO 4: 6-METÓXI-2-(2-METIL-TETRA-HIDRO-FURAN-3-

ILSULFINIL)-3-NITRO-PIRIDINA



(a) 6-METÓXI-2-(2-METIL-TETRA-HIDRO-FURAN-3-

ILSULFANIL)-3-NITRO-PIRIDINA



[0341] A uma solução de 6-metóxi-2-cloro-3-nitro

piridina (1 g, 5,319 mmol) em dimetilformamida (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (880 Mg, 6,382 mmol) e 2-metil-oxolano-3-tiol (690 mg, 5,851 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi extinta com água gelada (20 ml) e foi extraída com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 30 ml) seguida por salmoura (1 x 50 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada sob pressão reduzida para dar o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 7% de acetato de etila em hexano fornecendo o composto subtítulo como sólido amarelo (700 mg, 48%).

[0342] RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,51-8,48 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 4,56-3,85 (m, 6H), 3,78-3,63 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,28-1,14 (m, 3H);

[0343] RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 164,2, 164,1, 157,5, 157,5, 137,4, 136,0, 107,0, 106,9, 78,1, 78,1 75,8, 65,9, 65,1, 54,9, 54,8, 47,7, 45,9, 33,6, 32,2, 19,5, 16,8;

[0344] LCMS [m/z ($M+H$) $^+$] 271 (PM calc = 270), mistura diastereomérica R_t = 2,42, 2,45;

[0345] pureza de HPLC a λ = 210nm; mistura diastereomérica R_t = 8,84, 22,98%, R_t = 8,81, 75,37%.

(b) 6-METÓXI-2-(2-METIL-TETRA-HIDRO-FURAN-3-ILSULFINIL)-3-NITRO-PIRIDINA

[0346] A uma solução de 6-metóxi-2-(2-metil-tetra-hidro-furan-3-ilsulfanil)-3-nitro-piridina (450 mg, 1,666 mmol) em diclorometano (10 ml) adicionou-se ácido m-cloroperbenzoico (343,86 mg, 1,999 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à mesma temperatura durante 3 horas. O progresso da reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi extinta com solução de sulfito de sódio e bicarbonato de sódio (1:1) durante 20 minutos. A mistura de reação foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml) e camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (1 x 20 ml). A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia eluindo com 2% de metanol em diclorometano fornecendo o composto título como sólido amarelo (190 mg, 40%).

[0347] RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,59-8,54 (m), 7,21-7,13 (m), 4,53-3,38 (m), 4,09 (s), 2,8-2,6 (m), 2,49-2,25 (m), 1,75-1,58 (m), 1,61 (d, J=6,4Hz), 1,49 (d, J=6,5Hz), 1,40 (d, J=6,1Hz), 0,76 (d, J=6,3Hz);

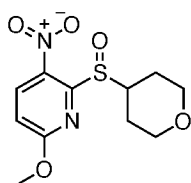
[0348] RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 165,7, 165,6, 165,6, 161,5, 160,4, 159,6, 137,6, 137,1, 137,0, 136,8, 136,7, 113,8, 112,9, 112,5, 112,3, 76,3, 70,34, 67,2, 66,3, 66,3, 65,8, 65,6, 65,4, 64,1, 63,5, 55,2, 55,15, 30,37,

26,45, 21,7, 21,0, 20,1, 18,8, 16,6;

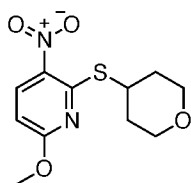
[0349] LCMS [m/z (M+H)⁺] 287 (MW calc = 286); mistura diastereomérica R_t = 7,29, 7,59, 7,71, 8,02;

[0350] Pureza de HPLC a λ = 210 nm: mistura diastereomérica R_t = 8,54, 7,4%; R_t = 8,84, 56,8%; R_t = 8,95, 16,3%; R_t = 9,25, 18,4%.

EXEMPLO 5: 6-METÓXI-3-NITRO-2-(TETRA-HIDRO-PIRAN-4-ILSULFINIL)-PIRIDINA



(a) 6-METÓXI-3-NITRO-2-(TETRA-HIDRO-PIRAN-4-ILSULFANIL)-PIRIDINA



[0351] A uma solução de 6-metóxi-2-cloro-3-nitro piridina (1 g, 5,319 mmol) em dimetilformamida (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (880 mg, 6,382 mmol) e oxano-4-tiol (690 mg, 5,851 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi extinta com água gelada (20 ml) e foi extraída com acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 30 ml) seguida por salmoura (1 x 50

ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 10% de acetato de etila em hexano fornecendo o composto subtítulo como um sólido branco (1,2 g, 83,5%).

[0352] RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 2H);

[0353] RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 164,0, 157,0, 137,3, 135,5, 106,7, 66,6 (2C), 54,6, 39,4, 32,0 (2C);

[0354] LCMS [m/z ($M+H$) $^+$] 271 (MW calc = 270); R_t = 1,66

(b) 6-METÓXI-3-NITRO-2-(TETRA-HIDRO-PIRAN-4-ILSULFINIL)-PIRIDINA

[0355] A uma solução de 6-metóxi-3-nitro-2-(tetra-hidro-piran-4-ilsulfanil)-piridina (800 mg, 2,962 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado ácido *m*-cloroperbenzoico (611,55 mg, 3,555 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. O progresso da reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi extinta com solução de sulfito de sódio e bicarbonato de sódio (1:1) durante 20 minutos. A mistura de reação foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml) e camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (1 x 20 ml). A

camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 1,5% de metanol em diclorometano fornecendo o composto título como o sólido amarelo claro (270 mg, 32%).

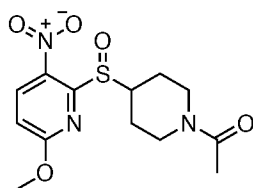
[0356] RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,57 (d, $J=8,96$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=8,96$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,51-3,25 (m, 3H), 1,91-1,81 (m, 3H), 1,25-1,18 (m, 1H);

[0357] RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166,3, 160,4, 137,7, 136,0, 112,9, 67,0, 66,6, 58,6, 55,7, 28,0, 23,1;

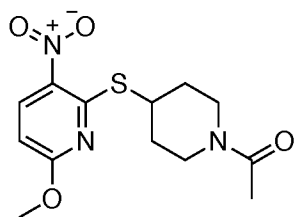
[0358] LCMS [m/z ($\text{M}+\text{H})^+$] 287 (MW calc = 286); $R_t = 1,32$

[0359] Pureza de HPLC a $\lambda = 220$ nm: 99,53%.

EXEMPLO 6: 1-[4-(6-METÓXI-3-NITRO-PIRIDIN-2-ILSULFINIL)-PIPERIDIN-1-IL]-ETATONA



(a) 1-[4-(6-METÓXI-3-NITRO-PIRIDIN-2-ILSULFANIL)-PIPERIDIN-1-IL]-ETATONA



[0360] A uma solução de 6-metóxi-2-cloro-3-nitro piridina (1 g, 5,319 mmol) em dimetilformamida (5 ml) foi adicionado carbonato de potássio (880 mg, 6,382 mmol) e 1-(4-sulfanilpiperidin-1-il)etan-1-ona (930 mg, 5,851 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. O progresso de reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 2% de metanol em diclorometano e triturado com éter para fornecer o composto subtítulo como sólido amarelo (1,2 g, 72,5%).

[0361] RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,49 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H);

[0362] RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 167,9, 164,1, 156,9, 137,4, 135,5, 106,7, 54,7, 45,5, 40,6, 40,4, 31,6, 31,0, 21,2;

[0363] LCMS [m/z (M+H) $^+$] 312 (MW calc = 311); R_t = 1,57

(b) 1-[4-(6-METÓXI-3-NITRO-PIRIDIN-2-ILSULFINIL)-PIPERIDIN-1-IL]-ETANONA

[0364] A uma solução de 1-[4-(6-metóxi-3-nitro-

piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-etanona (850 mg, 2,733 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado ácido m-cloroperbenzoico (564 mg, 3,279 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à mesma temperatura durante 3 horas. O progresso de reação foi monitorado por LCMS. A mistura de reação foi extinta com solução sulfito de sódio e bicarbonato de sódio (1:1) durante 20 minutos. A mistura de reação foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml) e camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (1 x 20 ml). A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 4% de metanol em diclorometano para fornecer o composto título (250 mg, 28%) como sólido amarelo.

[0365] RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,60-8,57 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 4,5-4,4 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 4H), 1,85-1,55 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 1H);

[0366] RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 167,9, 165,4, 159,8, 159,7, 137,8, 137,13, 137,09, 112,5, 57,47, 57,35, 55,22, 55,21, 45,0, 44,4, 40,2, 39,5, 27,9, 27,2, 22,4, 21,5, 21,12, 21,08;

[0367] MS [m/z (M+H) $^+$] 328 (MW calc = 327); R_t = 1,85;

[0368] pureza por HPLC a λ = 200 nm: 97,72%.

EXEMPLOS BIOLÓGICOSEXEMPLO BIOLÓGICO 1: INIBIÇÃO DE TRXR1 E GRRECOMBINANTES

[0369] Inibição de molécula pequena de tiorredoxina redutase recombinante 1 (TrxR1) e glutathiona redutase (GR) foi examinada em formato de placa de 96 cavidades. 30nM TrxR1 foi incubado na presença de 250 μ M de NADPH, 0,1 mg/ml de BSA e várias concentrações de composto (1% DMSO final) em Tris 50 mM (pH 7,5) e tampão EDTA 2 mM durante 15 minutos. Após o período de incubação, adicionou-se 2 mM de DTNB a cada cavidade e seguiu-se a alteração no OD a 412 nm. A atividade percentual foi determinada utilizando-se um veículo DMSO e nenhum controle TrxR1 (em branco). Incubou-se 2 nM de GR na presença de 250 μ M de NADPH, 0,1 mg/ml de BSA e várias concentrações de compostos (DMSO final 1%) em Tris 50 mM (pH 7,5) e tampão EDTA 2 mM durante 15 minutos. Após o período de incubação, adicionou-se 1 mM de GSSG a cada cavidade e seguiu-se a alteração no OD a 340 nm. A atividade percentual foi determinada utilizando-se veículos DMSO e nenhum controle GR (em branco).

[0370] Utilizando-se os ensaios descritos no Exemplo Biológico 1, foram obtidos os seguintes valores de IC₅₀. Os resultados obtidos são fornecidos na Tabela 1 abaixo.

Nº do Exemplo	Ensaio de TrxR	Ensaio de GR (μ M)
---------------	----------------	-------------------------

	IC50 (nM)	
1	93,0	> 100µM
2	391	> 100µM
3	39,06	> 100µM
4	1010	> 100µM
5	4330	> 100µM
6	4060	> 100µM

EXEMPLO BIOLÓGICO 2: ENSAIO DE VIABILIDADE DE CÉLULAS DE CÂNCER DE MAMA

[0371] As células MDA-MB-231 foram plaqueadas 2000 células/cavidade em placas ópticas pretas de 96 cavidades na presença de 10% de meio FBS contendo 25 nM de selenito. No dia seguinte, as células foram tratadas com várias concentrações de compostos (0,1% de DMSO final) e incubadas durante 72 horas. Após a incubação, o reagente Alamar Blue foi adicionado a cada cavidade e incubado por mais 3 horas. A fluorescência foi lida ex:530nm/em:590nm, e a percentagem de viabilidade foi determinada usando veículo DMSO e nenhum controle de células (em branco).

[0372] Utilizando-se os ensaios descritos no Exemplo Biológico 2, foram obtidos os seguintes valores de IC₅₀. Os resultados obtidos são fornecidos na Tabela 2 abaixo.

Nº do Exemplo	Viabilidade de célula
---------------	-----------------------

	MDA-MB-231 IC ₅₀ (μM)
1	4,53
2	12,29
3	5,08

EXEMPLO BIOLÓGICO 3: ENSAIO DE VIABILIDADE DE CÉLULAS
CANCERÍGENAS

[0373] O câncer de mama e as linhas de células de glioblastoma foram plaqueados a 4000 células/cavidade em placas de 96 cavidades na presença de 10% de meio FBS. No dia seguinte, as células foram tratadas com várias concentrações de compostos exemplificativos (0,1% de DMSO final) e incubadas durante 72 horas. Após a incubação, um ensaio MTT foi realizado para acessar a viabilidade de célula. A percentagem de viabilidade foi determinada utilizando-se veículo DMSO e nenhum controle de células (em branco).

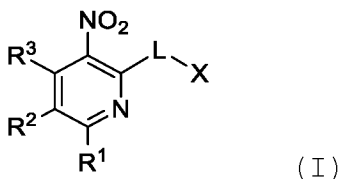
[0374] Utilizando-se os ensaios descritos no Exemplo Biológico 3, foram obtidos os seguintes valores de IC₅₀. Os resultados obtidos são fornecidos na Tabela 3 abaixo.

Nº do Exemplo	U-87 MG IC ₅₀ (μM)	MDA-MB-231 IC ₅₀ (μM)	MDA-MB-468 IC ₅₀ (μM)
1	8,89	8,94	4,14
2	10,59	9,97	4

3	6, 11	7, 53	4, 34
4	9, 27	3, 54	2, 10
5	-	3, 57	2, 40
6	-	11, 56	5, 58

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de um composto fórmula I



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo **caracterizado** pelo fato de que:

L representa $-S(O)_n-$;

n representa 2 ou 1;

X representa heterociclila, ligada a L através de um átomo de carbono, opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de Y;

R^1 , R^2 e R^3 representam, cada um, independentemente, H, halo, R^{a1} , $-CN$, $-A^{a1}-C(Q^{a1})R^{b1}$, $-A^{b1}-C(Q^{b1})N(R^{c1})R^{d1}$, $-A^{c1}-C(Q^{c1})OR^{e1}$, $-A^{d1}-S(O)_pR^{f1}$, $-A^{e1}-S(O)_pN(R^{g1})R^{h1}$, $-A^{f1}-S(O)_pOR^{i1}$, $-N_3$, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l1}$ ou $-SR^{m1}$;

cada A^{a1} a A^{f1} representa independentemente uma ligação simples, $-N(R^{p1})-$ ou $-O-$;

cada Q^{a1} a Q^{c1} representa independentemente $=O$, $=S$, $=NR^{n1}$ ou $=N(OR^{o1})$;

cada R^{a1} e R^{f1} representa, independentemente, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos

independentemente selecionados de G^{1b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1d} ;

cada R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} e R^{p1} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{1d} ; ou

qualquer um de R^{c1} e R^{d1} , R^{g1} e R^{h1} e/ou R^{j1} e R^{k1} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados dentre G^{1b} , C_{1-3} alquila, C_{2-3} alquenila ou C_{2-3} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais G^{1a} e $=O$;

cada G^{1a} e G^{1b} representa independentemente halo, $-CN$, $-N(R^{a2})R^{b2}$, $-OR^{c2}$, $-SR^{d2}$ ou $=O$;

cada R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} e R^{d2} representa independentemente H

ou C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; ou

R^{a2} e R^{b2} estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de flúor e C₁₋₃ alquila, C₂₋₃ alquenila ou C₂₋₃ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

cada Y representa independentemente halo, R^{a3}, -CN, -A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}, -A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}, -A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}, -A^{d2}-S(O)_qR^{f3}, -A^{e2}-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}, -A^{f2}-S(O)_qORⁱ³, -N₃, -N(R^{j3})R^{k3}, -N(H)CN, -NO₂, -ONO₂, -OR^{l3}, -SR^{m3} ou =O;

cada Q^{a2} a Q^{c2} representa independentemente =O, =S, =NRⁿ³ ou =N(OR^{o3});

cada A^{a2} a A^{f2} representa independentemente uma ligação simples, -N(R^{p3})- ou -O-;

cada R^{a3} e R^{f3} representa independentemente C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2a}, heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionado de G^{2b}, arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos

independentemente selecionados de G^{2d} ;

cada R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{g3} , R^{h3} , R^{i3} , R^{j3} , R^{k3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} e R^{p3} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2a} , heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c} ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d} ; ou

qualquer dois de R^{c3} e R^{d3} , R^{g3} e R^{h3} e/ou R^{j3} e R^{k3} e estão ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que opcionalmente é substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2b} , arila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2c} , ou heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{2d} e =O;

cada G^{2a} representa independentemente halo, -CN, - $N(R^{j4})R^{k4}$, - OR^{l4} , - SR^{m4} ou =O;

cada G^{2b} representa independentemente halo, R^{a4} , $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{R}^{k4}$, $-\text{OR}^{l4}$, $-\text{SR}^{m4}$ ou $=\text{O}$;

cada G^{2c} e G^{2d} representa independentemente halo, R^{a4} , $-\text{CN}$, $-\text{A}^{a3}-\text{C}(\text{Q}^{a4})\text{R}^{b4}$, $-\text{A}^{b3}-\text{C}(\text{Q}^{b3})\text{N}(\text{R}^{c4})\text{R}^{d4}$, $-\text{A}^{c3}-\text{C}(\text{Q}^{c3})\text{OR}^{e4}$, $-\text{A}^{d3}-\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{f4}$, $-\text{A}^{e3}-\text{S}(\text{O})_q\text{N}(\text{R}^{g4})\text{R}^{h4}$, $-\text{A}^{f3}-\text{S}(\text{O})_q\text{OR}^{i4}$, $-\text{N}_3$, $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{R}^{k4}$, $-\text{N}(\text{H})\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{ONO}_2$, $-\text{OR}^{l4}$ ou $-\text{SR}^{m4}$;

cada Q^{a3} a Q^{c3} representa independentemente $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^{n4}$ ou $=\text{N}(\text{OR}^{o4})$;

cada A^{a3} a A^{f3} representa independentemente uma ligação simples, $-\text{N}(\text{R}^{p4})-$ ou $-\text{O}-$;

cada R^{a4} e R^{f4} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3b} ;

cada R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} e R^{p4} representa independentemente H , C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3a} ou heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3b} ; ou

qualquer de R^{c4} e R^{d4} , R^{g4} e R^{h4} e/ou R^{j4} e R^{k4} são ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio

ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que opcionalmente contém um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^{3b} ;

cada G^{3a} e G^{3b} representa independentemente halo, R^{a5} , -CN, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ ou $=O$;

cada R^{a5} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ;

cada R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} e R^{e5} representa independentemente H, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ; ou

cada R^{b5} e R^{c5} estão ligados em conjunto para formar, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um anel de 3 a 6 membros, que contém opcionalmente um heteroátomo adicional e que é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de G^4 ;

cada G^4 representa independentemente halo, R^{a6} , -CN, $-N(R^{b6})R^{c6}$, $-OR^{d6}$ ou $=O$;

cada R^{a6} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor;

cada R^{b6} , R^{c6} e R^{d6} representa independentemente H ou C_{1-}

₆ alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor; e cada p e q representa independentemente 1 ou 2, mas com a condição de que o composto de fórmula I não representa:

(A)

3-nitro-2-(piperidin-4-ilsulfonil)piridina,
 terc-butil 3-((3-nitropiridin-2-il)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato,
 terc-butil (R)-3-((3-nitropiridin-2-il)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato,
 terc-butil (S)-3-((3-nitropiridin-2-il)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato,
 terc-butil 3-((3-nitropiridin-2-il)sulfonil)piperidina-1-carboxilato ou
 terc-butil 4-((3-nitropiridin-2-il)sulfonil)piperidina-1-carboxilato;

ou

(B)

3-nitro-2-(4-piperidinilsulfinil)-piridina,
 3-nitro-2-(3-pirrolidinilsulfinil)-piridina,
 3-nitro-2-(3-piperidinilsulfinil)-piridina,
 éster de ácido 4-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-1-piperidinacarboxílico 1,1-dimetiletela,
 éster de ácido 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-1-

pirrolidinacarboxílico 1,1-dimetiletila,

éster de ácido 3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-1-piperidinacarboxílico 1,1-dimetiletila ou

3-[(3-nitro-2-piridinil)sulfinil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxilic acid etil ester.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que X representa heterociclila de 3 a 7 membros.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que X representa heterociclila de 5 ou 6 membros.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que cada Y representa independentemente halo, R^{a3} , $-N(H)-C(O)R^{b3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(H)-S(O)_2R^{f3}$, $-S(O)_2R^{f3}$, $-N(H)-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$ ou $-OR^{l3}$.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que cada Y representa independentemente metila ou $-C(O)CH_3$.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que cada R^1 , R^2 e R^3 representa independentemente H, halo, R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que cada

R^{a1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} e R^{m1} representa independentemente C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{1-6} alquinila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que cada R^1 , R^2 e R^3 representa independentemente, H, halo, $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que cada R^{a1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} e R^{m1} representa independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de que R^1 , R^2 e R^3 representam, cada um, independentemente, H, halo, $-N(R^{j1})R^{k1}$ ou $-OR^{l1}$.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que:

cada R^1 , R^2 e R^3 representa independentemente H ou $-OR^{l1}$;
e/ou

cada R^{l1} representa independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que R^1 representa $-OCH_3$.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem as condições, **caracterizado** pelo fato de que é para uso como um produto farmacêutico.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem as condições, **caracterizado** pelo fato de que é para o uso no tratamento de câncer.

15. Uso de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem as condições, **caracterizado** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

16. Método de tratamento de câncer **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem as condições.

17. Composto para uso, uso ou método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em:

cânceres dos tecidos moles, tais como sarcoma, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma;

cânceres de pulmão, tais como carcinoma broncogênico, carcinoma bronquiolar ou alveolar, adenoma brônquico, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

cânceres gastrointestinais: tais como cânceres

esofágicos, cânceres de estômago, cânceres pancreáticos, cânceres de intestino delgado, cânceres de intestino grosso;

cânceres do trato geniturinário, tais como câncer de rim, bexiga e uretra, próstata, testículos;

cânceres de fígado, tais como hepatoma, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;

cânceres de osso, tais como sarcoma osteogênico, fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno, mieloma múltiplo, cordoma tumor maligno de células gigantes, osteocondroma, condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide e tumores de células gigantes;

cânceres de cabeça e/ou sistema nervoso, tais como câncer do crânio, meninges, cérebro, medula espinhal;

cânceres ginecológicos, tais como cânceres do útero, cérvix, ovários, cânceres da vulva, vagina, trompas de falópio;

cânceres hematológicos, tais como cânceres do sangue e da medula óssea, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin;

cânceres de pele, tais como melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásticos de moles, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides; neurofibromatose e glândulas suprarrenais; e

neuroblastomas.

18. Composto para uso, uso ou método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 17, **caracterizado** pelo fato de que o câncer é câncer de tumor sólido.

19. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem as condições, e, opcionalmente, um ou mais adjuvante farmacêuticamente aceitável, diluente e/ou carreador.

20. Produto combinado **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(A) um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, mas sem as condições; e

(B) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de câncer,

em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura, opcionalmente com um ou mais dentre um adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

21. Kit de partes **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) uma formulação farmacêutica conforme definida na reivindicação 19; e

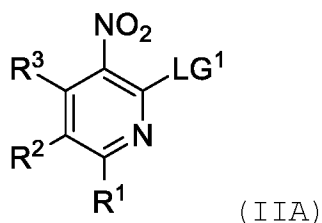
(b) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de câncer, opcionalmente em mistura com um ou mais dentre adjuvantes, diluentes ou carreadores

farmaceuticamente aceitáveis,

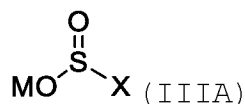
cujos componentes (a) e (b) são, cada um, fornecidos em uma forma que é adequada para administração em conjunção com a outra.

22. Processo para a preparação de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(i) onde n representa 2, a reação de um composto de fórmula IIA

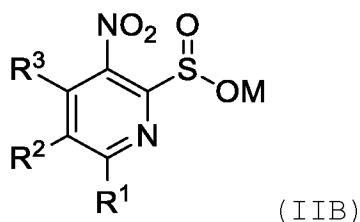


em que R¹, R² e R³ estão de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, e LG¹ representa um grupo de saída adequado, com um composto de fórmula IIIA

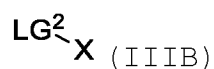


em que X está de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e M representa um íon de metal alcalino, na presença de um ácido adequado e na presença de um solvente adequado, e opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de fase adequado;

(ii) em que n representa 2, a reação de um composto de fórmula IIB



em que R^1 , R^2 e R^3 estão de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e M representa um íon de metal alcalino, com um composto de fórmula IIIB

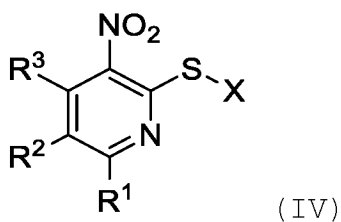


em que X está de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e LG^2 representa um grupo de saída adequado, na presença de um ácido adequado e na presença de um solvente adequado, e opcionalmente na presença de uma transferência de fase adequada catalisador;

(iii) reação de um composto de fórmula IIA com um composto de fórmula IIIA, na presença de um haleto de metal adequado e na presença de um solvente adequado;

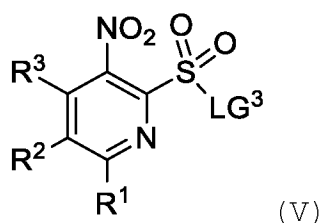
(iv) em que n representa 2, a reação de um composto de fórmula IIB com um composto da fórmula IIIB, na presença de um haleto de metal adequado e na presença de um solvente adequado;

(v) reação de um composto de fórmula IV

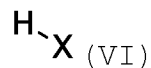


em que R^1 a R^3 e X estão de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, com um agente oxidante adequado na presença de um solvente adequado, e opcionalmente na presença de água;

(vi) em que n representa 2, reação de um composto de fórmula V



em que R^1 , R^2 e R^3 estão de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e LG^3 representa um grupo de saída adequado, com um composto de fórmula VI

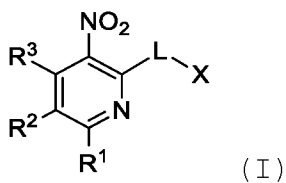


em que X está de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, na presença de um ácido de Lewis adequado e na presença de um solvente adequado.

23. Composto, composto para uso, uso, método, formulação, formulação para uso ou processo substancialmente tal como aqui descrito **caracterizado** pelo fato de que é com referência aos exemplos.

Resumo da Patente de Invenção para: "PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS
COM HETEROCICLILSULFONILA E USO DAS MESMAS NO TRATAMENTO DE
CÂNCER"

Trata-se de compostos de fórmula I



ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que
L, R¹, R², R³ e X têm significados fornecidos na descrição,
que os compostos são úteis no tratamento de cânceres.