

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2006.12.28	(73) Titular(es): PHARMACYCLICS, INC.
(30) Prioridade(s): 2006.09.22 US 826720 P 2006.10.06 US 828590 P	995 EAST ARQUES AVENUE SUNNYVALE, CA 94085 US
(43) Data de publicação do pedido: 2012.11.28	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2015.02.25 120/2015	LEE HONIGBERG US ERIK VERNER US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DA TIROSINA-QUINASE DE BRUTON**

(57) Resumo:

SÃO AQUI DESCRITOS COMPOSTOS QUE FORMAM LIGAÇÕES COVALENTES COM A TIROSINA-QUINASE DE BRUTON (BTK). SÃO TAMBÉM DESCRITOS INIBIDORES IRREVERSÍVEIS DA BTK. SÃO DIVULGADOS MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS. SÃO TAMBÉM DIVULGADAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE INCLUEM OS COMPOSTOS. SÃO DIVULGADOS MÉTODOS PARA USAR OS INIBIDORES DE BTK, SOZINHOS OU EM COMBINAÇÃO COM OUTROS AGENTES TERAPÊUTICOS, PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS OU CONDIÇÕES AUTOIMUNES, DOENÇAS OU CONDIÇÕES HETEROIMUNES, CANCRO, INCLUINDO LINFOMA, E DOENÇAS OU CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS.

RESUMO**"INIBIDORES DA TIROSINA-QUINASE DE BRUTON"**

São aqui descritos compostos que formam ligações covalentes com a tirosina-quinase de Bruton (Btk). São também descritos inibidores irreversíveis da Btk. São divulgados métodos para a preparação de compostos. São também divulgadas composições farmacêuticas que incluem os compostos. São divulgados métodos para usar os inibidores de Btk, sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos, para o tratamento de doenças ou condições autoimunes, doenças ou condições heteroimunes, cancro, incluindo linfoma, e doenças ou condições inflamatórias.

DESCRIÇÃO**"INIBIDORES DA TIROSINA-QUINASE DE BRUTON"****CAMPO DA INVENÇÃO**

São aqui descritos compostos, métodos para fazer tais compostos, composições farmacêuticas e medicamentos que contém tais compostos, e métodos de utilização dos mesmos compostos e composições destinadas a inibir a atividade de tirosina-quinases.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A tirosina-quinase de Bruton (Btk), um membro da família Tec de tirosina-quinases não recetoras, é uma enzima sinalizadora chave expressa em todos os tipos de células hematopoiéticas com exceção dos linfócitos T e células assassinas naturais. A Btk tem um papel essencial na via de sinalização de células B que liga a estimulação dos recetores da superfície celular de células B (BCR) a respostas intracelulares a jusante.

A Btk é um regulador chave do desenvolvimento, ativação, sinalização e sobrevivência de células B (Kurosaki, *Curr Op Imm*, 2000, 276-281; Schaeffer e Schwartzberg, *Curr Op Imm* 2000, 282-288). Ademais, a Btk tem um papel em várias outras vias de sinalização de células hematopoiéticas, por exemplo, na produção de TNF- α mediada por receto-

res de citocinas e recetores do tipo Toll (TLR) em macrófagos, na sinalização de recetores de IgE (FcepsílonRI) em mastócitos, na inibição da sinalização apoptótica Fas/APO-1 em células linfoides da linhagem B, e na agregação de plaquetas estimulada por colagénio. Ver, por exemplo, C.A. Jeffries e outros (2003), *Journal of Biological Chemistry* 278: 26258- 26264; N.J. Horwood, e outros, (2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197: 1603-1611; Iwali e outros (2005), *Journal of Biological Chemistry* 280(48): 40261-40270; Vassilev e outros (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3): 1646-1656; e Quek e outros (1998), *Current Biology* 8(20): 1137-1140. WO 2007/136790 diz respeito a vários compostos que inibem quinases intracelulares tais como ITK e BTK. US 2004/0006083 revela vários compostos de pirazolo-pirimidina que inibem tirosina-quinases.

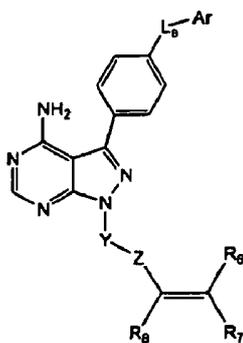
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

São aqui descritos inibidores da tirosina-quinase de Bruton (Btk). Também são aqui descritos inibidores irreversíveis da Btk. São adicionalmente descritos inibidores irreversíveis da Btk que formam uma ligação covalente com um resíduo de cisteína na Btk. São adicionalmente aqui descritos inibidores irreversíveis de outras tirosina-quinases, em que as outras tirosina-quinases partilham homologia com a Btk na medida em que possuem um resíduo de cisteína (incluindo um resíduo Cys 481) que pode formar uma ligação covalente com o inibidor irreversível (tais tirosina-quinases são aqui referidas

como "homólogos de cisteína da tirosina-quinase Btk"). Também são aqui descritos métodos para sintetizar estes inibidores irreversíveis, métodos para utilizar estes inibidores irreversíveis no tratamento de doenças (incluindo doenças em que a inibição irreversível da Btk proporciona benefícios terapêuticos a um paciente com a doença). São adicionalmente descritas formulações farmacêuticas que incluem um inibidor irreversível da Btk.

Os compostos aqui descritos incluem aqueles que têm uma estrutura de qualquer das Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), e seus sais, solvatos, ésteres, ácidos e pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis. Em certos casos, isômeros e formas quimicamente protegidas de compostos tendo uma estrutura representada por qualquer das Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), também são fornecidos.

A invenção proporciona um inibidor irreversível da Btk para utilização no tratamento de distúrbios proliferativos de células B, inibidor irreversível da Btk esse que possui a fórmula (D):



Fórmula (D)

em que:

L_a é CH_2 , O, NH ou S;

Ar é um arilo substituído ou não substituído, ou um heteroarilo substituído ou não substituído;

Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo;

Z é $C(=O)$, $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $C(=S)$, $S(=O)_x$, $OS(=O)_x$, $NHS(=O)_x$, em que x é 1 ou 2;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H, alquilo C_1-C_4 não substituído, alquilo C_1-C_4 substituído, heteroalquilo C_1-C_4 não substituído, heteroalquilo C_1-C_4 substituído, cicloalquilo C_3-C_6 não substituído, cicloalquilo C_3-C_6 substituído, heterocicloalquilo C_2-C_6 não substituído e heterocicloalquilo C_2-C_6 substituído; ou

R_7 e R_8 tomados em conjunto formam uma ligação;

R_6 é H, alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, heteroalquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, (alcoxi C_1-C_6)alquilo, (alquil C_1-C_8)aminoalquilo, cicloalquilo C_3-C_6 substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo C_2-C_8 substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, (alquil C_1-C_4)arilo, (alquil C_1-C_4)heteroarilo, (alquil C_1-C_4)cicloalquilo C_3-C_8 ou (alquil C_1-C_4)heterocicloalquilo C_2-C_8 ; e

ou seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Para qualquer uma e todas as formas de reali-

zação, os substituintes podem ser selecionados a partir de um subconjunto das alternativas listadas. Por exemplo, em algumas formas de realização, L_a é CH_2 , O ou NH. Noutras formas de realização, L_a é O ou NH. Ainda noutras formas de realização, L_a é O.

Em algumas formas de realização, Ar é um arilo substituído ou não substituído. Em ainda outras formas de realização, Ar é um arilo de 6 membros. Em algumas outras formas de realização, Ar é fenilo.

Em algumas formas de realização, x é 2. Em ainda outras formas de realização, Z é $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_x$, $\text{OS}(=\text{O})_x$ ou $\text{NHS}(=\text{O})_x$. Em algumas outras formas de realização, Z é $\text{C}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$ ou $\text{S}(=\text{O})_2$.

Em algumas formas de realização, R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ não substituído, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ substituído, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ não substituído e heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ substituído; ou R_7 e R_8 tomados em conjunto formam uma ligação. Em ainda outras formas de realização, cada um dos R_7 e R_8 é H; ou R_7 e R_8 tomados em conjunto formam uma ligação.

Em algumas formas de realização, R_6 é H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ substituído ou não substituído, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ substituído ou não substituído, (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$)aminoalquilo, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, (alquil

C₁-C₄)arilo, (alquil C₁-C₄)heteroarilo, (alquil C₁-C₄)cicloalquilo C₃-C₈ ou (alquil C₁-C₄)heterocicloalquilo C₂-C₈. Em algumas outras formas de realização, R₆ é H, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, heteroalquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, (alcoxi C₁-C₆)alquilo, alquil C₁-C₂-N-(alquilo C₁-C₃)₂, (alquil C₁-C₄)arilo, (alquil C₁-C₄)heteroarilo, (alquil C₁-C₄)cicloalquilo C₃-C₈ ou (alquil C₁-C₄)heterocicloalquilo C₂-C₈. Em ainda outras formas de realização, R₆ é H, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, (alquil C₁-C₄)fenilo ou (alquil C₁-C₄)heteroarilo de 5 ou 6 membros. Em ainda outras formas de realização, R₆ é H, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-(alquil C₁-C₆)amino, (alquil C₁-C₄)fenilo ou (alquil C₁-C₄)heteroarilo de 5 ou 6 membros. Em algumas formas de realização, R₆ é H, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, (alquil C₁-C₄)fenilo ou (alquil C₁-C₄)heteroarilo de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 átomos de N, ou (alquil C₁-C₄)heterocicloarilo de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 átomos de N.

Em algumas formas de realização, Y representa um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo. Noutras formas de realização, Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros, e heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros. Em ainda outras formas de

realização, Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 5 ou 6 membros, e heterocicloalquilo de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 átomos de N. Em algumas outras formas de realização, Y é um cicloalquilo de 5 ou 6 membros, ou um heterocicloalquilo de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 átomos de N. Em algumas formas de realização, Y é um anel cicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros; ou Y é um anel heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros.

Qualquer combinação dos grupos descritos acima para as várias variáveis está aqui contemplada. Entende-se que substituintes e padrões de substituição nos compostos aqui proporcionados podem ser selecionados por um perito na técnica para proporcionar compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser sintetizados por técnicas conhecidas na técnica, bem como aquelas aqui estabelecidas.

É aqui revelado um composto selecionado de entre: 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **4**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Composto **5**); 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)sulfoniletano (Composto **6**); 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **8**); 1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **9**); N-((1S,4S)-4-(4-amino-

no-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclo-hexil)acrilamida (Composto **10**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **11**); 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **12**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **13**); 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **14**); e (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Composto **15**).

São também descritas e proporcionadas composições farmacêuticas que incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um de qualquer dos compostos aqui referidos, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou solvato farmacêuticamente aceitável. Em certos casos, as composições aqui proporcionadas incluem adicionalmente um diluente, excipiente e/ou aglutinante farmacêuticamente aceitáveis.

São proporcionadas composições farmacêuticas formuladas para administração por uma via apropriada e meios contendo concentrações eficazes de um ou mais compostos aqui proporcionados que entregam quantidades eficazes para o tratamento, prevenção, ou melhoria de um ou mais sintomas de doenças, distúrbios ou condições que são modulados, ou por outra forma afetados, pela atividade de tirosina-quina-

se, ou em que está implicada a atividade de tirosina-quinase. As quantidades e concentrações eficazes são eficazes para melhorar qualquer dos sintomas de qualquer das doenças, distúrbios ou condições aqui divulgados.

Em certos casos, é aqui proporcionada uma composição farmacêutica que contém: i) um transportador, diluente e/ou excipiente fisiologicamente aceitáveis; e ii) um ou mais compostos aqui proporcionados.

São aqui revelados métodos para o tratamento de um paciente mediante a administração de um composto aqui proporcionado. É aqui revelado um método para inibir a atividade de tirosina-quinase(s), tal como a Btk, ou para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição, que beneficiem da inibição de tirosina-quinase(s), tal como a Btk, num paciente, o que inclui a administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um de qualquer dos compostos aqui referidos, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis.

É aqui revelada a utilização de um composto aqui revelado para a inibição da atividade da tirosina-quinase de Bruton (Btk) ou para o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição que vá beneficiar com a inibição da atividade de tirosina-quinase de Bruton (Btk).

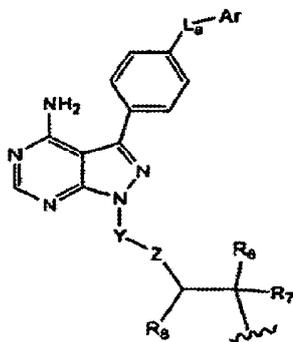
Em alguns casos, os compostos aqui proporcionados são administrados a um ser humano.

Em alguns casos, os compostos aqui proporcionados são administrados oralmente.

Noutros casos, os compostos aqui proporcionados são utilizados na formulação de um medicamento para a inibição da atividade de tirosina-quinase. Em alguns outros casos, os compostos aqui proporcionados são usados para a formulação de um medicamento para a inibição da atividade da tirosina-quinase de Bruton (Btk).

São revelados artigos industriais incluindo material de embalagem, um composto ou composição ou seu derivado farmacologicamente aceitável aqui revelados, que é eficaz para a inibição da atividade de tirosina-quinase(s), tal como a Btk, no interior do material de embalagem, e um rótulo que indica que o composto ou composição, ou seu sal farmacologicamente aceitável, metabolito farmacologicamente aceitável, pró-fármaco farmacologicamente aceitável, ou solvato farmacologicamente aceitável, é utilizado para inibir a atividade de tirosina-quinase(s), tal como a Btk.

São aqui reveladas tirosina-quinases inibidas compreendendo uma tirosina-quinase de Bruton, um homólogo da tirosina-quinase de Bruton ou um seu homólogo de cisteína da tirosina-quinase Btk, covalentemente ligados a um inibidor com a estrutura:



, em que  indica o ponto de união entre o inibidor e a tirosina-quinase. Numa outra forma de realização, o inibidor está covalentemente ligado a um resíduo de cisteína na tirosina-quinase.

É aqui revelado um método para inibir a tirosina-quinase de Bruton num indivíduo que disso necessita, mediante a administração ao mesmo indivíduo de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C), ou Fórmula (D). Em alguns casos, o indivíduo necessitado pode sofrer de uma doença autoimune, por exemplo, doença inflamatória intestinal, artrite, lúpus, artrite reumatoide, artrite psoriática, osteoartrite, doença de Still, artrite juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroidite de Hashimoto, tiroidite de Ord, doença de Graves, síndrome de Sjögren, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite disseminada aguda, doença de Addison, síndrome de opsoclonia-mioclona, espondilite anquilosante, síndrome do anticorpo antifosfolípidos, anemia aplástica, hepatite autoimune, doença celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neurite ótica, esclerodermia, cirrose biliar primária, síndrome de Reiter, arterite de Takayasu,

arterite temporal, anemia hemolítica autoimune do tipo quente, granulomatose de Wegener, psoríase, alopecia universal, doença de Behçet, fadiga crónica, disautonomia, endometriose, cistite intersticial, neuromiotonia, esclerodermia ou vulvodínia.

Noutros casos, o indivíduo necessitado sofre de uma condição ou doença heteroimune, por exemplo, doença do enxerto contra hospedeiro, transplante, transfusão, anafilaxia, alergia, hipersensibilidade do tipo I, conjuntivite alérgica, rinite alérgica ou dermatite atópica.

Em certos casos, o indivíduo necessitado está a sofrer de uma doença inflamatória, por exemplo, asma, apendicite, blefarite, bronquiolite, bronquite, bursite, cervicite, colangite, colecistite, colite, conjuntivite, cistite, dacrioadenite, dermatite, dermatomiosite, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilitite, epididimite, fasciite, fibrosite, gastrite, gastroenterite, hepatite, hidrosadenite supurativa, laringite, mastite, meningite, mielite, miocardite, miosite, nefrite, ovarite, orquite, osteíte, otite, pancreatite, parotite, pericardite, peritonite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, pneumonia, proctite, prostatite, pielonefrite, rinite, salpingite, sinusite, estomatite, sinovite, tendinite, tonsilite, uveíte, vaginite, vasculite ou vulvite.

Em casos adicionais, o indivíduo necessitado sofre de um cancro. Numa forma de realização, o cancro é um

distúrbio proliferativo de células B, por exemplo, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico da zona marginal, mieloma múltiplo, plasmocitoma, linfoma de células B da zona marginal extranodal, linfoma de células B da zona marginal nodal, linfoma de células do manto, linfoma mediastinal (tímico) de grandes células B, linfoma intravascular de grandes células B, linfoma de efusão primário, leucemia/linfoma de Burkitt ou granulomatose linfomatoide. Em algumas formas de realização, quando o indivíduo sofre de um cancro, um agente anticancro é administrado ao indivíduo em adição a um dos acima mencionados compostos. Num caso, o agente anticancro é um inibidor da sinalização de proteína-quinase ativada por mitogénios, por exemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY43-9006, vortmanina ou LY294002.

Noutros casos, o indivíduo necessitado está a sofrer de um distúrbio tromboembólico, por exemplo, enfarte do miocárdio, angina de peito, reoclusão após angioplastia, restenose após angioplastia, reoclusão após bypass aortocoronário, restenose após bypass aortocoronário, apoplexia, isquemia transitória, um distúrbio oclusivo de artérias periféricas, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda.

É aqui revelado um método para tratar uma doença autoimune mediante a administração a um indivíduo que disso

necessita, de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). Numa forma de realização, a doença autoimune é artrite. Noutros casos, a doença autoimune é lúpus. Nalguns casos, a doença autoimune é a doença inflamatória intestinal (incluindo a doença de Crohn e a colite ulcerosa), artrite reumatoide, artrite psoriática, osteoartrite, doença de Still, artrite juvenil, lúpus, diabetes, miastenia grave, tiroidite de Hashimoto, tiroidite de Ord, doença de Graves, síndrome de Sjögren, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite disseminada aguda, doença de Addison, síndrome de opsoclonia-mioclonia, espondilite anquilosante, síndrome do anticorpo antifosfolípidos, anemia aplástica, hepatite autoimune, doença celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neurite ótica, esclerodermia, cirrose biliar primária, síndrome de Reiter, arterite de Takayasu, arterite temporal, anemia hemolítica autoimune do tipo quente, granulomatose de Wegener, psoríase, alopecia universal, doença de Behçet, fadiga crónica, disautonomia, endometriose, cistite intersticial, neuromiotonia, esclerodermia ou vulvodínia.

É aqui descrito um método para tratar uma condição ou doença heteroimune mediante a administração a um indivíduo que disso necessita, de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de qualquer uma de entre as Fórmu-

la (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). Em alguns casos, a condição ou doença heteroimune é a doença do enxerto contra hospedeiro, transplante, transfusão, anafilaxia, alergia, hipersensibilidade do tipo I, conjuntivite alérgica, rinite alérgica ou dermatite atópica.

Num caso adicional, é aqui proporcionado um método para tratar uma doença inflamatória mediante a administração a um indivíduo que disso necessita, de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). Em alguns casos, a doença inflamatória é asma, doença inflamatória intestinal (incluindo a doença de Crohn e a colite ulcerosa), apendicite, blefarite, bronquiolite, bronquite, bursite, cervicite, colangite, colecistite, colite, conjuntivite, cistite, dacrioadenite, dermatite, dermatomiosite, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fasciite, fibrosite, gastrite, gastroenterite, hepatite, hidrosadenite supurativa, laringite, mastite, meningite, mielite, miocardite, miosite, nefrite, ovarite, orquite, osteíte, otite, pancreatite, parotite, pericardite, peritonite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, pneumonia, proctite, prostatite, pielonefrite, rinite, salpingite, sinusite, estomatite, sinovite, tendinite, tonsilite, uveíte, vaginite, vasculite ou vulvite.

Num ainda outro caso, é aqui proporcionado um método para tratamento de um cancro mediante a administração

a um indivíduo que disso necessita, de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). Num caso, o cancro é um distúrbio proliferativo de células B, por exemplo, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico da zona marginal, mieloma múltiplo, plasmocitoma, linfoma de células B da zona marginal extranodal, linfoma de células B da zona marginal nodal, linfoma de células do manto, linfoma mediastinal (tímico) de grandes células B, linfoma intravascular de grandes células B, linfoma de efusão primário, leucemia/linfoma de Burkitt ou granulomatose linfomatoide. Em alguns casos em que o indivíduo sofre de um cancro, é administrado ao indivíduo um agente anticancro em adição a um dos acima mencionados compostos. Num caso, o agente anticancro é um inibidor da sinalização de proteína-quinases ativada por mitogénios, por exemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, vortmanina ou LY294002.

É aqui descrito um método para tratamento de um distúrbio tromboembólico mediante a administração a um indivíduo que disso necessita, de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). Nalguns

casos, o distúrbio tromboembólico é enfarte do miocárdio, angina de peito, reoclusão após angioplastia, restenose após angioplastia, reoclusão após bypass aortocoronário, restenose após bypass aortocoronário, apoplexia, isquemia transitória, um distúrbio oclusivo de artérias periféricas, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda.

É aqui descrito um método para tratamento de uma doença autoimune mediante a administração a um indivíduo que disso necessita, de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que forma uma ligação covalente com a tirosina-quinase de Bruton. Num caso, o composto forma uma ligação covalente com a forma ativada da tirosina-quinase de Bruton. Alternativamente, o composto inibe irreversivelmente a tirosina-quinase de Bruton à qual está ligado covalentemente. Alternativamente, o composto forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína na tirosina-quinase de Bruton.

É aqui descrito um método para tratar uma doença ou condição heteroimune mediante a administração a um indivíduo que disso necessita de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que forma uma ligação covalente com a tirosina-quinase de Bruton. Num caso, o composto forma uma ligação covalente com a forma ativada da tirosina-quinase de Bruton. Alternativamente, o composto inibe irreversivelmente a tirosina-quinase de Bruton à qual está ligado covalentemente. Alternativamente, o composto forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína na tirosina-quinase de Bruton.

É aqui descrito um método para o tratamento de uma doença inflamatória mediante a administração a um indivíduo que disso necessita, de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que forma uma ligação covalente com a tirosina-quinase de Bruton. Num caso, o composto forma uma ligação covalente com a forma ativada da tirosina-quinase de Bruton. Em casos adicionais ou alternativos, o composto inibe irreversivelmente a tirosina-quinase de Bruton à qual está ligado covalentemente. Num caso adicional ou alternativo, o composto forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína na tirosina-quinase de Bruton. É aqui descrito um método para o tratamento de um cancro mediante a administração a um indivíduo que necessita dele de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que forma uma ligação covalente com a tirosina-quinase de Bruton. Num caso, o composto forma uma ligação covalente com a forma ativada da tirosina-quinase de Bruton. Em casos adicionais ou alternativos, o composto inibe irreversivelmente a tirosina-quinase de Bruton à qual está ligado covalentemente. Num caso adicional ou alternativo, o composto forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína na tirosina-quinase de Bruton. É aqui descrito um método para o tratamento de um distúrbio tromboembólico mediante a administração a um indivíduo que disso necessita, de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que forma uma ligação covalente com a tirosina-quinase de Bruton. Num caso, o composto forma uma ligação covalente com a forma

ativada da tirosina-quinase de Bruton. Em casos adicionais ou alternativos, o composto inibe irreversivelmente a tirosina-quinase de Bruton à qual está ligado covalentemente. Num caso adicional ou alternativo, o composto forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína na tirosina-quinase de Bruton.

São aqui descritos métodos para a modulação, incluindo a inibição irreversível, da atividade da Btk ou de outras tirosina-quinases, em que as outras tirosina-quinases partilham homologia com a Btk na medida em que possuem um resíduo de cisteína (incluindo um resíduo Cys 481) que pode formar uma ligação covalente com pelo menos um inibidor irreversível aqui descrito, num mamífero, compreendendo a administração ao mamífero, pelo menos uma vez, de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). Num outro caso, são descritos métodos para a modulação, incluindo a inibição de forma irreversível, da atividade da Btk num mamífero, compreendendo a administração ao mamífero, pelo menos uma vez, de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). Num outro caso, são descritos métodos para tratar doenças ou condições dependentes de Btk ou mediadas por Btk, compreendendo a administração ao mamífero, pelo menos uma vez, de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D).

Num outro caso, são descritos métodos para o tratamento de inflamação compreendendo a administração ao mamífero, pelo menos uma vez, de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto com a estrutura das Fórmula (A), (B), (C) ou (D).

Num caso adicional, são descritos métodos para o tratamento do cancro compreendendo a administração ao mamífero, pelo menos uma vez, de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de Fórmula (A), (B), (C) ou (D). O tipo de cancro pode incluir, mas sem constituir limitação, cancro pancreático ou outros tumores sólidos ou hematológicos.

Num outro caso, são descritos métodos para o tratamento de doenças respiratórias compreendendo a administração ao mamífero, pelo menos uma vez, de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de Fórmula (A), (B), (C) ou (D). Num caso adicional deste aspeto, a doença respiratória é asma. Num caso adicional, a doença respiratória inclui, mas sem constituir limitação, síndrome da angústia respiratória do adulto e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alergénios, asma sensível a aspirina, asma induzida por exercício físico, hiperventilação isocápnica, asma com início na infância, asma com início na idade adulta, variante tussígena da asma, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma sazonal.

Num outro caso, são descritos métodos para a prevenção de artrite reumatoide e osteoartrite compreendendo a administração ao mamífero, pelo menos uma vez, de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de Fórmula (A), (B), (C) ou (D).

Num outro caso, são descritos métodos para o tratamento de respostas inflamatórias da pele compreendendo a administração ao mamífero, pelo menos uma vez, de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto com a estrutura de Fórmula (A), (B), (C) ou (D). Tais respostas inflamatórias da pele incluem, a título de exemplo, dermatite, dermatite de contacto, eczema, urticária, rosácea e cicatrização. Num outro aspeto, são descritos métodos para a redução de lesões psoriáticas na pele, articulações ou outros tecidos ou órgãos, compreendendo a administração ao mamífero de uma quantidade eficaz de um primeiro composto com a estrutura de Fórmula (A), (B), (C) ou (D).

Num outro caso, é descrita a utilização de um composto de Fórmula (A), (B), (C) ou (D) no fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição inflamatória num animal em que a atividade da Btk ou de outras tirosina-quinases, em que as outras tirosina-quinases partilham homologia com a Btk na medida em que possuem um resíduo de cisteína (incluindo um resíduo Cys 481) que pode formar uma ligação covalente com pelo menos um inibidor irreversível aqui descrito, contribui para a patologia

e/ou para os sintomas da doença ou condição. Num caso, a proteína tirosina-quinase é Btk. Num outro caso, a doença ou condição inflamatória são doenças respiratórias, cardiovasculares ou proliferativas.

Em qualquer dos casos acima mencionados, a administração é entérica, parentérica ou ambas, e em que (a) a quantidade eficaz do composto é sistemicamente administrada ao mamífero; (b) a quantidade eficaz do composto é oralmente administrada ao mamífero; (c) a quantidade eficaz do composto é administrada ao mamífero por via intravenosa; (d) a quantidade eficaz do composto é administrada por inalação; (e) a quantidade eficaz do composto é administrada por administração nasal; ou (f) a quantidade eficaz do composto é administrada por injeção no mamífero; (g) a quantidade eficaz do composto é administrada topicamente (dérmica) ao mamífero; (h) a quantidade eficaz do composto é administrada por administração oftálmica; ou (i) a quantidade eficaz do composto é administrada ao mamífero por via retal.

Qualquer um dos casos acima mencionados pode compreender administrações isoladas da quantidade eficaz do composto, incluindo formas de realização adicionais nas quais (i) o composto é administrado uma vez; (ii) o composto é administrado ao mamífero por múltiplas vezes ao longo de um dia; (iii) continuamente; ou (iv) continuamente.

Qualquer um dos casos acima mencionados pode compreender administrações múltiplas da quantidade eficaz do

composto, incluindo formas de realização adicionais nas quais (i) o composto é administrado numa única dose; (ii) o tempo entre as múltiplas administrações é de 6 em 6 horas; (iii) o composto é administrado ao mamífero de 8 em 8 horas. Em formas de realização adicionais ou alternativas, o método compreende uma pausa da medicação do fármaco em que a administração do composto é temporariamente suspensa ou a dose do composto a administrar é temporariamente reduzida; no final da pausa da medicação, a dosagem do composto é retomada. A extensão da pausa da medicação pode variar de 2 dias até 1 ano.

Qualquer um dos casos acima mencionados envolvendo o tratamento de desordens proliferativas, incluindo o cancro, pode compreender a administração de pelo menos um agente adicional selecionado a partir do grupo constituído por alemtuzumab, trióxido de arsénio, asparaginase (pegui-lada ou não), bevacizumav, cetuximab, compostos à base de platina tais como cisplatina, cladribina, daunorrubicina/-doxorrubicina/idarrubicina, irinotecano, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, PaclitaxelTM, taxol, temozolomida, tioguanina, ou classes de fármacos incluindo hormonas (um antiestrogénio, um antiandrogénio ou análogos da hormona libertadora de gonadotropina, interferões tal como o interferão alfa, mostardas de azoto tais como bus-sulfano ou melfalano ou mecloretamina, retinoides tais como tretinoína, inibidores da topoisomerase tais como irinotecano ou topotecano, inibidores de tirosina-quinase tais como gefinitinib ou imatinib, ou agentes para tratar sinais

ou sintomas induzidos por esta terapia incluindo alopurinol, filgastrim, granisetrona/ondasetrona/palonossetrom, dronabinol.

Qualquer um dos casos acima mencionados envolvendo a prevenção ou tratamento de doenças ou condições dependentes de Btk ou mediadas por tirosina-quinase pode compreender a identificação de pacientes por rastreio quanto a um haplótipo de genes de tirosina-quinase. Em casos adicionais ou alternativos o haplótipo de genes de tirosina-quinase é um gene da via da tirosina-quinase, enquanto ainda em formas de realização adicionais ou alternativas, o haplótipo de genes de tirosina-quinase é um haplótipo de Btk.

Num caso adicional ou alternativo, os compostos de fórmula (A), (B), (C) ou (D) são inibidores irreversíveis da tirosina-quinase de Bruton (Btk), sendo tais inibidores irreversíveis seletivos para Btk. Em ainda casos adicionais ou alternativos, esses inibidores têm uma CI_{50} inferior a 10 μM em ensaio de enzima. Num caso, um inibidor irreversível de Btk tem uma CI_{50} inferior a 1 μM , e num outro caso, inferior a 0,25 μM .

Num caso adicional ou alternativo, os compostos de fórmula (A), (B), (C) ou (D) são inibidores irreversíveis seletivos para a Btk sobre Itk. Num caso adicional ou alternativo, os compostos de fórmula (A), (B), (C) ou (D) são inibidores irreversíveis seletivos para a Btk sobre Lck. Numa forma de realização adicional ou alternativa, os

compostos de fórmula (A), (B), (C) ou (D) são inibidores irreversíveis seletivos para a Btk sobre ABL. Numa forma de realização adicional ou alternativa, os compostos de fórmula (A), (B), (C) ou (D) são inibidores irreversíveis seletivos para a Btk sobre CMET. Num caso adicional ou alternativo, os compostos de fórmula (A), (B), (C) ou (D) são inibidores irreversíveis seletivos para a Btk sobre EGFR. Num caso adicional ou alternativo, os compostos de fórmula (A), (B), (C) ou (D) são inibidores irreversíveis seletivos para a Btk sobre Lyn.

Em casos adicionais ou alternativos, os inibidores irreversíveis de Btk são também inibidores de EGFR. As matérias sujeitas que não estão abrangidas pelo âmbito e alcance da reivindicação 1 não fazem parte da presente invenção.

DETERMINADA TERMINOLOGIA

A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que é comumente entendido por um perito na técnica a que pertence a matéria reivindicada. No caso de haver uma pluralidade de definições para a terminologia aqui utilizada, as da presente secção prevalecem. Onde for feita referência a um URL ou a qualquer outro identificador ou endereço, deve ser entendido que tais identificadores podem mudar e a informação particular na internet pode ir e vir, mas informação equivalente pode ser encontrada

mediante pesquisa na internet. A sua referência evidencia a disponibilidade e a difusão pública daquela informação.

Deverá entender-se que a descrição genérica acima e a descrição detalhada seguinte são meramente exemplificativas e explicativas e não são restritivas de qualquer matéria reivindicada. Neste pedido, a utilização do singular inclui o plural exceto se expressamente referido o contrário. Deve notar-se que, como utilizado na descrição e nas reivindicações anexas, as formas do singular de "um", "uma" e "o" ou "a" incluem as correspondentes do plural exceto se o contexto claramente determinar o contrário. Neste pedido, o uso de "ou" significa "e/ou" exceto se referido o contrário. Acresce ainda que o uso do termo "incluindo", assim como de outras formas, tais como "incluir", "inclui" e "incluído", não é limitativo.

Os títulos das secções aqui utilizados destinam-se apenas a fins organizacionais e não devem ser interpretados como limitantes da matéria descrita. Todos os documentos, ou partes de documentos, citados no pedido, incluindo, mas sem constituir limitação, patentes, pedidos de patentes, artigos, livros, manuais e tratados, são por este meio expressamente incorporados por referência na sua totalidade para qualquer finalidade.

A definição de termos químicos padrão pode ser encontrada em obras de referência, incluindo Carey e Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY*, 4^a Ed., Vols. A

(2000) e B (2001), Plenum Press, Nova Iorque. Salvo indicação em contrário, são empregues métodos convencionais de espectroscopia de massa, NMR, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante e farmacologia, que fazem parte do estado da técnica. A menos que sejam fornecidas definições específicas, a nomenclatura empregue em conexão com, e os procedimentos e técnicas laboratoriais de, química analítica, química orgânica sintética e química médica e farmacêutica, aqui descritas, é a conhecida do estado da técnica. Podem ser utilizadas técnicas padrão para sínteses químicas, análises químicas, preparações farmacêuticas, formulação e entrega, e tratamento de pacientes. Podem ser utilizadas técnicas padrão para ADN recombinante, síntese de oligonucleótidos, e cultura e transformação de tecidos (por exemplo, eletroporação, lipofecção). Podem ser executadas reações e técnicas de purificação, por exemplo, utilizando *kits* de especificações do fabricante ou como comumente feito no estado da técnica ou como aqui descrito. As mencionadas técnicas e procedimentos podem ser em geral executados mediante métodos convencionais bem conhecidos do estado da técnica e como descrito em várias referências genéricas e mais específicas que são citadas e discutidas ao longo da presente descrição.

Um grupo "alquilo" refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático. A porção alquilo pode ser um grupo "alquilo saturado", o que significa que não contém qualquer porção alceno ou alcino. A porção alquilo pode também ser uma porção "alquilo insaturado", o que significa que contém

pelo menos uma porção alceno ou alcino. Uma porção "alceno" refere-se a um grupo que tem pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono, e uma porção "alcino" refere-se a um grupo que tem pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. A porção alquilo, quer saturada ou insaturada, pode ser ramificada, de cadeia linear ou cíclica. Dependendo da estrutura, um grupo alquilo pode ser um monorradical ou um dirradical (por exemplo, um grupo alquileno. O grupo alquilo pode também ser um "alquilo inferior" com 1 a 6 átomos de carbono.

Como aqui utilizado, C_1-C_x inclui C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x .

A porção "alquilo" pode ter 1 a 10 átomos de carbono (sempre que aqui aparecer, uma gama numérica, tal como "1 a 10", refere-se a cada número inteiro na gama dada; por exemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que o grupo alquilo pode ter 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., até, e incluindo, 10 átomos de carbono, apesar da presente definição também contemplar a ocorrência do termo "alquilo" sem que seja designada qualquer gama numérica). O grupo alquilo dos compostos aqui descritos pode ser designado por "alquilo C_1-C_4 " ou por designações semelhantes. Apenas a título de exemplo, "alquilo C_1-C_4 " indica que há de um a quatro átomos de carbono na cadeia alquilo, isto é, a cadeia alquilo é selecionada de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo e *t*-butilo. Assim, o alquilo C_1-C_4 inclui

o alquilo C₁-C₂ e o alquilo C₁-C₃. Os grupos alquilo podem estar substituídos ou não substituídos. Os grupos alquilo típicos incluem, mas não estão de forma alguma limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciário, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, e afins.

Como aqui utilizada, a expressão "alquilo não cíclico" refere-se a um alquilo que não é cíclico (isto é, uma cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos um átomo de carbono). Os alquilos não cíclicos podem ser completamente saturados ou podem conter alcenos e/ou alcinos não cíclicos. Os alquilos não cíclicos podem opcionalmente estar substituídos.

O termo "alcenilo" refere-se a um tipo de grupo alquilo no qual os primeiros dois átomos do grupo alquilo formam uma ligação dupla que não faz parte de um grupo aromático. Isto é, um grupo alcenilo começa com os átomos -C(R)=C(R)-R, em que R se refere às porções restantes do grupo alcenilo, as quais podem ser iguais ou diferentes. A porção alcenilo pode ser ramificada, de cadeia linear ou cíclica (caso em que, seria também conhecido como grupo "cicloalcenilo"). Dependendo da estrutura, um grupo alcenilo pode ser um monorradicar ou um dirradicar (isto é, um grupo alcenileno). Os grupos alcenilo podem estar opcionalmente substituídos. Exemplos não limitativos de um grupo alcenilo incluem -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃,

$-C(CH_3)=CHCH_3$. Os grupos alcenileno incluem, mas sem constituir limitação, $-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CHCH_2CH_2-$ e $-C(CH_3)=CHCH_2-$. Os grupos alcenilo podem ter 2 a 10 átomos de carbono. O grupo alcenilo pode também ser um "alcenilo inferior" com 2 a 6 átomos de carbono.

O termo "alcinilo" refere-se a um tipo de grupo alquilo no qual os dois primeiros átomos do grupo alquilo formam uma ligação tripla. Isto é, um grupo alcinilo inicia-se com os átomos $-C\equiv C-R$, em que R se refere às porções restantes do grupo alcinilo, as quais podem ser iguais ou diferentes. A porção "R" da porção alcinilo pode ser ramificada, de cadeia linear ou cíclica. Dependendo da estrutura, um grupo alcinilo pode ser um monorradical ou um dirradical (isto é, um grupo alcinileno). Os grupos alcinilo podem opcionalmente estar substituídos. Exemplos não limitativos de um grupo alcinilo incluem, mas sem constituir limitação, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-C\equiv C-$ e $-C\equiv CCH_2$. Os grupos alcinilo podem ter 2 a 10 átomos de carbono. O grupo alcinilo pode também ser um "alcinilo inferior" com 2 a 6 átomos de carbono.

Um grupo "alcoxi" refere-se a um grupo $(alquil)O-$, onde o alquilo é como aqui definido.

"Hidroxiálquilo" refere-se a um radical alquilo, como aqui definido, substituído com pelo menos um grupo hidroxil. Exemplos não limitativos de hidroxiálquilo incluem, mas sem constituir limitação, hidroximetil, 2-hidroxietil-

lo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-di-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-di-hidroxibutilo, 3,4-di-hidroxibutilo e 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

"Alcoxialquilo" refere-se a um radical alquilo, tal como aqui definido, substituído com um grupo alcoxi, tal como aqui definido.

Um grupo "alceniloxi" refere-se a um grupo (alcenil)O-, em que alcenilo é como aqui definido.

O termo "alquilamina" refere-se ao grupo $-N(\text{alquil})_x\text{H}_y$, em que x e y são selecionados de entre $x=1$, $y=1$ e $x=2$, $y=0$. Quando $x=2$, os grupos alquilo, em conjunto com o átomo N ao qual estão ligados, podem opcionalmente formar um sistema anelar cíclico.

"Alquilaminoalquilo" refere-se a um radical alquilo, tal como aqui definido, substituído com uma alquilamina, tal como aqui definida.

Uma "amida" é uma porção química com a Fórmula $-C(O)NHR$ ou $-NHC(O)R$, em que R é selecionado de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (ligado através de um carbono do anel) e heteroalíclico (ligado através de um carbono do anel). Uma porção amida pode formar uma ligação entre um aminoácido ou uma molécula peptídica e um com-

posto aqui descrito, desse modo formando um pro-fármaco. Qualquer cadeia lateral carboxilo ou amina nos compostos aqui descritos pode ser amidificada. Os procedimentos e os grupos específicos para formar estas amidas são conhecidos dos peritos na técnica e podem facilmente ser encontrados em fontes de referência tal como Green e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, 1999.

O termo "éster" refere-se a uma porção química com a Fórmula -COOR, em que R é selecionado de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (ligado através de um carbono do anel) e heteroalíclico (ligado através de um carbono do anel). Qualquer cadeia lateral carboxilo ou hidroxil nos compostos aqui descritos pode ser esterificada. Os procedimentos e grupos específicos para fazer tais ésteres são conhecidos dos peritos na técnica e podem facilmente ser encontrados em fontes de referência tal como Green e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, 1999.

Tal como aqui utilizado, o termo "anel" refere-se a qualquer estrutura fechada de forma covalente. Os anéis incluem, por exemplo, carbociclos (por exemplo, arilos e cicloalquilos), heterociclos (por exemplo, heteroarilos e heterociclos não aromáticos), aromáticos (por exemplo, arilos e heteroarilos), não aromáticos (por exemplo, cicloalquilos e heterociclos não aromáticos). Os anéis podem opcionalmente estar substituídos. Os anéis podem ser monocíclicos ou policíclicos.

Tal como aqui utilizado, a expressão "sistema anelar" ou "sistema de anel" refere-se a um ou mais do que um anel.

As expressões "anel de membros" ou "anel membrado" podem contemplar qualquer estrutura cíclica. Os termos "de membros" ou "membrado" destinam-se a traduzir o número de átomos do esqueleto que constituem o anel. Assim, por exemplo, ciclo-hexilo, piridina, pirano e tiopirano são anéis de 6 membros, e ciclopentilo, pirrole, furano e tiofeno são anéis de 5 membros.

O termo "fundido" refere-se a estruturas nas quais dois ou mais anéis partilham uma ou mais ligações.

Os termos "carbocíclico" ou "carbociclo" referem-se a um anel em que cada um dos átomos que formam o anel é um átomo de carbono. O carbociclo inclui arilo e cicloalquilo. A expressão distingue assim carbociclo de heterociclo ("heterocíclico") em que o esqueleto do anel contém pelo menos um átomo que é diferente de carbono (isto é, um heteroátomo). O heterociclo inclui heteroarilo e heterocicloalquilo. Os carbociclos e os heterociclos podem opcionalmente estar substituídos.

O termo "aromático" refere-se a um anel planar possuindo um sistema de elétrons π deslocalizado contendo $4n+2$ elétrons π , em que n é um número inteiro. Os anéis

aromáticos podem ser formados a partir de cinco, seis, sete, oito, nove ou mais do que nove átomos. Os aromáticos podem opcionalmente estar substituídos. O termo "aromático" inclui tanto grupos arilo carbocíclico (por exemplo, fenilo) como arilo heterocíclico (ou "heteroarilo" ou "heteroaromático") (por exemplo, piridina). O termo inclui grupos monocíclicos ou policíclicos de anéis fundidos (isto é, anéis que partilham pares de átomos de carbono adjacentes).

Tal como aqui utilizado, o termo "arilo" refere-se a um anel aromático em que cada um dos átomos que formam o anel é um átomo de carbono. Os anéis arilo podem ser formados por cinco, seis, sete, oito, nove ou mais do que nove átomos de carbono. Os grupos arilo podem opcionalmente estar substituídos. Exemplos de grupos arilo incluem, mas sem constituir limitação, fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antraceno, fluoreno e indenilo. Dependendo da estrutura, um grupo arilo pode ser um monorradicar ou um dirradicar (isto é, um grupo arileno).

Um grupo "ariloxi" refere-se a um grupo (aril)O-, em que o arilo é como aqui definido.

"Aralquilo" significa um radical alquilo, como aqui definido, substituído com um grupo arilo. Grupos aralquilo não limitativos incluem benzilo, fenetilo e afins.

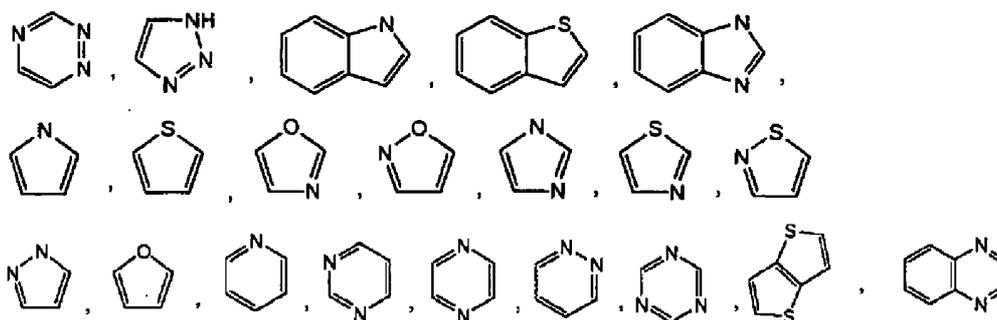
"Aralcenilo" significa um radical alcenilo, como

O termo "heterociclo" refere-se a grupos heteroaromáticos e heteroalíclicos contendo um a quatro heteroátomos, cada um selecionado entre O, S e N, em que cada grupo heterocíclico tem de 4 a 10 átomos no seu sistema anelar, e com a condição de o anel do referido grupo não conter dois átomos O ou S adjacentes. Aqui, sempre que o número de átomos de carbono num heterociclo é indicado (por exemplo, heterociclo C₁-C₆), pelo menos um outro átomo (o heteroátomo) tem que estar presente no anel. Designações tais como "heterociclo C₁-C₆" referem-se apenas ao número de átomos de carbono no anel e não se referem ao número total de átomos no anel. Entenda-se que o anel heterocíclico pode ter heteroátomos adicionais no anel. Designações tais como "heterociclo de 4-6 membros" referem-se ao número total de átomos que estão contidos no anel (isto é, um anel de quatro, cinco ou seis membros, em que, pelo menos um átomo, é um átomo de carbono, pelo menos um átomo é um heteroátomo e os restantes dois a quatro átomos são átomos de carbono ou heteroátomos). Nos heterociclos que têm dois ou mais heteroátomos, esses dois ou mais átomos podem ser iguais ou diferentes entre si. Os heterociclos podem opcionalmente estar substituídos. A ligação a um heterociclo pode ser num heteroátomo ou através de um átomo de carbono. Grupos heterocíclicos não aromáticos incluem grupos que têm apenas 4 átomos no seu sistema anelar, mas os grupos heterocíclicos aromáticos têm que ter pelo menos 5 átomos no seu sistema anelar. Os grupos heterocíclicos incluem sistemas anelares benzofundidos. Um exemplo de um grupo heterocíclico de 4 membros é o azetidínio (derivado de azeti-

dina). Um exemplo de um grupo heterocíclico de 5 membros é o tiazolilo. Um exemplo de um grupo heterocíclico de 6 membros é o piridilo, e um exemplo de um grupo heterocíclico de 10 membros é o quinolinilo. Exemplos de grupos heterocíclicos não aromáticos são o pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, di-hidrofuranilo, tetra-hidrotienilo, tetra-hidropirranilo, di-hidropirranilo, tetra-hidrotiopirranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirranilo, 4H-pirranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, di-hidropirranilo, di-hidrotienilo, di-hidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo e quinoxalino. Exemplos de grupos heterocíclicos aromáticos são piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalino, naftiridinilo e furopiridinilo. Os grupos precedentes, como derivados dos grupos enunciados acima, podem ser ligados a C ou ligados a N onde tal for possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrole pode ser pirrol-1-ilo

(ligado a N) ou pirrol-3-ilo (ligado a C). Mais, um grupo derivado de imidazole pode ser imidazol-1-ilo ou imidazol-3-ilo (ambos ligados a N) ou imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou imidazol-5-ilo (todos ligados a C). Os grupos heterocíclicos incluem sistemas anelares benzofundidos e sistemas anelares substituídos com uma ou duas porções oxo (=O) tais como pirrolidin-2-ona. Dependendo da estrutura, um grupo heterocíclico pode ser um monorrádical ou um dirradical (isto é, um grupo heterociclino).

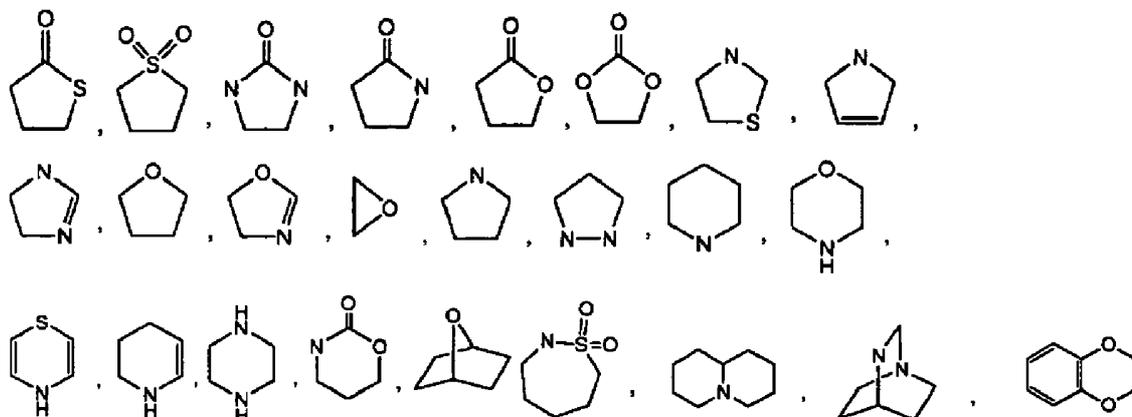
Os termos "heteroarilo" ou, alternativamente, "heteroaromático", referem-se a um grupo arilo que inclui um ou mais heteroátomos no anel selecionados entre azoto, oxigénio e enxofre. Uma porção "heteroaromática" ou "heteroarilo" contendo N refere-se a um grupo aromático no qual pelo menos um dos átomos do esqueleto do anel é um átomo de azoto. Exemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluem as porções seguintes:



e afins. Dependendo da estrutura, um grupo heteroarilo pode ser um monorrádical ou um dirradical (isto é, um grupo heteroarileno).

Tal como aqui utilizados, os termos "heterocíclico

não-aromático", "heterocicloalquilo" ou "heteroalíclico" referem-se a um anel não-aromático em que um ou mais átomos que formam o anel são heteroátomos. Um grupo "heterociclo não-aromático" ou "heterocicloalquilo" refere-se a um grupo cicloalquilo que inclui pelo menos um heteroátomo selecionado de entre azoto, oxigénio e enxofre. Os radicais podem ser fundidos com um arilo ou um heteroarilo. Os anéis heterocicloalquilo podem ser formados por três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, ou mais do que nove átomos. Os anéis heterocicloalquilo podem opcionalmente estar substituídos. Em certas formas de realização, heterociclos não aromáticos contêm um ou mais grupos carbonilo ou tiocarbonilo tais como, por exemplo, grupos contendo oxo e grupos contendo tio. Exemplos de heterocicloalquilos incluem, mas sem constituir limitação, lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, tetra-hidro-tiopirano, 4H-pirano, tetra-hidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,4-oxatiano, tetra-hidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, di-hidrouracilo, morfolina, trioxano, hexa-hidro-1,3,5-triazina, tetra-hidrotiofeno, tetra-hidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxole, 1,3-dioxolano, 1,3-ditio, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina e 1,3-oxatiolano. Exemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, também referidos como heterociclos não-aromáticos, incluem:



e afins. O termo heteroalícíclico também inclui todas as formas de anéis dos hidratos de carbono, incluindo, mas não se limitando a, monossacáridos, dissacáridos e oligossacáridos. Dependendo da estrutura, um grupo heterocicloalquilo pode ser um monorradical ou um dirradical (isto é, um grupo heterocicloalquileno).

O termo "halogeno" ou "halo" ou, alternativamente, "halogéneo" ou "halogeneto" significa flúor, cloro, bromo e iodo.

Os termos "halogenoalquilo", "halogenoalcenilo", "halogenoalcinilo" e "halogenoalcoxi" incluem estruturas alquilo, alcenilo, alcinilo e alcoxi nas quais pelo menos um hidrogénio está substituído por um átomo de halogéneo. Em certas formas de realização nas quais dois ou mais átomos de hidrogénio estão substituídos por átomos de halogéneo, os átomos de halogéneo são todos iguais entre si. Noutras formas de realização nas quais dois ou mais átomos de hidrogénio estão substituídos por átomos de halogéneo, os átomos de halogéneo não são todos iguais entre si.

O termo "fluoroalquilo", tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo alquilo no qual pelo menos um hidrogénio está substituído por um átomo de flúor. Exemplos de grupos fluoroalquilo incluem, mas sem constituir limitação, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ e afins.

Tal como aqui utilizado, os termos "heteroalquilo", "heteroalcenilo", "heteroalcinilo" incluem radicais alquilo, alcenilo e alcinilo opcionalmente substituídos nos quais um ou mais átomos da cadeia principal são heteroátomos, por exemplo, oxigénio, azoto, enxofre, silício, fósforo ou suas combinações. O ou os heteroátomos podem ser colocados em qualquer posição interior do grupo heteroalquilo ou na posição na qual o grupo heteroalquilo é ligado ao remanescente da molécula. Exemplos incluem, mas sem constituir limitação, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Além disso, podem ser consecutivos até dois heteroátomos, tais como, a título de exemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

O termo "heteroátomo" refere-se a um átomo que não carbono ou hidrogénio. Os heteroátomos são tipicamente selecionados de forma independente entre oxigénio, enxofre, azoto, silício e fósforo, mas sem constituir limitação estes átomos. Em formas de realização nas quais estão pre-

sentes dois ou mais átomos, os dois ou mais heteroátomos podem ser todos iguais entre si, ou alguns ou todos dos dois ou mais heteroátomos pode cada um ser diferente dos outros.

O termos "ligação" ou "ligação simples" refere-se a uma ligação química entre dois átomos, ou duas porções quando os átomos unidos pela ligação são considerados como parte de uma estrutura maior.

Um grupo "isocianato" refere-se a um grupo -NCO .

Um grupo "isotiocianato" refere-se a um grupo -NCS .

O termo "porção" refere-se a um segmento específico ou grupo funcional de uma molécula. As porções químicas são muitas vezes entidades químicas reconhecidas incorporadas ou apenas a uma molécula.

Um grupo "sulfinilo" refere-se a um -S(=O)-R .

Um grupo "sulfonilo" refere-se a um $\text{-S(=O)}_2\text{-R}$.

Um grupo "tioalcoxi" ou "alquiltio" refere-se a um grupo -S-alquilo .

Um grupo "alquiltioalquilo" refere-se a um grupo alquilo substituído com um grupo -S-alquilo .

Tal como aqui utilizado, o termo "O-carboxi" ou "aciloxi" refere-se a um grupo de fórmula $RC(=O)O-$.

"Carboxi" significa um radical $-C(O)OH$.

Como aqui utilizado, o termo "acetilo" refere-se a um grupo de fórmula $-C(=O)CH_3$.

"Acilo" refere-se ao grupo $-C(O)R$.

Tal como aqui utilizado, o termo "tri-halogenometanossulfonilo" refere-se a um grupo de fórmula $X_3CS(=O)_2-$ em que X é um halogéneo.

Tal como aqui utilizado, o termo "ciano" refere-se a um grupo de fórmula $-CN$.

"Cianoalquilo" significa um radical alquilo, tal como aqui definido, substituído com pelo menos um grupo ciano.

Tal como aqui utilizado, o termo "N-sulfonamido" ou "sulfonilamino" refere-se a um grupo de fórmula $RS(=O)_2NH-$.

Tal como aqui utilizado, o termo "O-carbamilo" refere-se a um grupo de fórmula $-OC(=O)NR_2$.

Tal como aqui utilizado, o termo "N-carbamilo" refere-se a um grupo de fórmula $ROC(=O)NH-$.

Tal como aqui utilizado, o termo "O-tiocarbamilo" refere-se a um grupo de fórmula $-OC(=S)NR_2$.

Tal como aqui utilizado, o termo "N-tiocarbamilo" refere-se a um grupo de fórmula $ROC(=S)NH-$.

Tal como aqui utilizado, o termo "C-amido" refere-se a um grupo de fórmula $-C(=O)NR_2$.

"Aminocarbonilo" refere-se a um radical $-CONH_2$.

Tal como aqui utilizado, o termo "N-amido" refere-se a um grupo de fórmula $RC(=O)NH-$.

Tal como aqui utilizado, o substituinte "R" que aparece por si e sem uma designação numérica refere-se a um substituinte selecionado de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (ligado por um carbono do anel) e heterociclo não-aromático (ligado por um carbono do anel).

A expressão "opcionalmente substituído" ou "substituído" significa que o grupo referenciado pode estar substituído com um ou mais grupos adicionais individualmente e independentemente selecionados de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxil, alcoxi, ariloxil, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halogéneo, acilo, nitro, halogenoalquilo, fluoroalquilo, amino, inclu-

indo grupos mono e dissustituídos, e os seus derivados protegidos. A título de exemplo um substituinte opcional pode ser L_sR_s em que cada L_s é independentemente selecionado entre de uma ligação, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-(\text{alquilo } C_1-C_6 \text{ substituído ou não substituído})$ ou $-\text{alcenilo } C_2-C_6 \text{ substituído ou não substituído}$; e cada R_s é independentemente selecionado entre H, $-(\text{alquilo } C_1-C_4 \text{ substituído ou não substituído})$, $(\text{cicloalquilo } C_3-C_6 \text{ substituído ou não substituído})$, heteroarilo ou heteroalquilo. Os grupos protetores que podem formar os derivados protetores dos substituintes acima referidos são conhecidos dos peritos na técnica e podem ser encontrados em referências tais como as de Green e Wuts acima mencionada.

A expressão "porção aceitadora de Michael" refere-se a um grupo funcional que pode participar numa reação de Michael, na qual uma nova ligação covalente é formada entre uma parte da porção aceitadora de Michael e a porção dadora. A porção aceitadora de Michael é um electrófilo e a "porção dadora" é um nucleófilo. Os grupos "G" apresentados em qualquer entre as Fórmula (A), Fórmula (B) ou Fórmula (C) são exemplos não limitativos de porções aceitadoras de Michael.

Os termos "nucleófilo" ou "nucleofílico" referem-se a um composto rico em eletrões ou uma sua porção. Um exemplo de um nucleófilo inclui, mas sem constituir limitação, um resíduo de cisteína de uma molécula, tal como, por exemplo, Cys 481 ou Btk.

Os termos "electrófilo" ou "eletrofílico" referem-se a uma molécula pobre em eletrões ou deficiente em eletrões, ou uma sua porção. Exemplos de eletrófilos incluem, mas sem constituir limitação, porções aceitadoras de Michael.

Os termos "aceitável" ou "farmaceuticamente aceitável", no que respeita a uma formulação, composição ou ingrediente, tal como aqui utilizado, significam não ter nenhum efeito prejudicial persistente na saúde geral do indivíduo em tratamento ou não anular a atividade biológica ou propriedades do composto e ser relativamente não tóxico.

Tal como aqui utilizado, o termo "agonista" refere-se a um composto, cuja presença resulta numa atividade biológica de uma proteína que é a mesma que a atividade biológica que resulta da presença de um ligando de ocorrência natural para a proteína, tal como, por exemplo, Btk.

Tal como aqui utilizado, o termo "agonista parcial" refere-se a um composto cuja presença resulta numa atividade biológica de uma proteína que é do mesmo tipo daquela que resulta da presença de um ligando natural para a proteína mas de menor grandeza.

Tal como aqui utilizado, o termo "antagonista" refere-se a um composto, cuja presença resulta numa diminuição da grandeza de uma atividade biológica de uma pro-

teína. Em certas formas de realização, a presença de um antagonista resulta na completa inibição de uma atividade biológica de uma proteína, tal como, por exemplo, Btk. Em certas formas de realização, um antagonista é um inibidor.

Tal como aqui utilizado, "melhoria" dos sintomas de uma doença, distúrbio ou condição em particular, mediante a administração de um composto ou composição farmacêutica em particular, refere-se a qualquer diminuição de gravidade, atraso no início, abrandamento da progressão, ou encurtamento da duração, quer permanentes ou temporários, duradouros ou transitórios, que possam ser atribuídos ou associados à administração do composto ou da composição.

"Biodisponibilidade" refere-se à percentagem do peso dos compostos aqui divulgados, tais como, compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), da dose, que é entregue na circulação geral do animal ou ser humano em estudo. A exposição total de um fármaco ($AUC_{(0-\infty)}$) quando administrado intravenosamente é normalmente definida como 100% biodisponível (F%). "Biodisponibilidade oral" refere-se à extensão em que os compostos aqui divulgados, tais como compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), são absorvidos para circulação geral quando a composição farmacêutica é tomada oralmente em comparação com a injeção intravenosa.

"Concentração no plasma sanguíneo" refere-se à

concentração dos compostos aqui divulgados, tais como, compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), no componente plasma do sangue de um indivíduo. É entendido que a concentração plasmática de compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), pode variar significativamente entre indivíduos, devido à variabilidade no que diz respeito ao metabolismo e/ou interações possíveis com outros agentes terapêuticos. De acordo com uma forma de realização aqui divulgada, a concentração no plasma sanguíneo dos compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), pode variar de indivíduo para indivíduo. Do mesmo modo, valores tais como a concentração plasmática máxima (C_{max}) ou o tempo para atingir a concentração plasmática máxima (T_{max}) ou a área total sob a curva da concentração plasmática ao longo do tempo ($AUC_{(0-\infty)}$), podem variar de indivíduo para indivíduo. Devido a esta variabilidade, a quantidade necessária para constituir uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), pode variar de indivíduo para indivíduo.

O termo "tirosina-quinase de Bruton", tal como aqui utilizada, refere-se à tirosina-quinase de Bruton do *Homo sapiens*, como divulgada, por exemplo, na Patente dos E.U.A. US 6 236 469 (N.º de Acesso no GenBank: NP_000052).

O termo "homólogo da tirosina-quinase de Bruton",

tal como aqui utilizada, refere-se a ortólogos de tirosina-quinase de Bruton, por exemplo, ortólogos de ratinho (N° de acesso no GenBank AAB47246), cão (N° de acesso no GenBank XP_549139), rato (N° de acesso no GenBank NP_001007799), galinha (N° de acesso no GenBank NP_989564), ou peixe-zebra (N° de acesso no GenBank XP_698117), e proteínas de fusão de qualquer dos acima referidos que exibam atividade de quinase relativamente a um ou mais substratos da tirosina-quinase de Bruton (por exemplo, um substrato peptídico com a sequência de aminoácidos "AVLESEELYSSARQ").

Nos termos "coadministração" ou afins, tal como aqui utilizados, pretende-se abranger a administração a um único paciente dos agentes terapêuticos selecionados, e pretende-se incluir regimes de tratamento nos quais os agentes são administrados pela mesma via ou por diferentes vias de administração, ao mesmo tempo ou em diferentes momentos.

Os termos "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz", tal como aqui utilizadas, referem-se a uma quantidade suficiente a administrar de um agente ou de um composto, a qual aliviará em alguma medida um ou mais dos sintomas da doença ou condição a tratar. O resultado pode ser redução e/ou alívio dos sinais, sintomas ou causas de uma doença, ou qualquer outra alteração desejada de um sistema biológico. Por exemplo, uma "quantidade eficaz" para utilização terapêutica é a quantidade da composição, incluindo um composto como aqui divulgado, neces-

sária para proporcionar uma diminuição clinicamente significativa dos sintomas da doença sem efeitos secundários adversos excessivos. Uma "quantidade eficaz" apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada utilizando técnicas, tais como um estudo do aumento da dose. A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" inclui, por exemplo, uma quantidade profilaticamente eficaz. Uma "quantidade eficaz" de um composto aqui divulgado é uma quantidade eficaz para atingir um efeito farmacológico desejado ou a melhoria terapêutica sem efeitos secundários adversos excessivos. Entende-se que "uma quantidade eficaz" ou "uma quantidade terapeuticamente eficaz" pode variar de indivíduo para indivíduo devido a variações no metabolismo do composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), à idade, peso, condição geral do indivíduo, à condição a tratar, à gravidade da condição a tratar e à opinião do médico prescritor. Apenas a título de exemplo, as quantidades terapeuticamente eficazes podem ser determinadas por experimentação de rotina, incluindo, mas sem constituir limitação, um ensaio clínico de escalonamento da dose.

Os termos "melhoria" ou "melhorar" significam aumentar ou prolongar um efeito desejado, em potência ou em duração. A título de exemplo, "melhorar" o efeito de agentes terapêuticos refere-se à capacidade de aumentar ou prolongar, em potência ou em duração, o efeito de agentes terapêuticos durante o tratamento de uma doença, distúrbio ou condição. Uma "quantidade eficaz para melhorar", como

aqui utilizado, refere-se a uma quantidade adequada para melhorar o efeito de um agente terapêutico no tratamento de uma doença, distúrbio ou condição. Quando utilizadas num paciente, as quantidades eficazes para este uso dependerão da gravidade e progressão da doença, distúrbio ou condição, de terapia prévia, do estado de saúde do paciente e da resposta aos fármacos, e da avaliação do médico assistente.

O termo "cisteína homóloga", como aqui utilizado, refere-se a um resíduo de cisteína encontrado numa posição da sequência que é homóloga à da cisteína 481 da tirosina-quinase de Bruton, como aqui definida. Por exemplo, a cisteína 482 é a cisteína homóloga do ortólogo de ratinho da tirosina-quinase de Bruton; a cisteína 479 é a cisteína homóloga do ortólogo de galinha; e a cisteína 481 é a cisteína homóloga no ortólogo de peixe-zebra. Num outro exemplo, a cisteína homóloga de TXK, um membro da família de quinases Tec relacionada com a tirosina de Bruton, é a Cys 350. Outros exemplos de quinases com cisteínas homólogas estão ilustrados na Fig. 1. Vejam-se também os alinhamentos de sequências de tirosina-quinases (TK) publicados na rede de alcance mundial («world wide web») em kinase.com/human/kinome/phylogeny.html.

O termo "idêntico", como aqui utilizado, refere-se a duas ou mais sequências ou subsequências que são iguais. Adicionalmente, a expressão "substancialmente idêntico", tal como aqui utilizada, refere-se a duas ou mais sequências que têm uma percentagem de unidades sequenciais

que são iguais quando comparadas e alinhadas para uma máxima correspondência ao longo de uma janela de comparação, ou região designada como medida utilizando algoritmos de comparação ou mediante alinhamento manual e inspeção visual. Apenas a título de exemplo, duas ou mais sequências podem ser "substancialmente idênticas" se as unidades sequenciais forem cerca de 60% idênticas, cerca de 65% idênticas, cerca de 70% idênticas, cerca de 75% idênticas, cerca de 80% idênticas, cerca de 85% idênticas, cerca de 90% idênticas ou cerca de 95% idênticas ao longo de uma região especificada. Estas percentagens para descrição da "identidade percentual" de duas ou mais sequências. A identidade de uma sequência pode existir ao longo de uma região que tem pelo menos cerca de 75-100 unidades sequenciais de comprimento, ao longo de uma região que tem cerca de 50 unidades sequenciais de comprimento, ou, quando não especificado, ao longo de toda a sequência. Esta definição também se refere ao complemento de uma sequência de teste. Apenas a título de exemplo, duas ou mais sequências polipeptídicas são idênticas quando os resíduos de aminoácido são iguais, enquanto duas ou mais sequências polipeptídicas são "substancialmente idênticas" se os resíduos de aminoácido são cerca de 60% idênticos, cerca de 65% idênticos, cerca de 70% idênticos, cerca de 75% idênticos, cerca de 80% idênticos, cerca de 85% idênticos, cerca de 90% idênticos ou cerca de 95% idênticos ao longo de uma região especificada. A identidade pode existir ao longo de uma região que tem pelo menos cerca de 75-100 aminoácidos de comprimento, ao longo de uma região que tem cerca de 50 amino-

ácidos de comprimento, ou, quando não especificado, ao longo da totalidade da sequência, de uma sequência polipeptídica. Adicionalmente, apenas a título exemplificativo, duas ou mais sequências polinucleotídicas são idênticas quando os resíduos de ácido nucleico são iguais, enquanto duas ou mais sequências polinucleotídicas são "substancialmente idênticas" se os resíduos de ácido nucleico são cerca de 60% idênticos, cerca de 65% idênticos, cerca de 70% idênticos, cerca de 75% idênticos, cerca de 80% idênticos, cerca de 85% idênticos, cerca de 90% idênticos ou cerca de 95% idênticos ao longo de uma região especificada. A identidade pode existir ao longo de uma região que tem pelo menos de cerca de 75-100 ácidos nucleicos de comprimento, ao longo de uma região que tem cerca de 50 ácidos nucleicos de comprimento, ou, quando não especificado, ao longo da totalidade da sequência, de uma sequência polinucleotídica.

Os termos "inibe", "inibir" ou "inibidor" de uma quinase, tal como aqui utilizados, referem-se à inibição da atividade enzimática de fosfotransferase.

O termo "inibidor irreversível", tal como aqui utilizada, refere-se a um composto que, mediante contacto com uma proteína alvo (por exemplo, uma quinase) provoca a formação de uma nova ligação covalente com, ou no interior da proteína, pelo que uma ou mais das atividades biológicas da proteína alvo (por exemplo, atividade de fosfotransferase) é diminuída ou abolida não obstante a subsequente presença ou ausência do inibidor irreversível.

O termo "inibidor irreversível de Btk", como aqui utilizada, refere-se a um inibidor de Btk que pode formar uma ligação covalente com um resíduo de aminoácido de Btk. Numa forma de realização, o inibidor irreversível de Btk pode formar uma ligação covalente com um resíduo de Cys de Btk. Em formas de realização particulares, o inibidor irreversível pode formar uma ligação covalente com um resíduo de Cys 481 (ou um seu homólogo) de Btk ou um resíduo de cisteína na posição homóloga correspondente de outra tirosina-quinase, como ilustrado na Fig. 1.

O termo "isolado", como aqui utilizado, refere-se à separação e remoção de um componente de interesse de componentes sem interesse. As substâncias isoladas podem estar num estado seco ou semiseco, ou em solução, incluindo mas sem constituir limitação uma solução aquosa. O componente isolado pode estar em estado homogêneo ou o componente isolado pode fazer parte de uma composição farmacêutica que compreende transportadores e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis adicionais. Apenas a título de exemplo, os ácidos nucleicos ou proteínas estão "isolados" quando esses ácidos nucleicos ou proteínas estão isentos de pelo menos alguns dos componentes celulares com os quais estão associados no estado natural, ou quando o ácido nucleico ou a proteína foram concentrados a um nível superior ao da concentração da sua produção *in vivo* ou *in vitro*. Também a título de exemplo, um gene está isolado quando separado de quadros de leitura abertos que ladeiam o gene e codificam uma proteína que não seja a do gene de interesse.

Um "metabolito" de um composto aqui divulgado é um derivado desse composto que é formado quando o composto é metabolizado. A expressão "metabolito ativo" refere-se a um derivado biologicamente ativo de um composto que é formado quando o composto é metabolizado. O termo "metabolizado", tal como aqui utilizado, refere-se à soma dos processos (incluindo, mas sem constituir limitação reações de hidrólise e reações catalisadas por enzimas, tais como, reações de oxidação) através dos quais uma substância em particular é modificada por um organismo. Assim, as enzimas podem produzir alterações estruturais específicas num composto. Por exemplo, o citocromo P450 catalisa uma variedade de reações de oxidação e de redução enquanto as uridina-disfosfato-glucoriniltransferases catalisam a transferência de uma molécula de ácido glucorónico ativado para álcoois aromáticos, álcoois alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas e grupos sulfidrilo livres. Mais informação sobre metabolismo pode ser obtida em *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª Edição, McGraw Hill (1996). Os metabolitos dos compostos aqui divulgados podem ser identificados quer mediante administração dos compostos a um hospedeiro e análise de amostras de tecidos do hospedeiro, quer por incubação dos compostos com células hepáticas *in vitro* e análise dos compostos daí resultantes. Ambos os métodos são bem conhecidos do estado da técnica. Em algumas formas de realização, os metabolitos de um composto são formados através de processos oxidativos e correspondem ao composto contendo hidróxi correspondente. Em algumas formas

de realização, um composto é metabolizado em metabolitos farmacologicamente ativos.

O termo "modular", tal como aqui utilizado, significa interagir com um alvo, quer direta quer indiretamente, de modo a alterar a atividade do alvo, incluindo, apenas a título exemplificativo, melhorar a atividade do alvo, inibir a atividade do alvo, limitar a atividade do alvo ou aumentar a atividade do alvo.

Tal como aqui utilizado, o termo "modulador" refere-se a um composto que altera uma atividade de uma molécula. Por exemplo, um modulador pode causar um aumento ou uma diminuição na grandeza de uma certa atividade de uma molécula comparada com a grandeza da atividade na ausência do modulador. Em certas formas de realização, um modulador é um inibidor, o qual diminui a grandeza de uma ou mais atividades de uma molécula. Em certas formas de realização, um inibidor impede completamente uma ou mais atividades de uma molécula. Em certas formas de realização, um modulador é um ativador, o qual aumenta a grandeza de pelo menos uma atividade de uma molécula. Em certas formas de realização, a presença de um modulador resulta numa atividade que não ocorre na ausência do modulador.

O termo "quantidade profilaticamente eficaz", tal como aqui utilizada, refere-se à quantidade de uma composição aplicada a um paciente que aliviará em certa medida um ou mais dos sintomas de uma doença, condição ou distúrbio

que estão a ser tratados. Nestas aplicações profiláticas, tais quantidades podem depender do estado de saúde, peso, e afins, do paciente. Considera-se que faz parte das competências na matéria determinar estas quantidades profilaticamente eficazes mediante experimentação de rotina, incluindo, mas sem constituir limitação, ensaio clínico de escalonamento da dose.

Tal como aqui utilizada, a expressão "composto de ligação seletiva" refere-se a um composto que se liga seletivamente a qualquer porção de uma ou mais proteínas alvo.

Tal como aqui utilizada, a expressão "liga-se seletivamente" refere-se à capacidade de um composto de ligação seletiva se ligar a uma proteína alvo, tal como, por exemplo, Btk, com maior afinidade do que se liga a uma proteína não-alvo. Em certas formas de realização, ligação específica refere-se à ligação a um alvo com uma afinidade que é de pelo menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 ou mais vezes superior à afinidade para com um não-alvo.

Tal como aqui utilizada, a expressão "modulador seletivo" refere-se a um composto que modula uma atividade alvo seletivamente em relação a uma atividade não-alvo. Em certas formas de realização, modulador específico refere-se a modular uma atividade alvo pelo menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 vezes mais do que uma atividade não-alvo.

A expressão "substancialmente purificado", tal

como aqui utilizada, refere-se a um componente de interesse que pode estar substancial ou essencialmente isento de outros componentes que normalmente acompanham ou interagem com o componente de interesse previamente à purificação. Apenas a título de exemplo, um componente de interesse pode estar "substancialmente purificado" quando a preparação do componente de interesse contém menos do que cerca de 30%, menos do que cerca de 25%, menos do que cerca de 20%, menos do que cerca de 15%, menos do que cerca de 10%, menos do que cerca de 5%, menos do que cerca de 4%, menos do que cerca de 3%, menos do que cerca de 2%, ou menos do que cerca de 1% (em peso seco) de componentes contaminantes. Assim, um componente de interesse "substancialmente purificado" pode ter um nível de pureza de cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99% ou maior.

O termo "indivíduo", como aqui utilizado, refere-se a um animal que é o objeto do tratamento, observação ou experiência. Apenas a título de exemplo, um indivíduo pode ser, mas sem constituir limitação, um mamífero, incluindo, mas sem constituir limitação, um ser humano.

Tal como aqui utilizada, a expressão "atividade alvo" refere-se a uma atividade biológica suscetível de ser modulada por um modulador seletivo. Algumas atividades alvo exemplificativas incluem, mas sem constituir limitação, afinidade de ligação, transdução de sinal, atividade

enzimática, crescimento tumoral, inflamação ou processos relacionados com inflamação, e melhoria de um ou mais sintomas associados a uma doença ou condição.

Tal como aqui utilizada, a expressão "proteína alvo" refere-se a uma molécula ou a uma porção de uma proteína suscetível de ser ligada por um composto de ligação seletiva. Em certas formas de realização, uma proteína alvo é a Btk.

Os termos "tratar" ou "tratamento", tal como aqui utilizados, incluem aliviar, diminuir ou melhorar os sintomas de uma doença ou condição, prevenir sintomas adicionais, melhorar ou prevenir as causas metabólicas subjacentes aos sintomas, inibir a doença ou condição, isto é, sustentar o desenvolvimento da doença ou condição, aliviar a doença ou condição, causar a regressão da doença ou condição, aliviar uma condição causada pela doença ou condição, ou parar os sintomas da doença ou condição. Os termos "tratar" ou "tratamento" incluem, mas sem constituir limitação, tratamentos profiláticos e/ou terapêuticos.

Como aqui utilizada, a IC_{50} refere-se a uma quantidade, concentração ou dosagem de um composto de teste particular que atinge uma inibição de 50% de uma resposta máxima, tal como a inibição da Btk, num ensaio que mede essa resposta.

Tal como aqui utilizada, a EC_{50} refere-se a uma

dosagem, concentração ou quantidade de um composto de teste particular que elicia uma resposta dependente da dose a 50% da expressão máxima de uma resposta particular que é induzida, provocada ou potenciada pelo composto de teste particular.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Fig. 1 apresenta uma comparação de sequências da Btk com outras tirosina-quinases.

A Fig. 2 apresenta dados celulares ilustrativos relativos à inibição da fosforilação de fosfolipase-C γ induzida pelo recetor de células B, pelo composto 4. Neste exemplo, havia 2E6 células Ramos/poço em meios isentos de soro; as células foram pré-tratadas com composto durante 1,5 h. O recetor de células B foi estimulado com anti-IgM durante 3 min; o tampão de lise 10X contendo ADNase foi diretamente adicionado às células. O tampão da amostra foi adicionado e carregado diretamente no gel. As amostras foram analisadas por Western blot - Btk e PLC γ 1 fosforiladas e Btk e PLC γ 1 totais. Obteve-se a imagem do blot com *ChemiDoc CCD* e quantificou-se com *ImageQuant*. A banda fosforilada foi normalizada relativamente à banda total e a CI₅₀ foi calculada.

A Fig. 3 apresenta dados celulares ilustrativos que mostram que o composto **4** e o composto **15** inibem o crescimento de células DHL-6. Neste exemplo, havia 3E4 células

DHL-6/poço em meio completo. As células foram tratadas durante o tempo indicado com o composto em concentração final em DMSO 0,1%. O número de células foi medido utilizando um ensaio Alamar Blue em conformidade com o protocolo padrão.

A Fig. 4 apresenta espectros de massa ilustrativos que mostram que o composto **4** modifica a Btk de modo covalente. Neste exemplo, incubar composto **4** 30 uM com Btk recombinante 6-7 uM (mutante Y->D, apenas domínio quinase) durante a noite à TA. Dessalinizar o complexo proteína-inibidor por HPLC de fase inversa e analisar diretamente no espectrômetro de massa para determinar o peso molecular. >99% de proteína Btk recombinante é covalentemente modificada pelo composto **4**.

A Fig. 5 apresenta a inibição ilustrativa do desenvolvimento de artrite num modelo de ratinho pelo composto **4**.

A Fig. 6 apresenta dados ilustrativos que demonstram que a eficácia do composto **4** está associada à redução do Fator Reumatoide e anticorpos antipeptídeo cíclico citrulinado no modelo CAIA. Nestes exemplos, *p<0,01; **p<0,001 vs tratamento com veículo ou com solução salina.

A Fig. 7 apresenta dados ilustrativos respeitantes à inibição do desenvolvimento de artrite num modelo de ratinho pelo composto **13**. Este enantiômero do composto **4**

inibiu completamente o desenvolvimento de artrite no modelo CAIA em níveis de dosagem de 10 e 30 mg/kg. Para comparação, dados respeitantes à inibição do desenvolvimento de artrite no mesmo modelo de ratinho são apresentados para a dexametasona.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Os métodos aqui descritos incluem a administração a um indivíduo que disso necessita, de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos inibidores irreversíveis de Btk aqui descritos. Sem estar vinculado à teoria, os diversos papéis desempenhados pela sinalização da Btk em várias funções de células hematopoiéticas, por exemplo, a ativação de recetores de células B, sugere que inibidores de Btk de molécula pequena são úteis para reduzir o risco de, ou para tratar, uma variedade de doenças afetadas por, ou que afetam, muitos tipos de células da linhagem hematopoiética incluindo, por exemplo, doenças autoimunes, doenças ou condições heteroimunes, doenças inflamatórias, cancro (por exemplo, distúrbios proliferativos de células B) e distúrbios tromboembólicos. Mais, os compostos inibidores irreversíveis de Btk aqui descritos podem ser usados para inibir um pequeno subconjunto de outras tirosina-quinases que partilham homologia com a Btk na medida em que possuem um resíduo de cisteína (incluindo um resíduo Cys 481) que pode formar uma ligação covalente com o inibidor irreversível. Ver, por exemplo, proteína-quinases na figura 1. Assim, espera-se

que um subconjunto de tirosina-quinases, outras que não a Btk, sejam também úteis como alvos terapêuticos, num número de condições de saúde.

Em alguns casos, os métodos aqui descritos podem ser utilizados para tratar uma doença autoimune, incluindo mas sem constituir limitação, artrite reumatoide, artrite psoriática, osteoartrite, doença de Still, artrite juvenil, lúpus, diabetes, miastenia grave, tiroidite de Hashimoto, tiroidite de Ord, doença de Graves, síndrome de Sjögren, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite disseminada aguda, doença de Addison, síndrome de opsoclonia-mioclonia, espondilite anquilosante, síndrome do anticorpo antifosfolípido, anemia aplástica, hepatite autoimune, doença celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neurite ótica, esclerodermia, cirrose biliar primária, síndrome de Reiter, arterite de Takayasu, arterite temporal, anemia hemolítica autoimune do tipo quente, granulomatose de Wegener, psoríase, alopecia universal, doença de Behçet, fadiga crónica, disautonomia, endometriose, cistite intersticial, neuromiotonia, esclerodermia ou vulvodínia.

Em alguns casos, os métodos aqui descritos podem ser utilizados para tratar doenças ou condições autoimunes que incluem, mas sem constituir limitação, doença do enxerto contra hospedeiro, transplante, transfusão, anafilaxia, alergias (por exemplo, alergias ao pólen das plantas, ao látex, a fármacos, a alimentos, a venenos de

insetos, a peles de animais, a pelos de animais, aos ácaros ou a baratas-cálice), hipersensibilidade do tipo I, conjuntivite alérgica, rinite alérgica ou dermatite atópica.

Em casos adicionais, os métodos aqui descritos podem ser utilizados para tratar uma doença inflamatória, incluindo mas sem constituir limitação asma, doença inflamatória intestinal, apendicite, blefarite, bronquiolite, bronquite, bursite, cervicite, colangite, colecistite, colite, conjuntivite, cistite, dacrioadenite, dermatite, dermatomiosite, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fasciite, fibrosite, gastrite, gastroenterite, hepatite, hidrosadenite supurativa, laringite, mastite, meningite, mielite, miocardite, miosite, nefrite, ovarite, orquite, osteíte, otite, pancreatite, parotite, pericardite, peritonite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, pneumonia, proctite, prostatite, pielonefrite, rinite, salpingite, sinusite, estomatite, sinovite, tendinite, tonsilite, uveíte, vaginite, vasculite e vulvite.

Em ainda outros casos, os métodos aqui descritos podem ser utilizados para tratar um cancro, por exemplo, distúrbios proliferativas de células B, as quais incluem, mas sem constituir limitação, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico/ macroglobulinemia de

Waldenström, linfoma esplênico da zona marginal, mieloma múltiplo, plasmocitoma, linfoma de células B da zona marginal extranodal, linfoma de células B da zona marginal nodal, linfoma de células do manto, linfoma mediastinal (tímico) de grandes células B, linfoma intravascular de grandes células B, linfoma de efusão primário, leucemia/-linfoma de Burkitt e granulomatose linfomatoide.

Em casos adicionais, os métodos aqui descritos podem ser usados para tratar distúrbios tromboembólicos, incluindo, mas sem constituir limitação, enfarte do miocárdio, angina de peito (incluindo angina instável), reoclusão ou restenose após angioplastia ou bypass aortocoronário, apoplexia, isquemia transitória, distúrbios oclusivos de artérias periféricas, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda.

Os sintomas, os testes de diagnóstico e os testes de prognóstico para cada uma das condições acima referidas são conhecidos do estado da técnica. Ver por exemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*®, 16ª ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc.. Dey et al., *Cytojournal*, **3(24)** (2006), e o sistema de classificação "Revised European American Lymphoma" (REAL) (ver, por exemplo, o sítio da *internet* mantido pelo National Cancer Institute).

Vários modelos animais são úteis para estabelecer uma gama de doses terapeuticamente eficazes de compostos inibidores irreversíveis de Btk para tratamento de qualquer das doenças acima referidas.

Por exemplo, a dosagem dos compostos inibidores irreversíveis de Btk para tratamento de uma doença autoimune pode ser determinada num modelo de ratinho de artrite reumatoide. Neste modelo, a artrite é induzida em ratinhos Balb/c mediante a administração de anticorpos anticolagénio e lipopolissacárido. Ver Nandakumar *et al.*, *Am. J. Pathol.*, **163** (2003) 1827-1837.

Noutro exemplo, a dosagem de inibidores irreversíveis de Btk para o tratamento de distúrbios proliferativos de células B pode ser examinada em, por exemplo, um modelo de xenoenxerto humano-para-ratinho no qual células de linfoma de células B humanas (por exemplo, células Ramos) são implantadas no ratinho imunodeficiente (por exemplo, ratinho "nu") como descrito, por exemplo, em Pagel *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **11(13)** (2005) 4857-4866.

São também conhecidos, modelos animais para o tratamento de distúrbios tromboembólicos.

A eficácia terapêutica do composto para uma das doenças antes referidas pode ser otimizada durante o curso de um tratamento. Por exemplo, o indivíduo em tratamento pode ser submetido a uma avaliação de diagnóstico para correlacionar o alívio dos sintomas da doença ou patologias com a inibição de atividade da Btk *in vivo* conseguida pela administração de uma determinada dose de um inibidor irreversível de Btk. Ensaios celulares conhecidos na

técnica podem ser utilizados para determinar a atividade *in vivo* da Btk na presença ou na ausência de um inibidor irreversível de Btk. Por exemplo, como a Btk ativada é fosforilada na tirosina 223 (Y223) e na tirosina 551 (Y551), pode ser utilizada a coloração imunocitoquímica fosfoespecífica de células positivas para P-Y223 ou P-Y551 para detetar ou quantificar a ativação da Btk numa população de células (por exemplo, por análise FACS de células coradas vs não coradas). Ver, por exemplo, Nisitani *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96** (1999) 2221-2226. Assim, a quantidade do composto inibidor da Btk que é administrada a um indivíduo pode ser aumentada ou diminuída consoante necessário de modo a manter um nível de inibição da Btk ótimo para o tratamento do estado de doença do indivíduo.

Compostos

Na descrição seguinte de compostos inibidores irreversíveis de Btk, adequados para utilização nos métodos aqui descritos, as definições dos termos químicos padrão referidos podem ser encontradas em obras de referência (se não forem aqui definidos), incluindo Carey e Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Ed., Plenum Press, New York, Vols. A (2000) e B (2001). Salvo indicação em contrário, são utilizados métodos convencionais de espectroscopia de massa, NMR, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante e farmacologia, que fazem parte da competência normal na matéria. Adicionalmente, são conheci-

das do estado da técnica, como divulgado, por exemplo, na Patente dos E.U.A. N° 6 326 469, sequências de aminoácidos e de ácido nucleico para a Btk (por exemplo, Btk humana). Exceto se forem facultadas definições específicas, a nomenclatura empregue em relação a, e os procedimentos e técnicas de laboratório de química analítica, química orgânica sintética e química medicinal e farmacêutica, aqui descritos, são os conhecidos do estado da técnica. Podem ser utilizadas técnicas padrão para sínteses químicas, análises químicas, preparação, formulação e entrega farmacêuticas, e tratamento de pacientes.

Os compostos inibidores de Btk aqui descritos são seletivos para a Btk e quinases com um resíduo de cisteína numa posição da sequência de aminoácidos da tirosina-quinase que é homóloga à posição na sequência de aminoácidos da cisteína 481 na Btk. Ver, por exemplo, as quinases na Fig. 1. Os compostos inibidores aqui descritos incluem uma porção aceitadora de Michael.

Em geral, um composto inibidor irreversível de Btk utilizado nos métodos aqui descritos é identificado ou caracterizado num ensaio *in vitro*, por exemplo, num ensaio bioquímico acelular ou num ensaio funcional celular. Tais ensaios são úteis para determinar uma CI_{50} *in vitro* para um composto inibidor irreversível de Btk.

Por exemplo, um ensaio acelular de quinase pode ser utilizado para determinar a atividade da Btk depois da

incubação da quinase na ausência ou na presença de uma gama de concentrações de um composto candidato a inibidor irreversível de Btk. Se o composto candidato for de facto um inibidor irreversível de Btk, a atividade da quinase Btk não será recuperada por lavagem repetida com meio isento do inibidor. Ver, por exemplo, J. B. Smaill *et al.*, *J. Med. Chem.*, **42(10)** (1999) 1803-1815. Mais, a formação de complexos covalentes entre a Btk e um candidato a inibidor irreversível de Btk é um indicador útil de inibição irreversível de Btk que pode ser prontamente determinado por vários métodos conhecidos no estado da técnica (por exemplo, espectrometria de massa). Por exemplo, alguns compostos inibidores irreversíveis de Btk podem formar uma ligação covalente com Cys 481 de Btk (por exemplo, através de uma reação de Michael).

Os ensaios funcionais celulares para a inibição da Btk incluem a medição de um ou mais pontos finais celulares em resposta ao estímulo de uma via mediada pela Btk numa linha celular (por exemplo, ativação de BCR em células Ramos) na ausência ou na presença de uma gama de concentrações de um composto candidato a inibidor irreversível de Btk. Pontos finais úteis para determinar uma resposta à ativação de BCR incluem, por exemplo, a autofosforilação da Btk, a fosforilação de uma proteína alvo da Btk (por exemplo, PLC- γ), e o fluxo de cálcio citoplasmático.

Ensaio de alto rendimento para muitos ensaios bioquímicos acelulares (por exemplo, ensaios de quinase) e

ensaios funcionais celulares (por exemplo, fluxo de cálcio) são bem conhecidos das pessoas competentes na matéria. Adicionalmente, sistemas de triagem de alto rendimento estão comercialmente disponíveis (ver, por exemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA, etc.). Estes sistemas tipicamente automatizam procedimentos inteiros incluindo a pipetagem de todas as amostras e reagentes, a dispensa de líquidos, incubações temporizadas, e leituras finais da microplaca em detector(es) apropriado(s) para o ensaio. Os sistemas automatizados permitem assim a identificação e caracterização de um grande número de compostos inibidores irreversíveis de Btk sem esforços indevidos.

Os compostos inibidores irreversíveis de Btk podem ser utilizados para o fabrico de um medicamento para o tratamento de qualquer das condições precedentes (por exemplo, doenças autoimunes, doenças inflamatórias, distúrbios alérgicos, distúrbios proliferativos de células B ou distúrbios tromboembólicos).

Em alguns casos, o composto inibidor irreversível de Btk utilizado para os métodos aqui descritos, pode inibir a atividade de quinase da Btk ou de um homólogo da Btk com uma CI_{50} *in vitro* de menos de 10 μM (por exemplo, menos de 1 μM , menos de 5 μM , menos de 0,4 μM , menos de 0,3 μM , menos de 0,1 μM , menos de 0,08 μM , menos de 0,06 μM , menos de 0,05 μM , menos de 0,04 μM , menos de 0,03 μM , menos de

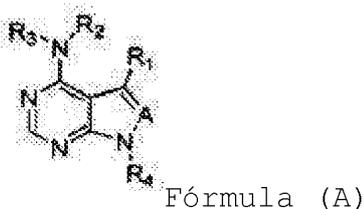
0,02 μM , menos de 0,01, menos de 0,008 μM , menos de 0,006 μM , menos de 0,005 μM , menos de 0,004 μM , menos de 0,003 μM , menos de 0,002 μM , menos de 0,001, menos de 0,00099 μM , menos de 0,00098 μM , menos de 0,00097 μM , menos de 0,00096 μM , menos de 0,00095 μM , menos de 0,00094 μM , menos de 0,00093 μM , menos de 0,00092, ou menos de 0,00090 μM).

Num caso, o composto inibidor irreversível de Btk inibe seletiva e irreversivelmente uma forma ativada da sua tirosina-quinase alvo (por exemplo, uma forma fosforilada da tirosina-quinase). Por exemplo, a Btk ativada é trans-fosforilada na tirosina 551. Por conseguinte, nestes casos o inibidor irreversível de Btk inibe a quinase alvo nas células apenas quando a quinase alvo é ativada pelos eventos de sinalização.

São aqui descritos compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). Também são aqui descritos sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos farmacologicamente aceitáveis, metabolitos farmacologicamente ativos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis de tais compostos. São proporcionadas composições farmacêuticas que incluem pelo menos um tal composto ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato farmacologicamente aceitável, metabolito farmacologicamente ativo ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável de tal composto. Em algumas formas de realização, quando os compostos aqui revelados contêm um átomo de azoto oxidável, o átomo de

hidrogénio pode ser convertido num N-óxido através de métodos bem conhecidos do estado da técnica. Em certos casos, isómeros e formas quimicamente protegidas de compostos com uma estrutura representada por qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) são também proporcionados.

São aqui descritos compostos de Fórmula (A) e seus sais farmacologicamente aceitáveis e solvatos farmacologicamente aceitáveis. A Fórmula (A) é a seguinte:



em que:

A é independentemente selecionado entre N ou CR₅;

R₁ é H, L₂-(alquilo substituído ou não substituído), L₂-(cicloalquilo substituído ou não substituído), L₂-(alce- nilo substituído ou não substituído), L₂-(cicloalcenilo substituído ou não substituído), L₂-(heterociclo substituído ou não substituído), L₂-(heteroarilo substituído ou não substituído) ou L₂-(arilo substituído ou não substituído), em que L₂ é uma ligação, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(=O), -(alquilo C₁-C₆ substituído ou não substituído), ou -(alce- nilo C₂-C₆ substituído ou não substituído);

R₂ e R₃ são independentemente selecionados de entre H, alquilo inferior ou alquilo inferior substituído;

R₄ é L₃-X-L₄-G, em que,

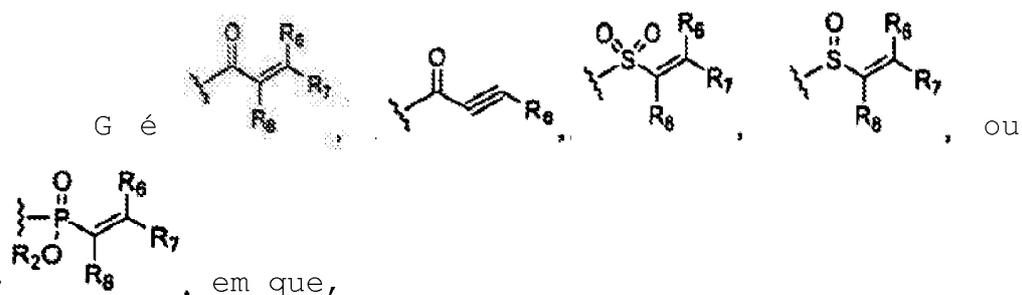
L₃ é opcional e, quando está presente, é uma li-

gação, alquilo opcionalmente substituído ou não substituído, cicloalquilo opcionalmente substituído ou não substituído, alcenilo opcionalmente substituído ou não substituído, alcinilo opcionalmente substituído ou não substituído;

X é opcional e, quando está presente, é uma ligação, O, -C(=O), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NH, -NR₉, -NHC(O), -C(O)NH, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, -S(=O)₂NH, -NHS(=O)₂, -S(=O)₂NR₉-, -NR₉S(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, heteroarilo, arilo, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- ou -C(=NR₁₁)O-;

L₄ é opcional e, quando está presente, é uma ligação, alquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, heterociclo substituído ou não substituído;

ou L₃, X e L₄, tomados em conjunto, formam um anel heterocíclico contendo azoto;



R₆, R₇ e R₈ são independentemente selecionados de

entre H, alquilo inferior ou alquilo inferior substituído, heteroalquilo inferior ou heteroalquilo inferior substituído, cicloalquilo inferior substituído ou não substituído e heterocicloalquilo inferior substituído ou não substituído;

R₅ é H, halogéneo, -L₆-(alquilo C₁-C₃ substituído ou não substituído), -L₆-(alcenilo C₂-C₄ substituído ou não substituído), -L₆-(heteroarilo substituído ou não substituído) ou -L₆-(arilo substituído ou não substituído), em que L₆ é uma ligação, O, S, -S(=O), S(=O)₂, NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O) ou -C(O)NH;

cada R₉ é independentemente selecionado de entre H, alquilo inferior substituído ou não substituído e cicloalquilo inferior substituído ou não substituído;

cada R₁₀ é independentemente H, alquilo inferior substituído ou não substituído ou cicloalquilo inferior substituído ou não substituído; ou

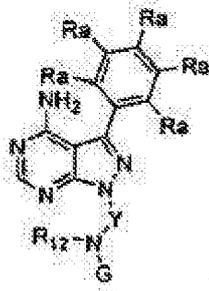
dois grupos R₁₀ podem, tomados em conjunto, formar um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros; ou

R₉ e R₁₀ podem, tomados em conjunto, formar um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros; ou

cada R₁₁ é independentemente selecionado de entre H, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NH₂, -C(O)R₈, -CN, -NO₂, heteroarilo ou heteroalquilo;

e seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis ou sais farmacêuticamente aceitáveis.

São aqui descritos compostos de Fórmula (A) que têm a seguinte estrutura de Fórmula (B):

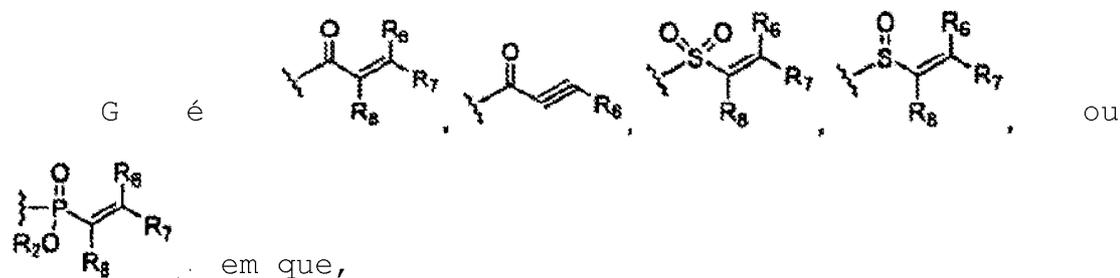


Fórmula (B)

em que:

Y é alquilo ou alquilo substituído, ou um anel cicloalquilo de 4, 5 ou 6 membros;

cada R_a é independentemente H, halogéneo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, OH, NH_2 , $-L_a$ -alquilo substituído ou não substituído, $-L_a$ -alcenilo substituído ou não substituído, $-L_a$ -heteroarilo substituído ou não substituído ou $-L_a$ -arilo substituído ou não substituído, em que L_a é uma ligação, O, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, NH, C(O), CH_2 , $-NHC(O)O$, $-NHC(O)$ ou $-C(O)NH$;



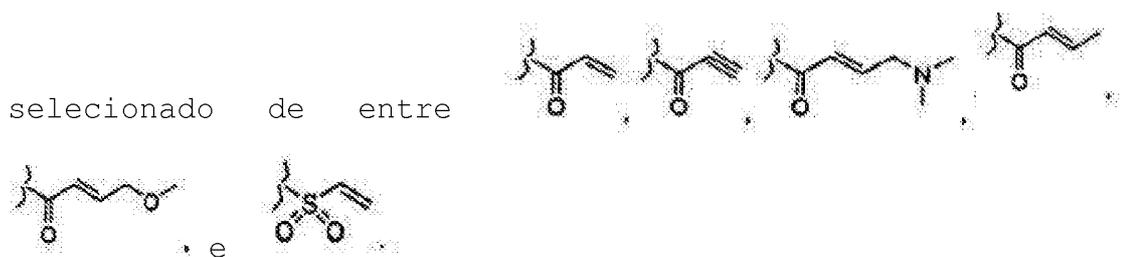
R_6 , R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H, alquilo inferior ou alquilo inferior substituído, heteroalquilo inferior ou heteroalquilo inferior substituído, cicloalquilo inferior substituído ou não substituído e heterocicloalquilo inferior substituído ou não substituído;

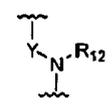
R_{12} é H ou alquilo inferior; ou

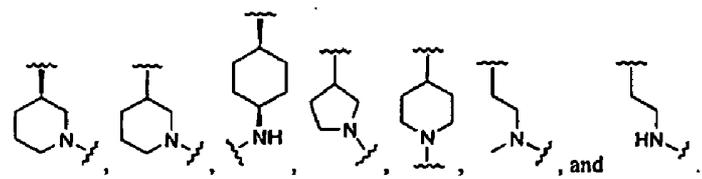
Y e R_{12} , tomados em conjunto, formam um anel heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros; e

seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis, sais farmaceuticamente aceitáveis.

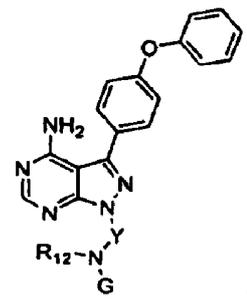
Em casos adicionais ou alternativos, G é



Em casos adicionais ou alternativos,  é selecionado de entre



Em casos adicionais ou alternativos, o composto de Fórmula (B) tem a seguinte estrutura de Fórmula (C):

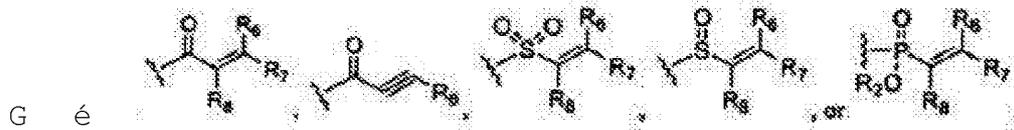


Fórmula (C)

Y é alquilo ou alquilo substituído ou um anel cicloalquilo de 4, 5 ou 6 membros;

R₁₂ é H ou alquilo inferior; ou

Y e R₁₂, tomados em conjunto, formam um anel heterocíclico de 4, 5, ou 6 membros;



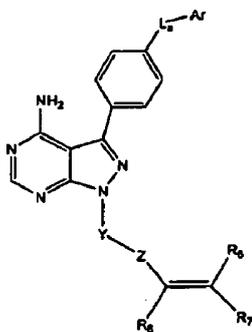
em que,

R_6 , R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H, alquilo inferior ou alquilo inferior substituído, heteroalquilo inferior ou heteroalquilo inferior substituído, cicloalquilo inferior substituído ou não substituído e heterocicloalquilo inferior substituído ou não substituído; e seus metabolitos ativos farmacologicamente aceitáveis, solvatos farmacologicamente aceitáveis, sais farmacologicamente aceitáveis ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis.

Num caso adicional ou alternativo, o grupo "G" de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B) ou Fórmula (C) é qualquer grupo que é utilizado para talhar as propriedades físicas e biológicas da molécula. Estas talha/modificações são conseguidas usando grupos que modulam a reatividade química de aceptadores de Michael, a acidez, a basicidade, a lipofilicidade, a solubilidade e outras propriedades físicas da molécula. As propriedades físicas e biológicas moduladas por estas modificações em G incluem, apenas a título exemplificativo, melhorar a reatividade química do grupo aceitador de Michael, a solubilidade, a absorção *in vivo*, o metabolismo *in vivo*. Mais, o metabolismo *in vivo* pode incluir, apenas a título de exemplo, controlar propriedades farmacocinéticas (PK) *in vivo*, atividades não pretendidas (*off-target*), toxicidades potenciais

associadas a interações com cypP450, interações medicamentosas e afins. Ademais, modificações em G, permitem talhar a eficácia *in vivo* do composto através da modulação, a título de exemplo, de ligação específica e não específica a proteínas plasmáticas e lípidos e distribuição nos tecidos *in vivo*.

Num caso adicional ou alternativo, existem compostos tendo a estrutura de Fórmula (D):



Fórmula (D)

em que

L_a é CH_2 , O, NH ou S;

Ar é um carbociclo aromático opcionalmente substituído ou um heterociclo aromático;

Y é um alquilo, heteroalquilo, carbociclo, heterociclo opcionalmente substituídos, ou uma sua combinação;

Z é $C(O)$, $OC(O)$, $NHC(O)$, $C(S)$, $S(O)_x$, $OS(O)_x$, $NHS(O)_x$, em que x é 1 ou 2; e

R_6 , R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H, alquilo, heteroalquilo, carbociclo, heterociclo ou suas combinações.

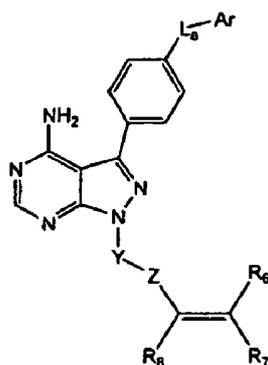
Num caso adicional ou alternativo, L_a é O.

Num caso adicional ou alternativo, Ar é fenilo.

Num caso adicional ou alternativo, Z é C(O).

Num caso adicional ou alternativo, cada um de R₁, R₂ e R₃ é H.

Num outro caso, é aqui proporcionado um composto de Fórmula (D). A Fórmula (D) é como se segue:



Fórmula (D)

em que:

L_a é CH₂, O, NH ou S;

Ar é um arilo substituído ou não substituído ou um heteroarilo substituído ou não substituído;

Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo;

Z é C(=O), OC(=O), NHC(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, em que x é 1 ou 2;

R₇ e R₈ são independentemente selecionados de entre H, alquilo C₁-C₄ não substituído, alquilo C₁-C₄ substituído, heteroalquilo C₁-C₄ não substituído, heteroalquilo C₁-C₄

substituído, cicloalquilo C₃-C₆ não substituído, cicloalquilo C₃-C₆ substituído, heterocicloalquilo C₂-C₆ não substituído e heterocicloalquilo C₂-C₆ substituído; ou

R₇ e R₈, tomados em conjunto, formam uma ligação;

R₆ é H, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, heteroalquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, alcoialquilo C₁-C₆, alquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ substituído ou não substituído, ou arilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo C₂-C₈ substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, alquil C₁-C₄(arilo), alquil C₁-C₄(heteroarilo), alquil C₁-C₄(cicloalquilo C₃-C₈) ou alquil C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈); e

ou seus metabolitos farmacologicamente aceitáveis, ou solventes farmacologicamente aceitáveis, sais farmacologicamente aceitáveis, ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis.

Para todos e qualquer dos casos, os substituintes podem ser selecionados a partir de um subconjunto das alternativas enunciadas. Por exemplo, em alguns casos, L_a é CH₂, O ou NH. Noutras formas de realização, L_a é O ou NH. E ainda noutras formas de realização, L_a é O.

Em alguns casos, Ar é um arilo substituído ou não substituído. Ainda noutras formas de realização, Ar é um arilo de 6 membros. Em alguns outros casos, Ar é fenilo.

Em algumas formas de realização, x é 2. Em ainda outras formas de realização, Z é C(=O), OC(=O), NHC(=O),

$S(=O)_x$, $OS(=O)_x$, ou $NHS(=O)_x$. Em algumas outras formas de realização, Z é $C(=O)$, $NHC(=O)$ ou $S(=O)_2$.

Em algumas formas de realização R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H, alquilo C_1-C_4 não substituído, alquilo C_1-C_4 substituído, heteroalquilo C_1-C_4 não substituído e heteroalquilo C_1-C_4 substituído; ou R_7 e R_8 , tomados em conjunto, formam uma ligação. Ainda noutros casos, cada um de R_7 e R_8 é H; ou R_7 e R_8 , tomados em conjunto, formam uma ligação.

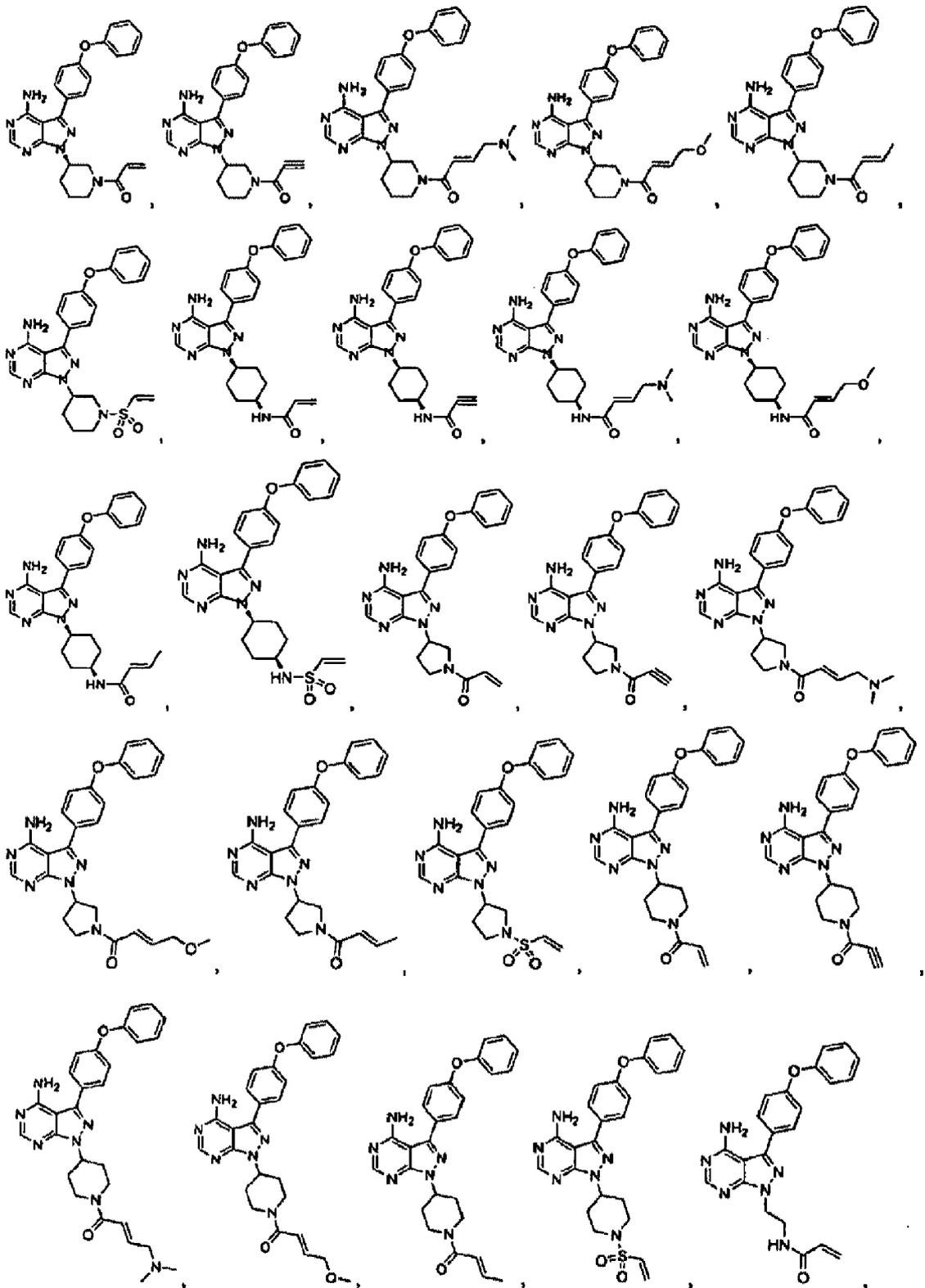
Em alguns casos, R_6 é H, alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, heteroalquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, alcoxialquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_2-N (alquilo C_1-C_3)₂, arilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, alquil C_1-C_4 (arilo), alquil C_1-C_4 (heteroarilo), alquil C_1-C_4 (cicloalquilo C_3-C_8) ou alquil C_1-C_4 (heterocicloalquilo C_2-C_8). Em algumas outras formas de realização, R_6 é H, alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, heteroalquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, alcoxialquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_2-N (alquilo C_1-C_3)₂, alquil C_1-C_4 (arilo), alquil C_1-C_4 (heteroarilo), alquil C_1-C_4 (cicloalquilo C_3-C_8) ou alquil C_1-C_4 (heterocicloalquilo C_2-C_8). Em ainda noutras formas de realização, R_6 é H, alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, $-CH_2-O-$ (alquilo C_1-C_3), $-CH_2-N$ (alquilo C_1-C_3)₂, alquil C_1-C_4 (fenilo) ou alquil C_1-C_4 (heteroarilo de 5 ou 6 membros). Em algumas formas de realização, R_6 é H, alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, $-CH_2-O-$ (alquilo C_1-C_3), $-CH_2-N$ (alquilo C_1-C_3)₂, alquil C_1-C_4 (fenilo) ou alquil C_1-C_4 (heteroarilo de

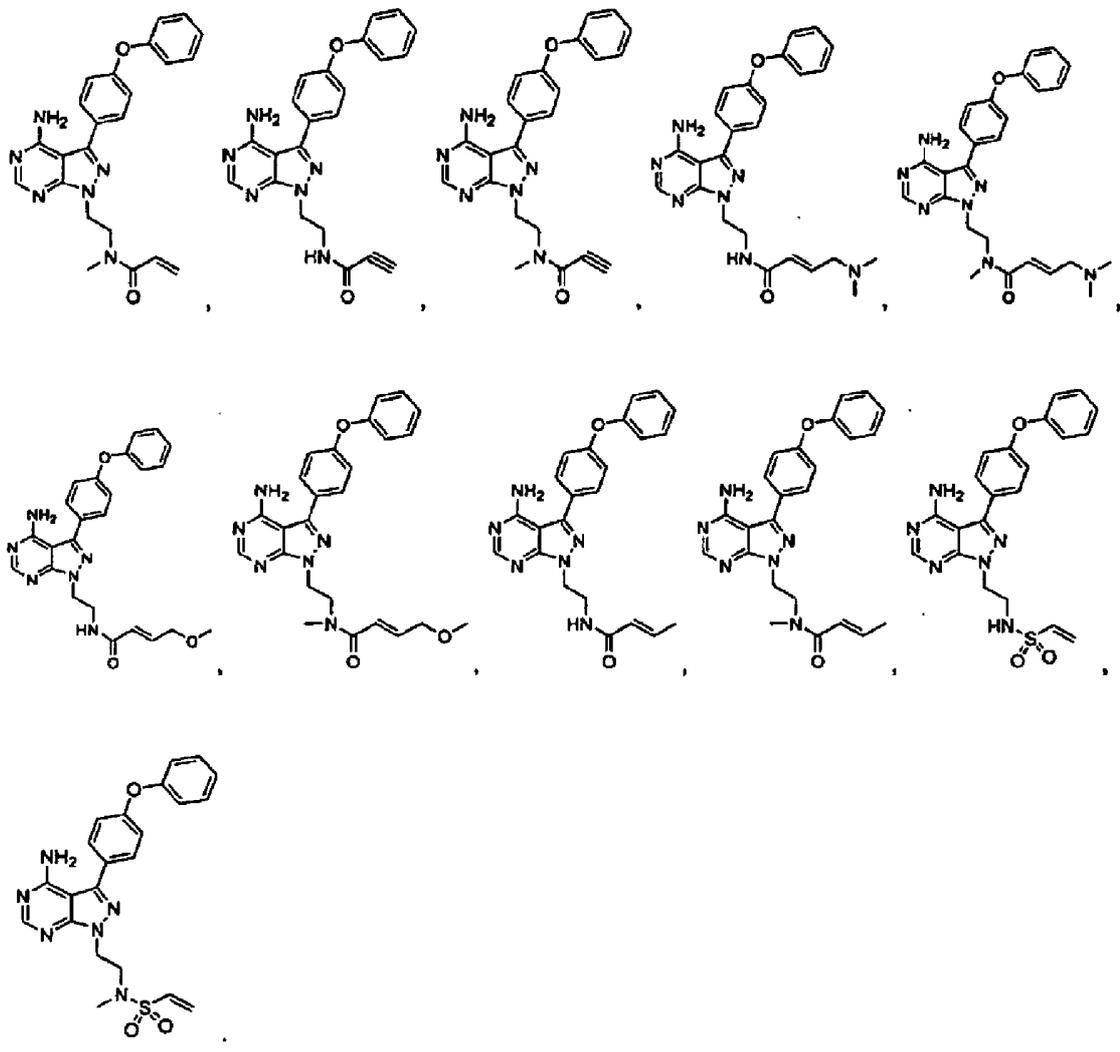
5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 átomos N), ou alquil C₁-C₄-
-(heterocicloalquilo de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2
átomos N).

Em alguns casos, Y é um grupo opcionalmente substituído de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo. Noutros casos, Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros, e heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros. Ainda noutras formas de realização, Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 5 ou 6 membros, heterocicloalquilo de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 átomos N. Em alguns outros casos, Y é um cicloalquilo de 5 ou 6 membros ou um heterocicloalquilo de 5 ou 6 membros contendo 1 ou 2 átomos N.

Qualquer combinação dos grupos acima descritos para as várias variáveis é aqui contemplada. Entende-se que podem ser selecionados, por uma pessoa competente na matéria, substituintes e padrões de substituição nos compostos aqui proporcionados para proporcionar compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser sintetizados por técnicas conhecidas do estado da técnica, assim como através daquelas aqui estabelecidas.

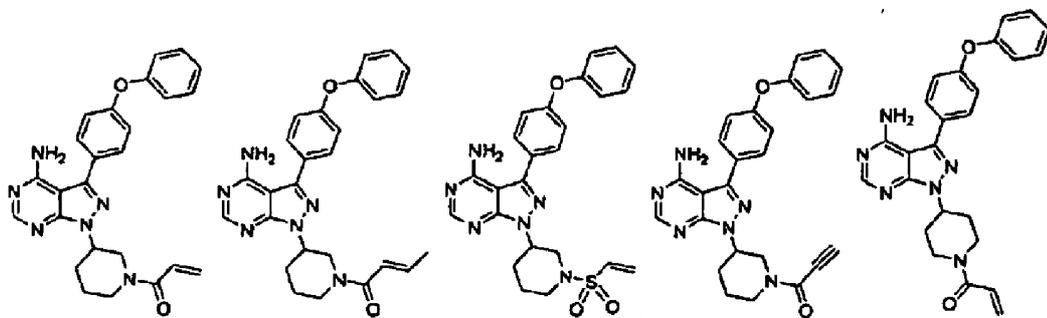
Casos adicionais de compostos de Fórmula (A), Fórmula (B) Fórmula (C), Fórmula (D) incluem compostos selecionados a partir do grupo constituído por:

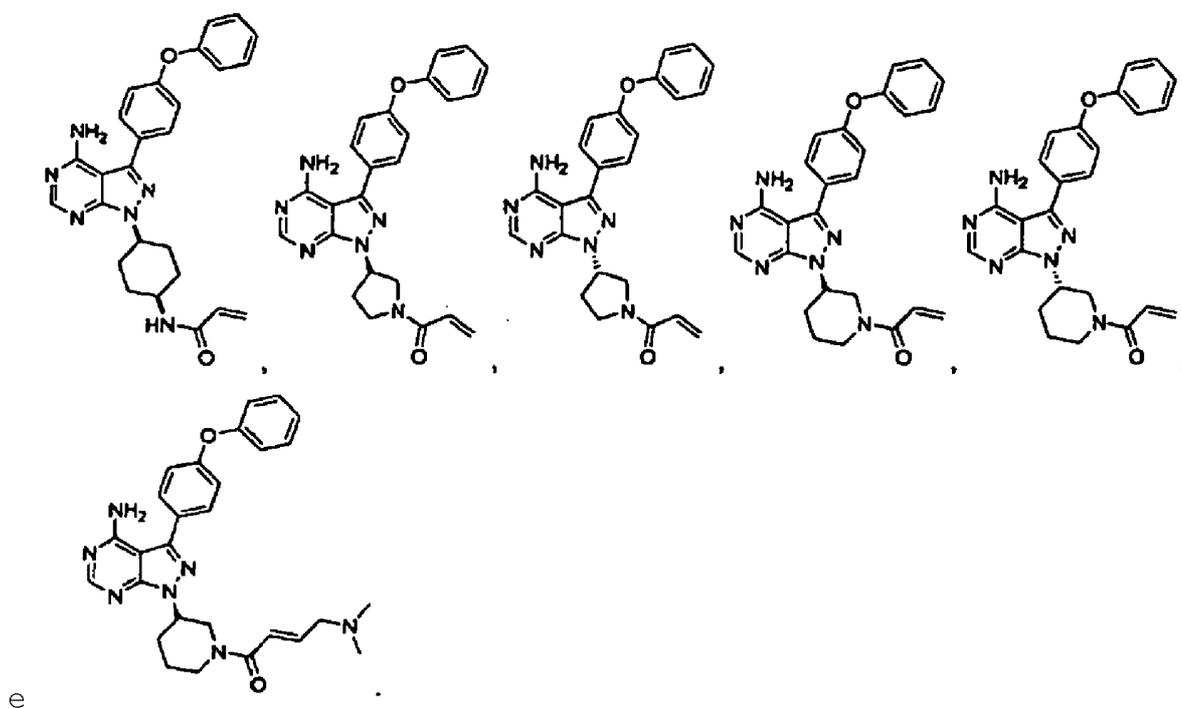




e

Em ainda outro caso, os compostos aqui descritos são selecionados de entre:





Num caso, é aqui descrito um composto selecionado de entre:

1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **4**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Composto **5**); 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)sulfoniletano (Composto **6**); 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-in-1-ona (Composto **8**); 1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **9**); N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclo-hexil)acrilamida (Composto **10**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-

-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **11**); 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **12**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **13**); 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **14**); e (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Composto **15**).

Ao longo de toda a especificação, os grupos e seus substituintes podem ser escolhidos por um perito na matéria para proporcionar porções e compostos estáveis.

Os compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A) ou Fórmula (B) ou Fórmula (C) ou Fórmula (D) podem inibir irreversivelmente a Btk e podem ser utilizados para tratar pacientes que sofrem de doenças ou condições dependentes da tirosina-quinase de Bruton ou mediadas pela tirosina-quinase de Bruton incluindo, mas sem constituir limitação, cancro, doenças autoimunes e outras doenças inflamatórias.

Preparação de Compostos

Os compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) podem ser

sintetizados utilizando técnicas padrão de síntese conhecidas dos peritos na técnica ou utilizando métodos conhecidos do estado da técnica em combinação com métodos aqui descritos. Adicionalmente, solventes, temperaturas e outras condições de reação aqui apresentados, podem variar de acordo com os peritos na técnica. Como orientação adicional, podem também ser utilizados os seguintes métodos de síntese.

As reações podem ser empregues numa sequência linear para proporcionar os compostos aqui descritos ou podem ser utilizadas para sintetizar fragmentos que são juntos subsequentemente pelos métodos aqui descritos e/ou conhecidos do estado da técnica.

Formação de Ligações Covalentes pela Reação de um Electrófilo com um Nucleófilo

Os compostos aqui descritos podem ser modificados pela utilização de diversos eletrófilos ou nucleófilos para formar novos grupos funcionais ou substituintes. O quadro 1 intitulado "Exemplos de Ligações Covalentes e Seus Precursores" enuncia exemplos selecionados de ligações covalentes e grupos funcionais precursores que originam, e podem ser utilizados como orientação no que diz respeito à variedade de combinações de eletrófilos e nucleófilos disponíveis. Os grupos funcionais precursores são apresentados como grupos eletrófilos e grupos nucleófilos.

QUADRO 1

Exemplos de Ligações Covalentes e Seus Precursores

Produto da Ligação Covalente	Electrófilo	Neutrófilo
Carboxamidas	Ésteres ativados	aminas/anilinas
Carboxamidas	acilazidas	aminas/anilinas
Carboxamidas	halogenetos de acilo	aminas/anilinas
Ésteres	halogenetos de acilo	álcoois/fenóis
Ésteres	acilnitrilos	álcoois/fenóis
Carboxamidas	acilnitrilos	aminas/anilinas
Iminas	Aldeídos	aminas/anilinas
Hidrazonas	aldeídos ou cetonas	Hidrazinas
Oximas	aldeídos ou cetonas	Hidroxilaminas
Alquilaminas	halogenetos de alquilo	aminas/anilinas
Ésteres	halogenetos de alquilo	ácidos carboxílicos
Tioéteres	halogenetos de alquilo	Tióis
Éteres	halogenetos de alquilo	álcoois/fenóis
Tioéteres	alquilsulfonatos	Tióis
Ésteres	alquilsulfonatos	ácidos carboxílicos
Éteres	alquilsulfonatos	álcoois/fenóis
Ésteres	Anidridos	álcoois/fenóis
Carboxamidas	Anidridos	aminas/anilinas
Tiofenóis	halogenetos de arilo	Tióis
Arilaminas	halogenetos de arilo	Aminas
Tioéteres	azindinas	Tióis
Ésteres boronato	boronatos	Glicóis
Carboxamidas	ácidos carboxílicos	aminas/anilinas
Ésteres	ácidos carboxílicos	Álcoois
hidrazinas	Hidrazidas	ácidos carboxílicos
N-Acilureias ou Anidridos	carbodi-imidas	ácidos carboxílicos
Ésteres	diazoalcanos	ácidos carboxílicos
Tioéteres	epóxidos	Tióis
Tioéteres	halogenoacetamidas	Tióis
Aminotriazinas	halogenotriazinas	aminas/anilinas
Éteres de triazinilo	halogenotriazinas	álcoois/fenóis

(continuação)

Produto da Ligação Covalente	Electrófilo	Neutrófilo
Amidinas	imidoésteres	aminas/anilinas
Ureias	Isocianatos	aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	álcoois/fenóis
Tioureias	isotiocianatos	aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidias	Tióis
Ésteres de fosfito	fosforamiditos	Álcoois
Éteres silílicos	Halogenetos de sililo	Álcoois
Alquilaminas	ésteres sulfonato	aminas/anilinas
Tioéteres	ésteres sulfonato	Tióis
Ésteres	ésteres sulfonato	ácidos carboxílicos
Éteres	ésteres sulfonato	Álcoois
Sulfonamidas	halogenetos de sulfonilo	aminas/anilinas
Ésteres sulfonato	halogenetos de sulfonilo	Fenóis/álcoois
Alquiltiol	éster α,β -insaturado	tióis
Éteres alquílicos	éster α,β -insaturado	álcoois
Alquilaminas	éster α,β -insaturado	aminas
Alquiltiol	Vinilsulfona	tióis
Éteres alquílicos	Vinilsulfona	álcoois
Alquilaminas	Vinilsulfona	aminas
Sulfureto de vinilo	propargilamida	Tiol

Utilização de Grupos Protetores

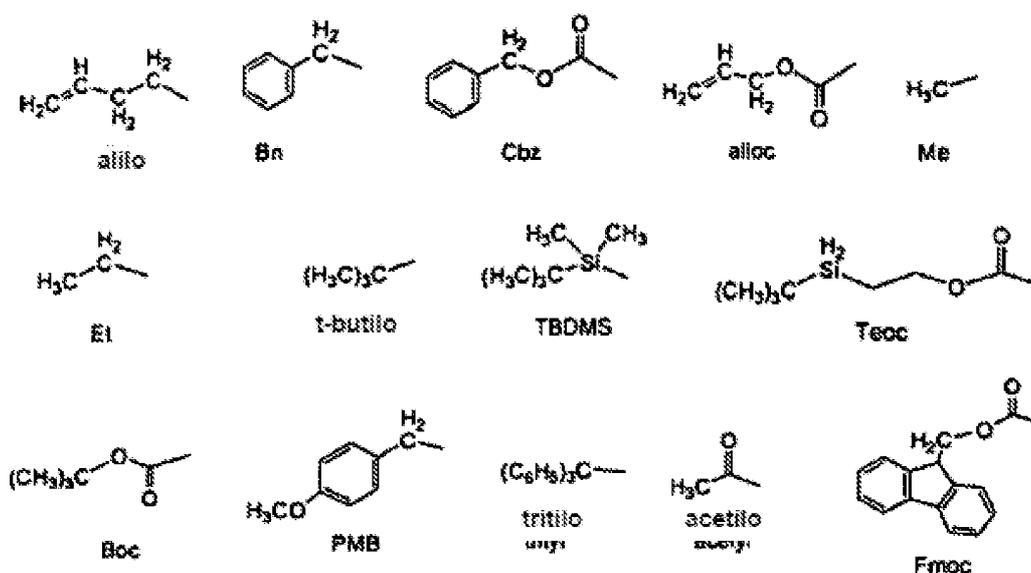
Nas reações descritas, poderá ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidroxil, amino, imino, tio ou carboxil, quando estes são pretendidos no produto final, para evitar a sua participação indesejada nas reações. Os grupos protetores são utilizados para bloquear algumas ou todas as porções reativas e impedir que estes grupos participem em reações químicas até que o grupo protetor seja removido. Cada grupo protetor

pode ser removível por diferentes meios. Os grupos protetores que são clivados sob condições de reação totalmente díspares cumprem os requisitos de remoção diferencial. Os grupos protetores podem ser removidos por ácido, base e hidrogenólise. Grupos tais como tritilo, dimetoxitritilo, acetal e t-butildimetilsililo são lábeis aos ácidos e podem ser utilizados para proteger porções reativas carboxi e hidroxí na presença de grupos amino protegidos com grupos Cbz, os quais são removíveis por hidrogenólise, e grupos Fmoc que são lábeis às bases. As porções ácido carboxílico e hidroxí reativas podem ser bloqueadas com grupos lábeis às bases tais como, mas sem constituir limitação, metilo, etilo e acetilo, na presença de amins bloqueadas com grupos lábeis aos ácidos tais como carbamato de t-butilo ou com carbamatos que são estáveis tanto na presença de ácidos como de bases mas são hidroliticamente removíveis.

As porções ácido carboxílico e hidroxí reativas também podem ser bloqueadas com grupos protetores hidroliticamente removíveis tais como o grupo benzilo, enquanto os grupos amino capazes de formar ligações de hidrogénio com ácidos podem ser bloqueados com grupos lábeis às bases tais como o Fmoc. As porções ácido carboxílico reativas podem ser protegidas mediante conversão em compostos ésteres simples como aqui exemplificado, ou podem ser bloqueadas com grupos protetores removíveis por oxidação tais como 2,4-dimetoxibenzilo, enquanto os grupos amino coexistentes podem ser bloqueados com carbamatos de sililo lábeis ao fluoreto.

Os grupos bloqueadores alilo são úteis na presença de grupos protetores contra ácidos e bases uma vez que os primeiros são estáveis e podem subsequentemente ser removidos por catalisadores metálicos ou pi-ácidos. Por exemplo, um ácido carboxílico bloqueado com alilo pode ser desprotegido através de uma reação catalisada por Pd⁰ na presença de grupos protetores carbamato de t-butilo lábil aos ácidos ou aminoacetato lábil às bases. Ainda uma outra forma de grupo protetor é uma resina à qual um composto ou um intermediário pode ser ligado. Enquanto o resíduo estiver ligado à resina, esse grupo funcional está bloqueado e não pode reagir. Uma vez libertado da resina, o grupo funcional está disponível para reagir.

Tipicamente, os grupos protetores/bloqueadores podem ser selecionados de entre:



Outros grupos protetores, bem como uma descrição

detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos protetores e sua remoção, estão descritos em Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a Ed., John Willey & Sons, Nova Iorque, NY, 1999, e em Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nova Iorque, NY, 1994.

Síntese de Compostos

Em certas formas de realização, são aqui proporcionados métodos de produção e métodos de utilização de compostos inibidores de tirosina-quinase aqui descritos. Em certas formas de realização, os compostos aqui descritos podem ser sintetizados utilizando os esquemas de síntese seguintes. Os compostos podem ser sintetizados utilizando metodologias análogas às descritas abaixo mediante uso dos materiais de partida alternativos adequados.

São aqui descritos compostos que inibem a atividade de tirosina-quinases, tais como a Btk, e processos para a sua preparação. Também são aqui descritos sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos farmacologicamente aceitáveis, metabolitos farmacologicamente ativos e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis daqueles compostos. São ainda proporcionadas composições farmacêuticas que incluem pelo menos um daqueles compostos ou um sal farmacologicamente aceitável, um solvato farmacologicamente aceitável, um metabolito farmacologicamente ativo ou um pró-fármaco farmacologicamente aceitável daqueles compostos.

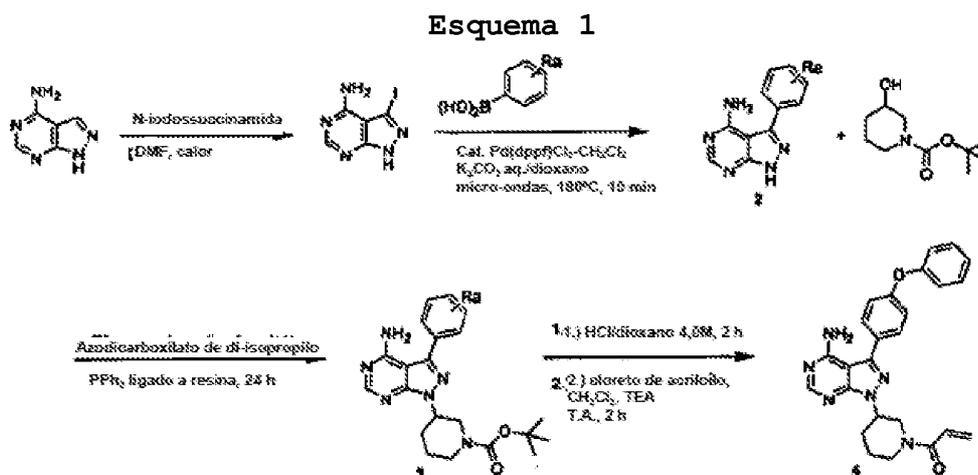
O material de partida utilizado para a síntese dos compostos aqui descritos pode ser sintetizado ou pode ser obtido de fontes comerciais, tais como, mas não limitadas a, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin), Bachem (Torrance, California), ou Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Os compostos aqui descritos, e outros compostos relacionados contendo diferentes substituintes, podem ser sintetizados utilizando técnicas e materiais conhecidos dos peritos na técnica, tal como descrito, por exemplo, em March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., (Wiley 1992); Carey e Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., Vols. A e B (Plenum 2000, 2001); Green e Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3rd Ed., (Wiley 1999); Fieser e Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17 (John Wiley & Sons, 1991); Rodd, *Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 e Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); e Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Outros métodos para a síntese de compostos aqui descritos podem ser encontrados na publicação do pedido internacional de patente WO 01/01982901, Arnold *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 2167-2170; Burchat *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 1687-1690. Métodos gerais para a preparação de compostos como aqui divulgados podem ser derivados de reações conhecidas do estado da técnica, e as reações podem ser modificadas pelo uso de condições e de reagentes apropriados, como será reconhecido por um perito, para a introdução das várias porções encontradas nas

fórmulas como aqui proporcionadas. Como orientação, podem ser utilizados os métodos de síntese seguintes.

Os produtos das reações podem ser isolados e purificados, se desejado, utilizando técnicas convencionais, incluindo, mas não limitadas a, filtração, destilação, cristalização, cromatografia e afins. Estes materiais podem ser caracterizados utilizando meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

Os compostos aqui descritos podem ser preparados usando os métodos sintéticos aqui descritos sob a forma de um isômero único ou de uma mistura de isômeros.

Um exemplo de uma abordagem sintética para a preparação de compostos de qualquer das Fórmulas (A), (B), (C) ou (D) é mostrado no Esquema 1.



A halogenação de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina comercialmente disponível proporciona uma entrada

para a síntese de compostos de Fórmulas (A), (B), (C) e/ou (D). Numa forma de realização, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina é tratada com N-iodossuccinamida para dar 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. Reações de acoplamento cruzado catalisadas por metal são então realizadas com a 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. Numa forma de realização, o acoplamento cruzado mediado por paládio de um ácido fenilborónico adequadamente substituído sob condições básicas, produz o intermediário **2**. O intermediário **2** é acoplado com N-Boc-3-hidroxipiperidina (como exemplo) através da reação de Mitsunobu para originar o intermediário **3** protegido com Boc (*terc*-butiloxicarbonilo). Depois da desproteção com ácido, o acoplamento com, mas sem constituir limitação, um cloreto de ácido, tal como, mas sem constituir limitação, cloreto de acrilóilo, completa a síntese para dar o composto **4**.

Utilizando os métodos de síntese aqui descritos, assim como os conhecidos do estado da técnica, os inibidores da tirosina-quinase tal como aqui revelados são obtidos com bons rendimentos e pureza. Os compostos preparados através dos métodos aqui divulgados são purificados através de meios convencionais na técnica, tais como, por exemplo, filtração, recristalização, cromatografia, destilação e suas combinações.

Qualquer combinação dos grupos acima descritos para as várias variáveis é aqui contemplada. Entende-se que substituintes e padrões de substituição nos compostos aqui

proporcionados podem ser selecionados, por um perito vulgar na técnica para proporcionar compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser sintetizados por técnicas conhecidas do estado da técnica, assim como através daquelas aqui estabelecidas.

Formas Adicionais de Compostos

Os compostos aqui revelados têm uma estrutura de qualquer uma das Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). Entenda-se que, quando é feita referência aos compostos aqui descritos, pretende-se incluir compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), bem como todos os compostos específicos que recaem no âmbito destas fórmulas genéricas, exceto se for indicado o contrário.

Os compostos aqui descritos podem possuir um ou mais estereocentros e cada centro pode existir na configuração R ou S. Os compostos aqui apresentados incluem todas as formas diastereoisoméricas, enantioméricas e epiméricas bem como as suas misturas apropriadas. Os estereoisómeros podem ser obtidos, se desejável, por métodos conhecidos do estado da técnica, como por exemplo, a separação de estereoisómeros por cromatografia em coluna quiral.

As misturas diastereoisoméricas podem ser separadas nos seus diastereoisómeros individuais com base nas suas diferenças físico-químicas através de métodos conheci-

dos, por exemplo, mediante cromatografia e/ou cristalização fracionada. Numa forma de realização, os enantiómeros podem ser separados por cromatografia em coluna quiral. Noutras formas de realização, os enantiómeros podem ser separados por conversão da mistura enantiomérica numa mistura diastereoisomérica mediante reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, álcool), separação dos diastereoisómeros e conversão (por exemplo, hidrólise) dos diastereoisómeros individuais nos enantiómeros puros correspondentes. Todos estes isómeros, incluindo diastereoisómeros, enantiómeros e suas misturas, são considerados parte integrante das composições aqui descritas.

Os métodos e formulações aqui descritos incluem o uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos) ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos aqui descritos. Em algumas situações, os compostos podem existir sob a forma de tautómeros. Todos os tautómeros estão incluídos no âmbito dos compostos aqui apresentados. Adicionalmente, os compostos aqui descritos podem existir tanto em formas não solvatadas como solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol e afins. As formas solvatadas dos compostos aqui apresentados são também consideradas como sendo aqui reveladas.

Os compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) na forma não oxidada, podem ser preparados a partir de *N*-óxidos de compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula

(B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), por tratamento com um agente redutor, tal como, mas sem constituir limitação, enxofre, dióxido de enxofre, trifenilfosfina, boro-hidreto de lítio, boro-hidreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, ou afins, num solvente orgânico inerte adequado, tal como, acetonitrilo, etanol, dioxano aquoso, ou afins, de 0° a 80°C.

Nalguns casos, os compostos aqui descritos são preparados na forma de pró-fármacos. Um "pró-fármaco" refere-se a um agente que é convertido no fármaco progenitor *in vivo*. Os pró-fármacos são muitas vezes úteis porque, em algumas situações, podem ser mais facilmente administráveis do que o fármaco progenitor. Podem, por exemplo, ficar bio-disponíveis por administração oral enquanto o progenitor não o fica. O pró-fármaco pode também ter solubilidade melhorada em composições farmacêuticas relativamente ao fármaco progenitor. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco seria um composto aqui descrito que é administrado como sob a forma de um éster (o "pró-fármaco") para facilitar a transmissão através de uma membrana celular onde a solubilidade em água é prejudicial para a mobilidade, mas que é depois metabolicamente hidrolisado no ácido carboxílico, a entidade ativa, uma vez no interior da célula onde a solubilidade em água é benéfica. Um outro exemplo de um pró-fármaco poderá ser um péptido curto (poliaminoácido) ligado a um grupo ácido onde o péptido é metabolizado para revelar a porção ativa. Em certos casos, após administração *in vivo*, um pró-fármaco é convertido quimicamente na forma

biologicamente, farmacologicamente ou terapeuticamente ativa do composto. Em certos casos, um pró-fármaco é metabolizado enzimaticamente através de um ou mais passos ou processos, na forma biológica, farmacêutica ou terapeuticamente ativa do composto. Para produzir um pró-fármaco, um composto farmacologicamente ativo é modificado de modo a que o composto ativo seja regenerado após a administração *in vivo*. O pró-fármaco pode ser concebido para alterar a estabilidade metabólica ou as características de transporte de um fármaco, para mascarar efeitos secundários ou toxicidade, para melhorar o sabor de um fármaco ou para alterar outras características ou propriedades de um fármaco. Em virtude do conhecimento de processos farmacodinâmicos e metabolismos de fármacos *in vivo*, os peritos nesta especialidade, uma vez conhecido um composto farmacologicamente ativo, podem conceber pró-fármacos do composto, (ver, por exemplo, Nogrady (1985), *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, páginas 388-392); Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401; Saulnier e outros, (1994), *Radioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985).

As formas pró-fármacos dos compostos aqui descritos em que o pró-fármaco é metabolizado *in vivo* para produzir um derivado conforme aqui estabelecido estão incluídas dentro do âmbito e alcance das reivindicações. Em alguns casos, alguns dos compostos aqui descritos podem ser um pró-fármaco para um outro derivado ou composto ativo.

Os pró-fármacos são muitas vezes úteis porque, em algumas situações, podem ser mais facilmente administráveis do que o fármaco progenitor. Podem, por exemplo, ficar bio-disponíveis por administração oral enquanto o progenitor não o fica. O pró-fármaco pode também ter solubilidade melhorada em composições farmacêuticas relativamente ao fármaco progenitor. Os pró-fármacos podem ser concebidos como derivados de fármacos reversíveis, para utilização como modificadores para melhorar o transporte dos fármacos para tecidos específicos dos locais. Em algumas formas de realização, a conceção de um pró-fármaco aumenta a solubilidade em água efetiva. Ver, por exemplo, Fedorak e outros, *Am. J. Physiol*, 269:G210-218 (1995); McLeod e outros, *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus e outros, *Biomed Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen e H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen e outros, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula e outros, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi e V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series; e Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Locais na porção anel aromático dos compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) podem ser suscetíveis a várias reações metabólicas, pelo que a incorporação de substituintes apropriados nas estruturas de anel aromático, tais como, apenas

a título exemplificativo, halogéneos, pode reduzir, minimizar ou eliminar esta via metabólica.

Os compostos aqui descritos incluem compostos isotopicamente marcados, os quais são idênticos àqueles recitados nas várias fórmulas e estruturas aqui apresentadas, exceto quanto ao facto de que um ou mais átomos estão substituídos por um átomo com uma massa atómica ou número de massa diferente da massa atómica ou número de massa normalmente encontrados na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos presentes compostos incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, flúor e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , respetivamente. Certos compostos isotopicamente marcados aqui descritos, por exemplo aqueles nos quais são incorporados isótopos radioativos tais como ^3H e ^{14}C , são úteis em ensaios à distribuição nos tecido de fármacos e/ou substratos. Mais, a substituição com isótopos tais como deutério, isto é, ^2H , pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, aumento da meia-vida *in vivo* ou redução das necessidades de dosagem.

Em casos adicionais ou outros os compostos aqui descritos são metabolizados após a administração a um organismo disso necessitado para produzir um metabolito que é então usado para produzir um efeito desejado, incluindo um efeito terapêutico desejado.

Os compostos aqui descritos podem ser formados, e/ou usados, sob a forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Os tipos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas sem constituir limitação: (1) sais de adição de ácido, formados pela reação da forma de base livre do composto com um ácido inorgânico farmaceuticamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, e afins; ou com um ácido orgânico tal como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carbocílico, ácido gluco-heptônico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiônico, ácido trimetilacético, ácido (butil terciário)acético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e afins; (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto progenitor é substituído por um ião metálico, por exemplo, um ião de metal alcalino (por exemplo, lítio, sódio, potássio), um ião alcalino-terroso (por exemplo, magnésio ou cálcio), ou um ião de alumínio; ou se

coordena com uma base orgânica. As bases orgânicas aceitáveis incluem etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, e afins. As bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e afins.

Os correspondentes contraíões dos sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser analisados e identificados utilizando métodos variados incluindo, mas sem constituir limitação, cromatografia de troca iónica, cromatografia iónica, electroforese capilar, plasma indutivamente acoplado, espectroscopia de absorção atómica, espectrometria de massa, ou qualquer sua combinação.

Os sais são recuperados mediante a utilização de pelo menos uma das seguintes técnicas: filtração, precipitação com um não solvente seguida de filtração, evaporação do solvente, ou, no caso de soluções aquosas, liofilização.

Deverá ser entendido que uma referência a um sal farmacêuticamente aceitável inclui as suas formas com adição de solventes ou as suas formas cristalinas, em particular solvatos e polimorfos. Os solvatos contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente e podem ser formados durante o processo de cristalização com solventes farmacêuticamente aceitáveis tais como água, etanol e afins. São formados hidratos quando o solvente é água, ou são formados alcoolatos quando o solvente é

álcool. Os solvatos dos compostos aqui descritos podem ser convenientemente preparados ou formados durante os processos aqui descritos. Adicionalmente, os compostos aqui proporcionados podem existir tanto em formas não solvatadas como solvatadas. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os fins dos compostos e métodos aqui proporcionados.

Deverá ser entendido que uma referência a um sal inclui as suas formas com adição de solventes ou as suas formas cristalinas, em particular solvatos ou polimorfos. Os solvatos contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente, e são, muitas vezes, formados durante o processo de cristalização com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol e afins. São formados hidratos quando o solvente é água, ou são formados alcoolatos quando o solvente é álcool. Os polimorfos incluem os diferentes arranjos de empacotamento cristalino da mesma composição elementar de um composto. Os polimorfos normalmente têm diferentes padrões de difração de raios-X, espectros de infravermelhos, pontos de fusão, densidade, dureza, formas de cristais, propriedades óticas e elétricas, estabilidade e solubilidade. Fatores vários, tais como o solvente de recristalização, a velocidade de cristalização e a temperatura de armazenamento, podem levar ao domínio de uma única forma cristalina.

Os compostos aqui descritos podem estar em várias formas incluindo, mas sem constituir limitação, formas

amorphas, formas moídas e formas em nanopartículas. Adicionalmente, os compostos aqui descritos incluem formas cristalinas também conhecidas como polimorfos. Os polimorfos incluem os diferentes arranjos de empacotamento cristalino da mesma composição elementar de um composto. Os polimorfos normalmente têm diferentes padrões de difração de raios-X, espectros de infravermelhos, pontos de fusão, densidade, dureza, formas de cristais, propriedades óticas e elétricas, estabilidade e solubilidade. Fatores vários, tais como o solvente de recristalização, a velocidade de cristalização e a temperatura de armazenamento, podem levar ao domínio de uma única forma cristalina.

A triagem e caracterização dos sais farmacêuticamente aceitáveis, polimorfos e/ou solvatos podem ser realizadas utilizando uma variedade de técnicas incluindo, mas sem constituir limitação, análise térmica, difração de raios-X, espectroscopia, sorção de vapor e microscopia. Os métodos de análise térmica visam processos de degradação termoquímica ou termofísicos incluindo, mas sem constituir limitação transições polimórficas, e esses métodos são utilizados para analisar as relações entre as formas polimórficas, determinar perdas de peso, para encontrar a temperatura de transição vítrea ou para estudos de compatibilidade de excipientes. Tais métodos incluem, mas sem constituir limitação, calorimetria diferencial de varrimento (DSC), calorimetria diferencial de varrimento modulada (MDCS), análises termogravimétricas (TGA) e análises termogravimétricas e de infravermelhos (TG/IV). Os métodos de difração

de raios-X incluem, mas sem constituir limitação, difratômetros de cristal único e de pó e fontes de sincrotrão. As várias técnicas espectroscópicas utilizadas incluem, mas sem constituir limitação, Raman, FTIR, UVIS e NMR (estado líquido e sólido). As várias técnicas de microscopia incluem, mas sem constituir limitação, microscopia de luz polarizada, microscopia eletrônica de varrimento (SEM) com análise de energia dispersiva de raios X (EDX), microscopia eletrônica de varrimento ambiental com EDX (em atmosfera gasosa ou de vapor de água), microscopia de IV e microscopia Raman.

Ao longo de toda a especificação, os grupos e os seus substituintes podem ser selecionados por um perito na matéria para proporcionar porções e compostos estáveis.

Composição/Formulação Farmacêuticas

As composições farmacêuticas podem ser formuladas de forma convencional utilizando um ou mais transportadores fisiologicamente aceitáveis incluindo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser utilizadas farmacêuticamente. A formulação correta depende da via de administração selecionada. Quaisquer das bem conhecidas técnicas, transportadores e excipientes podem ser utilizados conforme adequado e conforme entendido na matéria. Um sumário de composições farmacêuticas aqui descritas pode ser encontrado, por exemplo, em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*,

19^a Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover e John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, H.A. e Lachman, L., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Eds. Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; e *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7.^a Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), aqui incorporadas por referência na sua globalidade.

Uma composição farmacêutica, como aqui utilizada, refere-se a uma mistura de um composto aqui descrito, tal como, por exemplo, os compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), com outros componentes químicos, tais como transportadores, estabilizantes, diluentes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes espessantes e/ou excipientes. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um organismo. Na prática dos métodos de tratamento ou utilização aqui proporcionados, quantidades terapêuticamente eficazes dos compostos aqui descritos são administradas numa composição farmacêutica a um mamífero com uma doença, distúrbio ou condição a tratar. Preferencialmente, o mamífero é um ser humano. Uma quantidade terapêuticamente eficaz pode variar largamente dependendo da gravidade da doença, da idade e da saúde relativa do indivíduo, da potência do composto utilizado e de outros fatores. Os compostos podem ser usados sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos como componentes de misturas.

Em certos casos, as composições podem também incluir um ou mais agentes de ajustamento de pH ou agentes tamponantes, incluindo ácidos tais como os ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico e clorídrico; bases como hidróxido de sódio, fosfato de sódio, borato de sódio, citrato de sódio, acetato de sódio, lactato de sódio e tris-hidroximetilaminometano; e tampões tais como citrato/-dextrose, bicarbonato de sódio e cloreto de amónio. Estes ácidos, bases e tampões são incluídos numa quantidade necessária para manter o pH da composição numa gama aceitável.

Noutros casos, as composições podem também incluir um ou mais sais numa quantidade necessária para levar a osmolalidade da composição a uma gama aceitável. Estes sais incluem aqueles que contêm catiões de sódio, potássio ou amónio e aniões cloreto, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato ou bis-sulfito; sais adequados incluem cloreto de sódio, cloreto de potássio, tiosulfato de sódio, bissulfito de sódio e sulfato de amónio.

A expressão "combinação farmacêutica" como aqui utilizada, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais do que um ingrediente ativo e inclui tanto combinações fixas como não fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto aqui descrito e um coagente, são ambos administrados em simultâneo a um

paciente sob a forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto aqui descrito e um coagente, são administrados a um paciente sob a forma de entidades separadas quer simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente sem limites específicos de intervalos de tempo, em que essa administração proporciona níveis eficazes dos dois compostos ao corpo do paciente. Este último também é aplicável à terapia de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

As formulações farmacêuticas aqui descritas podem ser administradas a um indivíduo por múltiplas vias de administração, incluindo mas não limitadas às vias de administração oral, parentérica (por exemplo, intravenosa, subcutânea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, retal ou transdérmica. As formulações farmacêuticas aqui descritas incluem, mas sem constituir limitação, dispersões aquosas líquidas, dispersões autoemulsionantes, soluções sólidas, dispersões lipossômicas, aerossóis, formas de dosagem sólidas, pós, formulações de libertação imediata, formulações de libertação controlada, formulações de dissolução rápida, comprimidos, cápsulas, pílulas, formulações de libertação retardada, formulações de libertação alargada, formulações de libertação pulsátil, formulações de multipartículas e formulações mistas de libertação imediata e controlada.

As composições farmacêuticas incluindo um compos-

to aqui descrito podem ser fabricadas de forma convencional, como, apenas a título exemplificativo, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, produção de drageias, levigação, emulsão, encapsulamento, retenção ou compressão.

As composições farmacêuticas aqui descritas incluem pelo menos um composto aqui descrito, tal como, por exemplo, um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), como um ingrediente ativo numa forma de ácido livre ou base livre, ou numa forma de sal farmacêuticamente aceitável. Adicionalmente, os métodos e composições farmacêuticas aqui descritos incluem o uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos) bem como metabolitos ativos destes compostos, com o mesmo tipo de atividade. Em algumas situações, os compostos podem existir na forma de tautómeros. Todos os tautómeros estão incluídos no âmbito dos compostos aqui apresentados. Adicionalmente, os compostos aqui descritos podem existir na forma não solvatada bem como na forma solvatada com solventes farmacêuticamente aceitáveis tais como água, etanol e afins. As formas solvatadas dos compostos aqui apresentados são também consideradas como sendo aqui reveladas.

Os "agentes antiespumantes" reduzem a formação de espuma durante o processamento, a qual pode resultar na coagulação de dispersões aquosas, bolhas na película acabada ou prejudicar genericamente o processamento. Agentes

antiespumantes exemplificativos incluem emulsões de silício ou sesquiolato de sorbitano.

Os "antioxidantes" incluem, por exemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sódio, ácido ascórbico, metabissulfito de sódio e tocoferol. Em certas formas de realização, os antioxidantes melhoram a estabilidade química onde requerida.

Em certos casos, as composições aqui proporcionadas também podem incluir um ou mais conservantes para inibir a atividade microbiana. Conservantes adequados incluem substâncias que contêm mercúrio tais como merfen e tiomer-sal; dióxido de cloro estabilizado; e compostos de amônio quaternário tais como cloreto de benzalcônio, brometo de cetiltrimetilamônio e cloreto de cetilpiridínio.

As formulações aqui descritas podem beneficiar de antioxidantes, agentes quelantes de metais, compostos contendo tiol, e outros agentes estabilizantes em geral. Exemplos de tais agentes estabilizantes, incluem, mas sem constituir limitação: (a) cerca de 0,5% a cerca de 2% *m/v* de glicerol, (b) cerca de 0,1% a cerca de 1% *m/v* de metionina, (c) cerca de 0,1% a cerca de 2% *m/v* de monotioglicerol, (d) cerca de 1 mM a cerca de 10 mM de EDTA, (e) cerca de 0,01% a cerca de 2% *m/v* de ácido ascórbico, (f) 0,003% a cerca de 0,02% *m/v* de polissorbato 80, (g) 0,001% a cerca de 0,05% *m/v* de polissorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polissulfato

de pentosano e outros heparinoides, (m) catiões bivalentes tais como de magnésio e de zinco, ou (n) suas combinações.

Os "aglutinantes" conferem qualidades coesivas e incluem, por exemplo, ácido algínico e seus sais; derivados de celulose tais como carboximetilcelulose, metilcelulose (por exemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose (por exemplo, Klucel®), etilcelulose (por exemplo, Ethocel®), e celulose microcristalina (por exemplo, Avicel®); dextrose microcristalina; amilose; silicato de magnésio e alumínio, ácidos polissacarídicos; bentonites; gelatina; copolímero polivinilpirrolidona/acetato de vinilo; crospovidona; povidona; amido; amido pré-gelatinizado; goma adraganta, dextrina, um açúcar como a sacarose (por exemplo, Dipac®), glucose, dextrose, melações, manitol, sorbitol, xilitol (por exemplo, Xylitab®) e lactose; uma goma natural ou sintética tal como goma-arábica, goma adraganta, goma *ghatti*, mucilagem de cascas isapol, polivinilpirrolidona (por exemplo, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), arabinogalactanas de larício, Veegum®, polietilenoglicol, ceras, alginato de sódio e afins.

Um "transportador" ou "materiais transportadores" incluem quaisquer excipientes comumente usados em farmacêutica e devem ser selecionados com base na compatibilidade com os compostos aqui divulgados, tais como os compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), e as propriedades do perfil de

libertação da forma de dosagem pretendida. Materiais transportadores exemplificativos incluem, por exemplo, aglutinantes, agentes de suspensão, agentes de desintegração, agentes de enchimento, tensioativos, solubilizantes, estabilizantes, lubrificantes, agentes molhantes, diluentes e afins. Os "materiais transportadores farmacologicamente compatíveis" podem incluir, mas sem constituir limitação, goma-arábica, gelatina, dióxido de silício coloidal, glicerofosfato de cálcio, lactato de cálcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnésio, polivinilpirrolidona (PVP), colesterol, ésteres de colesterol, caseinato de sódio, lecitina de soja, ácido taurocólico, fosfatidilcolina, cloreto de sódio, fosfato tricálcico, fosfato dipotássico, celulose e conjugados de celulose, lactilato de estearoílo de sódio de açúcares, carragenina, monoglicéridos, diglicéridos, amido pré-gelatinizado e afins. Ver, por exemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19.^a Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. e Lachman, L., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Eds. Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; e *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7.^a Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Os "agentes dispersantes" (ou "de dispersão") e/ou os "agentes moduladores da viscosidade" incluem materiais que controlam a difusão e a homogeneidade de um fármaco no seio de meios líquidos ou um método de granula-

ção ou um método de mistura. Em algumas formas de realização, estes agentes também facilitam a eficácia de um revestimento ou matriz de erosão. Agentes de dispersão/facilitadores de difusão exemplificativos incluem, por exemplo, polímeros hidrófilos, eletrólitos, Tween® 60 ou 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conhecida como Plasdone®), e agentes de dispersão à base de hidratos de carbono, tais como, por exemplo, hidroxipropilceluloses (por exemplo, HPC, HPC-SL e HPC-L), hidroxipropilmetilceluloses, (por exemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M e HPMC K100M), carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, estearato-acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), celulose não cristalina, silicato de alumínio e magnésio, trietanolamina, poli(álcool vinílico) (PVA), copolímero vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido por tiloxapol), poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68®, F88® e F108®, os quais são copolímeros de blocos de óxido de etileno e óxido de propileno); e poloxaminas (por exemplo, Tetronic 908®, também conhecida por Poloxamine 908®, a qual é um copolímero de blocos tetrafuncional derivado da adição sequencial de óxido de propileno e óxido etileno a etilenodiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, ou polivinilpirrolidona K30, copolímero polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (S-630), polietilenoglicol, por exemplo, o polietilenoglicol pode ter um peso

molecular de cerca de 300 a cerca de 6000, ou de cerca de 3350 a cerca de 4000, ou de cerca de 7000 a cerca de 5400, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polissorbato-80, alginato de sódio, gomas, tais como, por exemplo, goma adraganta e goma-arábica, goma guar, xantanas, incluindo goma xantana, açúcares, celulósicos, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, polissorbato 80, alginato de sódio, monolaurato de sorbitano polietoxilado, monolaurato de sorbitano polietoxilado, povidona, carbómeros, poli(álcool vinílico) (PVA), alginatos, quitosanas e suas combinações. Plastificantes tais como celulose ou trietilcelulose também podem ser utilizados como agentes dispersantes. Os agentes dispersantes particularmente úteis em dispersões lipossômicas e dispersões autoemulsionantes são a dimiristoilfosfatidilcolina, a fosfatidilcolina natural dos ovos, o fosfatidilglicerol natural dos ovos, o colesterol e o miristato de isopropilo.

Combinações de um ou mais facilitadores de erosão com um ou mais facilitador da difusão também podem ser usadas nas presentes composições.

O termo "diluyente" refere-se a compostos químicos que são utilizados para diluir o composto de interesse antes da entrega. Os diluentes também podem ser usados para estabilizar compostos porque podem proporcionar um ambiente mais estável. Os sais dissolvidos em soluções tampão (os quais podem também proporcionar o controle ou manutenção do

pH) são utilizados na técnica como diluentes, incluindo, mas sem constituir limitação uma solução salina tamponada com fosfato. Em certas formas de realização, os diluentes aumentam a massa da composição para facilitar a compressão ou criar massa suficiente para uma mistura homogênea para o enchimento da cápsula. Estes compostos incluem, por exemplo, lactose, amido, manitol, sorbitol, dextrose, celulose microcristalina tal como Avicel®; fosfato de cálcio dibásico, fosfato dicálcico di-hidratado; fosfato tricálcico, fosfato de cálcio; lactose anidra, lactose seca por pulverização; amido pré-gelatinizado, açúcar compressível tal como Di-Pac® (Amstar); manitol, hidroxipropilmetilcelulose, estearato-acetato de hidroxipropilmetilcelulose, diluentes à base de sacarose, açúcar de confeitaria; mono-hidrato de sulfato de cálcio monobásico, di-hidrato de sulfato de cálcio; tri-hidrato de lactato de cálcio, dextratos; sólidos de cereais hidrolisados, amilose; celulose em pó, carbonato de cálcio; glicina, caulino; manitol, cloreto de sódio; inositol, bentonite e afins.

O termo "desintegrar" inclui tanto a dissolução como a dispersão da forma de dosagem quando em contacto com o fluido gastrointestinal. "Agentes de desintegração ou desintegrantes" facilitam o rompimento ou desintegração de uma substância. Exemplos de agentes de desintegração incluem um amido, por exemplo, um amido natural tal como o amido de milho ou o amido de batata, um amido pré-gelatinizado tal como o National 1551 ou o Amijel®, ou glicolato de amido sódico tal como o Promogel® ou o Explotab®, uma celulose

tal como um produto da madeira, metilcelulose cristalina, por exemplo, Avicel[®], Avicel[®] PH101, Avicel[®] PH102, Avicel[®] PH105, Elcema[®] P100, Emcocel[®], Vivacel[®], Ming Tia[®] e SolkaFloc[®], metilcelulose, croscarmelose, ou uma celulose reticulada tal como carboximetilcelulose de sódio reticulada (Ac-Di-Sol[®]), carboximetilcelulose reticulada, ou croscarmelose reticulada, um amido reticulado tal como o glicolato de amido sódico, um polímero reticulado tal como crospovidona, uma polivinilpirrolidona reticulada, um alginato tal como o ácido algínico ou um sal de ácido algínico tal como o alginato de sódio, uma argila tal como Veegum[®] HV (silicato de alumínio e magnésio), uma goma tal como ágar, guar, de alfarroba, de Karaya, pectina ou adraganta, glicolato de amido sódico, bentonite, uma esponja natural, um tensioativo, uma resina tal como uma resina de troca de catiões, polpa de citrinos, laurilsulfato de sódio, laurilsulfato de sódio em combinação com amido, e afins.

"Absorção de fármacos" ou "absorção", tipicamente referem-se ao processo de movimento do fármaco desde o local da administração de um fármaco, através de uma barreira, para o interior de um vaso sanguíneo ou para o local de ação, por exemplo, um fármaco movendo-se a partir do trato intestinal para o interior da veia porta ou do sistema linfático.

Um "revestimento entérico" é uma substância que permanece substancialmente intacta no estômago mas que se dissolve e liberta o fármaco no intestino delgado ou no

cólon. Em geral, o revestimento entérico compreende um material polimérico que impede a libertação no ambiente de baixo pH do estômago mas que ioniza a um pH mais elevado, tipicamente a um pH de 6 a 7, e assim se dissolve suficientemente no intestino delgado ou no cólon para aí libertar o agente ativo.

Os "facilitadores de erosão" incluem materiais que controlam a erosão de um material em particular no fluido gastrointestinal. Os facilitadores de erosão são geralmente conhecidos pelas pessoas competentes na matéria. Facilitadores de erosão exemplificativos incluem, por exemplo, polímeros hidrófilos, eletrólitos, proteínas, péptidos e aminoácidos.

Os "agentes de enchimento" incluem compostos tais como lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, pó de celulose, dextrose, dextratos, dextrano, amidos, amido pré-gelatinizado, sacarose, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloreto de sódio, polietilenoglicol e afins.

Os "agentes aromatizantes" e/ou "adoçantes" úteis nas formulações aqui descritas, incluem, por exemplo, xarope de acácia, acessulfame K, alitame, anis, maçã, aspartamo, banana, creme bávaro, amora, groselha-preta, caramelo de manteiga («butterscotch»), citrato de cálcio, cânfora, caramelo, cereja, creme de cereja, chocolate, canela,

pastilha elástica, citrinos, ponche de citrinos, creme de citrinos, algodão-doce, cacau, cola, cereja fresca, citrinos frescos, ciclamato, ciclamato, dextrose, eucalipto, eugenol, frutose, ponche de fruta, gengibre, glicirretinato, xarope de *Glycyrrhiza* (alcaçuz), uva, toranja, mel, isomalte, limão, lima, creme de limão, glicirrizinato de monoamônio (MagnaSweet®), maltol, manitol, bordo, «marshmallow», mentol, creme de menta, frutos vermelhos, neohesperidina DC, neotame, laranja, pêra, pêssego, hortelã-pimenta, creme de hortelã-pimenta, Pó Prosweet®, framboesa, cerveja-de-raiz, rum, sacarina, safrol, sorbitol, hortelã-verde, creme de hortelã-verde, morango, creme de morango, estévia, sucralose, sacarose, sacarina de sódio, sacarina, aspartamo, acessulfame de potássio, manitol, talina, silitol, sucralose, sorbitol, creme suíço, tagatose, tangerina, taumatina, *tutti frutti*, baunilha, avelã, melancia, cereja selvagem, gaultéria, xilitol ou qualquer combinação destes ingredientes aromatizantes, por exemplo, anis-mentol, cereja-anis, canela-laranja, cereja-canela, chocolate-menta, mel-limão, limão-lima, limão-menta, mentol-eucalipto, laranja-nata, baunilha-menta, e suas misturas.

Os "lubrificantes" e "deslizantes" são compostos que previnem, reduzem ou inibem a adesão ou fricção de materiais. Lubrificantes exemplificativos incluem, por exemplo, ácido esteárico, hidróxido de cálcio, talco, estearilfumarato sódico, um hidrocarboneto tal como o óleo mineral ou óleo vegetal hidrogenado como o óleo de soja hidrogenado (Sterotex®), ácidos gordos superiores e seus

sais de metais alcalinos e metais alcalino-terrosos, tais como o alumínio, o cálcio, o magnésio, o zinco, ácido esteárico, estearatos de sódio, glicerol, talco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, leucina, um polietilenoglicol (por exemplo, PEG-4000) ou um metoxipolietilenoglicol tal como o Carbowax™, oleato de sódio, benzoato de sódio, beenato de glicerilo, polietilenoglicol, laurilsulfato de magnésio ou sódio, sílica coloidal tal como a Syloid™, Cab-O-Sil®, um amido tal como o amido de milho, óleo de silicone, um tensioativo, e afins.

Uma "concentração sérica mensurável" ou "concentração plasmática mensurável" descrevem a concentração no soro sanguíneo ou no plasma sanguíneo, tipicamente medida em mg, µg ou ng, de agente terapêutico por mL, dL ou L de soro sanguíneo, absorvido na corrente sanguínea após administração. Como aqui usado, as concentrações plasmáticas mensuráveis são tipicamente medidas em ng/ml ou µg/ml.

A "farmacodinâmica" refere-se aos fatores que determinam a resposta biológica observada relativamente à concentração do fármaco num local de ação.

A "farmacocinética" refere-se aos fatores que determinam o atingimento e manutenção da concentração apropriada de fármaco num local de ação.

Os "plastificantes" são compostos usados para

amaciar o material de microencapsulação ou revestimentos em película e torná-los menos quebradiços. Os plastificantes adequados incluem, por exemplo, polietilenoglicóis tais como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 e PEG 800, ácido esteárico, propilenoglicol, ácido oleico, trietilcelulose e triacetina. Em algumas formas de realização, os plastificantes também podem funcionar como agentes dispersantes ou agentes molhantes.

Os "solubilizantes" incluem compostos tais como a triacetina, trietilcitrato, oleato de etilo, caprilato de etilo, laurilsulfato de sódio, docusato de sódio, vitamina E TPGS, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxi-etil-pirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilciclodextrinas, etanol, n-butanol, álcool isopropílico, colesterol, sais biliares, polietilenoglicol 200-600, glicofurol, transcitol, propilenoglicol e dimetil-isossorbida e afins.

Os "estabilizantes" incluem compostos tais como quaisquer agentes antioxidantes, tampões, ácidos, conservantes e afins.

"Estado estacionário", como aqui usado, é quando a quantidade de fármaco administrada é igual à quantidade de fármaco eliminada dentro de um intervalo de dosagem, que resulta numa exposição plasmática ao fármaco constante ou de patamar.

Os "agentes de suspensão" incluem compostos tais como polivinilpirrolidona, por exemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, ou polivinilpirrolidona K30, copolímero vinilpirrolidona/-acetato de vinilo (S630), polietilenoglicol, por exemplo, o polietilenoglicol pode ter um peso molecular de cerca de 300 a cerca de 6000, ou de cerca de 3350 a cerca de 4000, ou de cerca de 7000 a cerca de 5400, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, estearato-acetato de hidroximetilcelulose, polissorbato-80, hidroxietilcelulose, alginato de sódio, gomas tais como goma adraganta e goma-arábica, goma guar, xantanas, incluindo goma xantana, açúcares, celulósicos, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, polissorbato-80, alginato de sódio, monolaurato de sorbitano polietoxilado, monolaurato de sorbitano polietoxilado, povidona e afins,

Os "tensioativos" incluem compostos tais como laurilsulfato de sódio, docusato de sódio, Tween 60 ou 80, triacetina, vitamina E TPGS, mono-oleato de sorbitano, mono-oleato de sorbitano com polioxietileno, polissorbatos, poloxâmeros, sais biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno, por exemplo, Pluronic® (BASF), e afins. Alguns outros tensioativos incluem glicéridos de ácidos gordos com polioxietileno e óleos vegetais, por exemplo, óleo de rícino hidrogenado com polioxietileno (60); e éteres alquílicos e éteres

alquilfenílicos com polioxietileno, por exemplo, Octoxynol 10, Octoxynol 40. Em algumas formas de realização, os tensioativos podem ser incluídos para aumentar a estabilidade física ou para outros fins.

Os "agentes que aumentam a viscosidade" incluem, por exemplo, metilcelulose, goma xantana, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, estearato-acetato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, carbómero, poli(álcool vinílico), alginatos, goma-arábica, quitosanas, e suas combinações.

Os "agentes molhantes" incluem compostos tais como o ácido oleico, monoestearato de glicerilo, mono-oleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, mono-oleato de sorbitano com polioxietileno, monolaurato de sorbitano com polioxietileno, docusato de sódio, oleato de sódio, laurilsulfato de sódio, docusato de sódio, triacetina, Tween 80, vitamina E TPGS, sais de amónio e afins.

Formas de Dosagem

As composições aqui descritas podem ser formuladas para administração a um indivíduo por via de qualquer meio convencional incluindo, mas não limitado às vias de administração oral, parentérica (por exemplo, intravenosa, subcutânea ou intramuscular), bucal, intranasal, retal ou

transdérmica. Como aqui utilizado, o termo "indivíduo" é usado para significar um animal, preferencialmente um mamífero, incluindo um ser humano ou não humano. Os termos "paciente" e "indivíduo" podem ser usados indiferentemente.

Além disso, as composições farmacêuticas aqui descritas, as quais incluem um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), podem ser formuladas em qualquer forma de dosagem adequada, incluindo mas sem constituir limitação dispersões orais aquosas, líquidos, géis, xaropes, elixires, pastas, suspensões e afins, para ingestão oral por um paciente a tratar, formas de dosagem sólidas orais, aerossóis, formulações de libertação controlada, formulações de dissolução rápida, formulações efervescentes, formulações liofilizadas, comprimidos, pós, pílulas, drageias, cápsulas, formulações de libertação retardada, formulações de libertação alargada, formulações de libertação pulsátil, formulações multipartículas, e formulações mistas de libertação imediata e de libertação controlada.

As preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas pela mistura de um ou mais excipientes sólidos com um ou mais dos compostos aqui descritos, opcionalmente com moagem da mistura resultante, e processamento da mistura de grânulos, depois de adicionados auxiliares adequados, se desejado, para obtenção de comprimidos ou núcleos de drageia. Os excipientes adequados incluem, por exemplo, enchimentos tais como açúcares, incluindo lactose,

sacarose, manitol ou sorbitol; preparações de celulose, tais como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma adraganta, metilcelulose, celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio; ou outros tais como: polivinilpirrolidona (PVP ou povidona) ou fosfato de cálcio. Se desejado, podem ser adicionados agentes desintegrantes, tais como croscarmelose sódica reticulada, polivinilpirrolidona, ágar ou ácido algínico ou um seu sal tal como o alginato de sódio.

Os núcleos de drageias são proporcionados com revestimentos adequados. Para esse efeito podem ser utilizadas soluções concentradas de açúcar, as quais podem opcionalmente conter goma-arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Podem ser adicionados corantes ou pigmentos aos revestimentos de drageias ou comprimidos para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de compostos ativos.

As preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas de encaixe feitas de gelatina, assim como cápsulas seladas, moles, feitas de gelatina e um plastificante, tal como o glicerol ou sorbitol. As cápsulas de encaixe podem conter os ingredientes ativos numa mistura com enchimento tal como lactose, aglutinantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de

magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Nas cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos gordos, parafina líquida ou polietilenoglicóis líquidos. Adicionalmente, podem ser adicionados estabilizantes. Todas as formulações para administração oral devem estar em dosagens adequadas para essa administração.

Nalguns casos, as formas de dosagem sólidas aqui reveladas podem estar na forma de um comprimido (incluindo um comprimido de suspensão, um comprimido de dissolução rápida, um comprimido mastigável, um comprimido de desintegração rápida, um comprimido efervescente ou um comprimido em forma de cápsula), de uma pílula, de um pó (incluindo um pó embalado estéril, um pó dispensável ou um pó efervescente), de uma cápsula (incluindo ambas as cápsulas moles ou duras, por exemplo, cápsulas feitas de gelatina derivada de animal ou de HPMC derivada de plantas ou cápsulas dispersivas), dispersões sólidas, soluções sólidas, formas de dosagem bioerodíveis, formulações de libertação controlada, formas de dosagem de libertação pulsátil, formas de dosagem em multipartículas, péletes, grânulos, ou um aerossol. Noutras formas de realização, a formulação farmacêutica está na forma de um pó. Em ainda outras formas de realização, a formulação farmacêutica tem a forma de um comprimido, incluindo mas sem constituir limitação um comprimido de dissolução rápida. Adicionalmente, as formulações farmacêuticas aqui descritas podem ser administradas numa forma de dosagem de cápsula única ou de múltiplas

cápsulas. Em algumas formas de realização, a formulação farmacêutica é administrada em duas, ou três, ou quatro cápsulas ou comprimidos.

Em alguns casos, as formas de dosagem sólidas, por exemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes e cápsulas, são preparadas por mistura de partículas de um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), com um ou mais excipientes farmacêuticos de modo a formar uma composição de mistura de massa. Na referência a estas composições de mistura de massa como homogêneas, quer-se dizer que as partículas do composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) são dispersas uniformemente por toda a composição de modo que a composição pode ser prontamente subdividida em forma de doses unitárias igualmente eficazes, tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. As doses unitárias individuais podem também incluir revestimentos de película, que se desintegram após ingestão oral ou após contacto com diluentes. Estas formulações podem ser fabricadas através de técnicas farmacológicas convencionais.

As técnicas farmacológicas convencionais incluem, por exemplo, um ou uma combinação de métodos: (1) mistura a seco, (2) compressão direta, (3) moagem, (4) granulação a seco ou não aquosa, (5) granulação húmida, ou (6) fusão. Ver, por exemplo, Lachman e outros, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Outros métodos incluem, por

exemplo, secagem por pulverização, revestimento em tambor, granulação em fusão, granulação, revestimento ou secagem por pulverização em leito fluidizado (por exemplo, revestimento Wurster), revestimento tangencial, pulverização pelo topo, produção de comprimidos, extrusão e afins.

As formas de dosagem farmacêuticas sólidas aqui descritas podem incluir um composto aqui descrito e um ou mais aditivos farmacêuticamente aceitáveis tais como um transportador, um aglutinante, um agente de enchimento, um agente de suspensão, um agente aromatizante, um agente adoçante, um agente desintegrante, um agente dispersante, um tensioativo, um lubrificante, um corante, um diluente, um solubilizante, um agente humidificante, um plastificante, um estabilizante, um promotor da penetração, um agente molhante, um agente antiespumante, um antioxidante, um conservante, compatíveis, ou uma ou mais suas combinações. Em ainda outros aspetos, o uso de procedimentos de revestimento padrão, tais como os descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a Ed. (2000), é proporcionado um revestimento com película em torno da formulação do composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). Num caso, algumas ou todas as partículas do composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), são revestidas. Num outro caso, algumas ou todas as partículas do composto de qualquer das Fórmulas (A), (B), (C) ou (D), são microencapsuladas. Ainda num outro caso, as partículas do composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmu-

la (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) não estão microencapsuladas e não são revestidas.

Os transportadores adequados para utilização nas formas de dosagem sólidas aqui descritas, incluem, mas sem constituir limitação, goma-arábica, gelatina, dióxido de silício coloidal, glicerofosfato de cálcio, lactato de cálcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnésio, caseinato de sódio, lecitina de soja, cloreto de sódio, fosfato tricálcico, fosfato dipotássico, estearoil-lactilato de sódio, carragenina, monoglicérido, diglicérido, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose, estereato-acetato de hidroxipropilmetilcelulose, sacarose, celulose microcristalina, lactose, manitol e afins.

Os agentes de enchimento adequados para uso nas formas de dosagem sólidas aqui descritas, incluem, mas sem constituir limitação, lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, pó de celulose, dextrose, dextratos, dextrano, amidos, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, estearato-acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), sacarose, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloreto de sódio, polietilenoglicol, e afins.

De forma a libertar o composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), de uma matriz de formas de dosagem sólidas o mais efi-

cientemente possível, são muitas vezes utilizados desintegrantes na formulação, especialmente quando as formas de dosagem são prensadas com um aglutinante. Os desintegrantes auxiliam na desintegração da matriz da forma de dosagem por intumescimento ou ação capilar quando a humidade é absorvida pela forma de dosagem. Os desintegrantes adequados para utilização em formas de dosagem sólidas aqui descritas, incluem, mas sem constituir limitação, amido natural tal como amido de milho ou amido de batata, um amido pré-gelatinizado tal como National 1551 ou Amijel®, ou glicolato de amido sódico tal como Promogel® ou Explotab®, uma celulose tal como um produto da madeira, metilcelulose cristalina, por exemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emocel®, Vivacel®, Ming Tia® e Solka-Floc®, metilcelulose, croscarmelose, ou uma celulose reticulada tal como a carboximetilcelulose de sódio reticulada (Ac-Di-Sol®, carboximetilcelulose reticulada, ou croscarmelose reticulada, um amido reticulado tal como o glicolato de amido sódico, um polímero reticulado tal como crosopovidona, uma polivinilpirrolidona reticulada, um alginato tal como o ácido algínico ou um sal de ácido algínico tal como o alginato de sódio, uma argila tal como Veegum® HV (silicato de alumínio e magnésio), uma goma tal como ágar, guar, de alfarroba, Karaya, pectina ou adraganta, glicolato de amido sódico, bentonite, uma esponja natural, um tensoativo, uma resina tal como uma resina de troca catiónica, polpa de citrinos, laurilsulfato de sódio, laurilsulfato de sódio em combinação com amido, e afins.

Os aglutinantes conferem coesividade às formulações de formas de dosagem sólidas orais: na formulação de cápsulas cheias de pó, ajudam na formação do rolhão que pode ser introduzido em cápsulas de invólucro duro ou mole, e na formulação de comprimidos, asseguram que o comprimido permanece intacto depois da prensagem e ajudam a assegurar a uniformidade da mistura antes de uma etapa de prensagem ou de enchimento. Os materiais adequados para serem utilizados como aglutinantes nas formas de dosagem sólidas aqui descritas, incluem, mas sem constituir limitação, carboximetilcelulose, metilcelulose (por exemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, Hypromellose USP Pharmacoat-603), estearato-acetato de hidroxipropilmetilcelulose (Aqoate HS-LF e HS), hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose (por exemplo, Klucel®), etilcelulose (por exemplo Ethocel®), e celulose microcristalina (por exemplo, Avicel®), dextrose microcristalina, amilose, silicato de alumínio e magnésio, ácidos polissacarídicos, bentonites, gelatina, copolímero polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, crospovidona, povidona, amido, amido pré-gelatinizado, adraganta, dextrina, um açúcar tal como a sacarose (por exemplo, Dipac®), glucose, dextrose, melaços, manitol, sorbitol, xilitol (por exemplo, Xylitab®), lactose, uma goma sintética ou natural tal como a goma-arábica, goma adraganta, goma ghatti, mucilagem de cascas isapol, amido, polivinilpirrolidona (por exemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polypladone® XL-10, e Povidone® K-12), arabinogalactanas de larício, Veegum®, polietilenoglicol, ceras, alginato de sódio, e afins.

Em geral, são utilizados níveis de aglutinante de 20-70% na formulação de cápsulas de gelatinas com enchimento de pó. Os níveis de utilização de aglutinantes na formulação de comprimidos varia entre compressão direta, granulação húmida, compactação por rolos, ou uso de outros excipientes tais como os enchimentos os quais, por si, podem agir como aglutinantes moderados. Os formuladores peritos na técnica podem determinar o nível de aglutinante para as formulações, mas é comum, na formulação de comprimidos, um nível de utilização de aglutinantes até 70%.

Os lubrificantes ou deslizantes adequados para uso nas formas de dosagem sólidas aqui descritas, incluem, mas sem constituir limitação, ácido esteárico, hidróxido de cálcio, talco, amido de milho, estearilfumarato sódico, sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos tais como alumínio, cálcio, magnésio, zinco, ácido esteárico, estearatos de sódio, estearato de magnésio, estearato de zinco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, leucina, um polietilenoglicol ou um metoxipolietilenoglicol tal como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenoglicol, oleato de sódio, becnato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, laurilsulfato de magnésio ou de sódio e afins.

Os diluentes adequados para uso nas formas de dosagem sólidas aqui descritas, incluem, mas sem constituir

limitação, açúcares (incluindo lactose, sacarose e dextrose), polissacáridos (incluindo dextratos e maltodextrina), polióis (incluindo manitol, xilitol e sorbitol), ciclodextrinas e afins.

O termo "diluyente não solúvel em água" representa compostos tipicamente usados na formulação de medicamentos tais como fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, amidos, amidos modificados e celulose microcristalina, e microcelulose (por exemplo, com uma densidade de cerca de 0,45 g/cm³, por exemplo, Avicel, celulose em pó) e talco.

Agentes molhantes adequados para uso nas formas de dosagem sólidas aqui descritas, incluem, por exemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, mono-oleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, mono-oleato de sorbitano com polioxietileno, monolaurato de sorbitano com polioxietileno, compostos de amônio quaternário (por exemplo, Polyquat 10®), oleato de sódio, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, docusato de sódio, triacetina, vitamina E TPGS e afins.

Os tensioativos adequados para uso nas formas de dosagem sólidas aqui descritas, incluem, por exemplo, laurilsulfato de sódio, mono-oleato de sorbitano, mono-oleato de sorbitano com polioxietileno, polissorbatos, poloxâmeros, sais biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido etileno e óxido propileno, por exemplo Pluronic® (BASF) e afins.

Agentes de suspensão adequados para uso nas formas de dosagem sólidas aqui descritas incluem, mas sem constituir limitação, polivinilpirrolidona, por exemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, ou polivinilpirrolidona K30, polietilenoglicol, por exemplo, o polietilenoglicol pode ter um peso molecular de cerca de 300 a cerca de 6000, ou de cerca de 3350 a cerca de 4000, ou de cerca de 7000 a cerca de 5400, copolímero vinilpirrolidona/ acetato de vinilo (S630), carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polissorbato-80, hidroxietilcelulose, alginato de sódio, gomas tais como, por exemplo, goma adraganta e goma-arábica, goma guar, xantanas, incluindo goma de xantana, açúcares, celulósicos tais como, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, polissorbato-80, alginato de sódio, monolaurato de sorbitano polietoxilado, monolaurato de sorbitano polietoxilado, povidona e afins.

Antioxidantes adequados para utilização nas formas de dosagem sólidas aqui descritas incluem, por exemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sódio e tocoferol.

Deverá ser considerado que existe uma considerável sobreposição entre aditivos utilizados nas formas de dosagem sólidas aqui descritas. Assim, os aditivos acima

enunciados devem ser tidos como meramente exemplificativos, e não limitativos, dos tipos de aditivos que podem ser incluídos em formas de dosagem sólidas aqui descritas. As quantidades destes aditivos podem ser prontamente determinadas por um perito na especialidade, de acordo com as propriedades particulares desejadas.

Em outras formas de realização, uma ou mais camadas da formulação farmacêutica são plastificadas. Ilustrativamente, um plastificante é normalmente um sólido ou um líquido de ponto de ebulição elevado. Os plastificantes adequados podem ser adicionados de cerca de 0,01% a cerca de 50% por peso (p/p) da composição de revestimento. Os plastificantes incluem, mas sem constituir limitação, ftalato de dietilo, ésteres citrato, polietilenoglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenoglicol, polietilenoglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, esterol, estearato e óleo de rícino.

Os comprimidos prensados são formas de dosagem sólidas preparadas por compactação da mistura em massa das formulações acima descritas. Em várias formas de realização, os comprimidos prensados que são concebidos para se dissolverem na boca incluirão um ou mais agentes aromatizantes. Noutros casos, os comprimidos prensados incluirão uma película em torno do comprimido prensado final. Em alguns casos, o revestimento com película pode proporcionar uma libertação retardada do composto de qualquer uma de

entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), a partir da formulação. Em outras situações, o revestimento com película ajuda na aceitação pelo paciente (por exemplo, revestimentos Opadry® ou revestimentos de açúcar). Os revestimentos com película incluindo Opadry® tipicamente variam de cerca de 1% a cerca de 3% do peso do comprimido. Noutros casos, os comprimidos prensados incluem um ou mais excipientes.

Uma cápsula pode ser preparada, por exemplo, colocando a mistura em massa da formulação do composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), acima descritas, dentro de uma cápsula. Em alguns casos, as formulações (suspensões e soluções não aquosas) são colocadas numa cápsula de gelatina mole. Em outros casos, as formulações são colocadas em cápsulas de gelatina padrão ou cápsulas que não são de gelatina, tais como cápsulas que compreendem HPMC. Em outras formas de realização, a formulação é colocada numa cápsula com possibilidade de abertura para polvilhar, em que a cápsula pode ser engolida inteira ou pode ser aberta e o conteúdo polvilhado sobre os alimentos antes de ingeridos. Em algumas formas de realização, a dose terapêutica é dividida em múltiplas cápsulas (por exemplo, duas, três ou quatro). Em algumas formas de realização, a dose completa da formulação é entregue na forma de cápsula.

Em vários casos, as partículas do composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula

(C) ou Fórmula (D), e um ou mais excipientes são misturados a seco e prensados numa massa, tal como um comprimido, com uma dureza suficiente para proporcionar uma composição farmacêutica que se desintegra substancialmente em menos de cerca de 30 minutos, menos de cerca de 35 minutos, menos de cerca de 40 minutos, menos de cerca de 45 minutos, menos de cerca de 50 minutos, menos de cerca de 55 minutos, ou menos de cerca de 60 minutos, após a ingestão oral, assim libertando a formulação no fluido gastrointestinal.

Noutros casos, as formas de dosagem podem incluir formulações microencapsuladas. Em alguns exemplos, um ou mais materiais compatíveis estão presentes no material de microencapsulação. Os materiais exemplificativos incluem, mas sem constituir limitação, modificadores de pH, facilitadores de erosão, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes aromatizantes, e materiais transportadores tais como aglutinantes, agentes de suspensão, agentes de desintegração, agentes de enchimento, tensioativos, solubilizantes, estabilizantes, lubrificantes, agentes molhantes e diluentes.

Os materiais úteis para a microencapsulação aqui descrito, incluem materiais compatíveis com compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), que isolam suficientemente os compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), de outros excipientes não compatíveis. Os materiais compatíveis com os compostos de qualquer

uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) são aqueles que retardam a libertação dos compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) *in vivo*.

Os materiais de microencapsulação exemplificativos úteis para retardar a libertação das formulações que incluem compostos aqui descritos, incluem, mas sem constituir limitação, éteres de hidroxipropilcelulose (HPC) tais como Klucel® ou Nisso HPC, éteres de hidroxipropilcelulose pouco substituídos (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) tais como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 e Benecel MP843, polímeros de metilcelulose tais como Methocel®-A, estearato-acetado de hidroxipropilmetilcelulose Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) e Metolose®, etilceluloses (EC) e suas misturas tais como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, poli(álcool vinílico) (PVA) tal como Opadry AMB, hidroxietilcelulose tal como Natrosol®, carboximetilceluloses e sais de carboximetilceluloses (CMC) tais como Aquolon®-CMC, poli(álcool vinílico) e copolímeros de polietilenoglicol tais como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenoglicóis, amido alimentar modificado, polímeros acrílicos e misturas de polímeros acrílicos com éteres de celulose tais como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D, e Eudragit® NE 40D, ftalato-acetato de celulose,

Seppifilms tais como misturas de HPMC e ácido esteárico, ciclodextrinas e misturas destes materiais.

Em ainda outros casos, plastificantes tais como polietilenoglicóis, por exemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 e PEG 800, ácido esteárico, propileno-glicol, ácido oleico, e triacetina, que são incorporados no material de microencapsulação. Noutros casos, o material de microencapsulação útil para retardar a libertação das composições farmacêuticas é da USP ou do *National Formulary* (NF). Em ainda outras formas de realização, o material de microencapsulação é Klucel. Em ainda outros casos, o material de microencapsulação é Methocel.

Os compostos microencapsulados de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) podem ser formulados por métodos conhecidos por uma pessoa competente na matéria. Estes métodos conhecidos incluem, por exemplo, processos de secagem por pulverização, processos com solventes em disco rotativo, processos de fusão a quente, métodos de refrigeração por pulverização, leiteo fluidizado, deposição eletrostática, extrusão centrífuga, separação rotacional de suspensão, polimerização na interface líquido-gás ou sólido-gás, extrusão por pressão ou banho de extração de solvente por pulverização. A acrescer a estas, várias técnicas químicas, por exemplo, coacervação complexa, evaporação de solventes, incompatibilidade polímero-polímero, polimerização interfacial em meio líquido, polimerização *in situ*, secagem em líquido e dessolvata-

ção em meio líquido, também podem ser usadas. Além disso, outros métodos, tais como compactação por rolos, extrusão/-esferonização, coacervação ou revestimento de nanopartículas, também podem ser usados.

Num caso, as partículas de compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), são microencapsuladas antes de serem formuladas numa das formas acima referidas. Em ainda outro caso, algumas ou a maior parte das partículas são revestidas antes de serem adicionalmente formuladas utilizando procedimentos de revestimento padrão, tais como os descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª Edição (2000).

Noutros casos, as formulações de dosagens sólidas dos compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) são plastificadas (revestidas) com uma ou mais camadas. Ilustrativamente, um plastificante é geralmente um sólido ou líquido de ponto de ebulição elevado. Os plastificantes adequados podem ser adicionados de cerca 0,01% a cerca de 50% em peso (*m/m*) da composição de revestimento. Os plastificantes incluem, mas sem constituir limitação, ftalato de dietilo, ésteres citrato, polietilenoglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenoglicol, polietilenoglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estereol, estearato e óleo de rícino.

Noutros casos, pós que incluem as formulações com

um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) aqui descritas podem ser formulados para incluir um ou mais excipientes farmacêuticos e aromatizantes. Estes pós podem ser preparados, por exemplo, por mistura da formulação com excipientes farmacêuticos opcionais para formar uma composição de mistura em massa. Casos adicionais também incluem um agente de suspensão e/ou um agente molhante. Esta mistura em massa é subdividida uniformemente em embalagens de dosagem unitária ou embalagens de múltiplas doses.

Em ainda outros casos, pós efervescentes são também preparados de acordo com a presente revelação. Os sais efervescentes têm sido usados para dispersar medicamentos na água para administração oral. Os sais efervescentes são grânulos ou pós grosseiros que contêm um agente medicinal numa mistura seca, normalmente composta de bicarbonato de sódio, ácido cítrico e/ou ácido tartárico. Quando os sais das composições aqui descritas são adicionados a água, os ácidos e a base reagem para libertar gás dióxido de carbono, assim causando a "efervescência". Exemplos de sais efervescentes incluem, por exemplo, os seguintes ingredientes: bicarbonato de sódio ou uma mistura de bicarbonato de sódio e carbonato de sódio, ácido cítrico e/ou ácido tartárico. Qualquer combinação ácido-base que resulte na libertação de dióxido de carbono pode ser utilizada ao invés da combinação de bicarbonato de sódio e ácidos cítrico ou tartárico, desde que os ingredientes sejam adequados para uso farmacêutico e resultem num pH de cerca de 6,0 ou mais.

Noutros casos, as formulações aqui descritas, as quais incluem um composto de Fórmula (A), são dispersões sólidas. Os métodos de produção de tais dispersões sólidas são conhecidos do estado da técnica e incluem, mas não lhes estão limitados, por exemplo, as Pat. U.S. N^{os} 4 343 789, 5 340 591, 5 456 923, 5 700 485, 5 723 269, e o Pedido U.S. Pub. 2004/0013734. Em ainda outras formas de realização, as formulações aqui descritas são soluções sólidas. As soluções sólidas incorporam uma substância em conjunto com o agente ativo e outros excipientes, de modo que o aquecimento da mistura resulta na dissolução do fármaco, e a composição resultante é então arrefecida para proporcionar uma mistura sólida que pode ser adicionalmente formulada ou diretamente adicionada numa cápsula ou prensada num comprimido. Os métodos para produzir estas soluções sólidas são conhecidos do estado da técnica e incluem, mas não lhes estão limitados, por exemplo, as Pat. U.S. N^{os} 4 151 273, 5 281 420 e 6 083 518.

As formas de dosagem farmacêuticas sólidas orais incluem formulações aqui descritas, as quais incluem um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), podem ser adicionalmente formuladas para proporcionar uma libertação controlada do composto de Fórmula (A). A libertação controlada refere-se à libertação do composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), a partir de uma forma de dosagem na qual está incorporado, de acordo

com o perfil desejado ao longo de um período alargado de tempo. Os perfis de libertação controlada incluem, por exemplo, perfis de libertação sustentada, libertação prolongada, libertação pulsátil e libertação retardada. Em contraste com as composições de libertação imediata, as composições de libertação controlada permitem a entrega de um agente a um indivíduo ao longo de um período alargado de tempo de acordo com um perfil predeterminado. Estas velocidades de libertação pode facultar níveis terapeuticamente eficazes de agente durante um período alargado de tempo e assim proporcionar um período mais longo de resposta farmacológica enquanto minimizando os efeitos secundários comparativamente com formas de dosagem de libertação rápida convencionais. Estes períodos de resposta mais longos proporcionam muitos benefícios inerentes que não são alcançados com as correspondentes preparações de libertação imediata, de curta atuação.

Em alguns casos, as formas de dosagem sólidas aqui descritas podem ser formuladas como formas de dosagem orais de libertação retardada com revestimento entérico, isto é, como forma de dosagem oral de uma composição farmacêutica como aqui descrita que utiliza um revestimento entérico para afetar a libertação no intestino delgado do trato gastrointestinal. A forma de dosagem com revestimento entérico pode ser um comprimido/molde prensado ou moldado ou extrudido (revestido ou não revestido) contendo grânulos, pós, péletes, contas ou partículas do ingrediente ativo e/ou outros componentes da composição, os quais

estão, eles próprios, revestidos ou não revestidos. A forma de dosagem oral com revestimento entérico também pode ser uma cápsula (revestida ou não revestida) contendo péletes, contas ou grânulos do transportador sólido da composição, os quais são, eles próprios, revestidos ou não revestidos.

O termo "libertação retardada" como aqui utilizado refere-se à entrega de modo a que a libertação possa ser realizada num local pré-determinado no trato intestinal mais distal daquele em que seria realizada se não tivesse existido alterações de libertação retardada. Em algumas formas de realização, o método para retardar a libertação é o revestimento. Quaisquer revestimentos devem ser aplicados com uma espessura suficiente para que a totalidade do revestimento não se dissolva nos fluidos gastrointestinais a um pH inferior a cerca de 5, mas se dissolva a um pH a cerca de 5 e acima. Espera-se que qualquer polímero aniônico que exiba um perfil de solubilidade dependente do pH possa ser usado como um revestimento entérico nos métodos e composições aqui descritos para se conseguir a entrega no trato gastrointestinal inferior. Em algumas formas de realização, os polímeros aqui descritos são polímeros carboxílicos aniônicos. Noutras formas de realização, os polímeros e suas misturas compatíveis, e algumas das suas propriedades, incluem, mas sem constituir limitação:

Goma-laca, também chamada laca purificada, um produto refinado obtido da secreção resinosa de um inseto. Este revestimento dissolve-se num meio com $\text{pH} > 7$;

Polímeros acrílicos. O desempenho dos polímeros acrílicos (principalmente, a sua solubilidade nos fluidos biológicos) pode variar com base no grau e tipo de substituição. Exemplos de polímeros acrílicos adequados incluem copolímeros de ácido metacrílico e copolímeros de metacrilato de amônio. As séries Eudragit E, L, S, RL, RS e NE (Rohm Pharma) estão disponíveis na forma solubilizada em solvente orgânico, dispersão aquosa ou pós secos. As séries Eudragit RL, NE e RS são insolúveis no trato gastrointestinal mas são permeáveis e são utilizadas principalmente para direcionamento para o cólon. A série Eudragit E dissolve-se no estômago. As séries Eudragit L, L-30D e S são insolúveis no estômago e dissolvem-se no intestino;

Derivados de celulose. Exemplos de derivados de celulose adequados são: etilcelulose; misturas reacionais de ésteres acetato parciais de celulose com anidrido ftálico. O desempenho pode variar com base no grau e tipo de substituição. O ftalato-acetato de celulose (CAP) dissolve-se a $\text{pH} > 6$. O Aquateric (FMC) é um sistema de base aquosa e é um pseudolátex de CAP seco por pulverização com partículas $< 1 \mu\text{m}$. Outros componentes no *Aquateric* podem incluir *Pluronic*s, *Tweens* e monoglicéridos acetilados. Outros derivados de celulose adequados incluem: acetato-trimelitato de celulose (Eastman); metilcelulose (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCS); e succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, AQOT (Shin Etsu)).

O desempenho pode variar com base no grau e tipo de substituição. Por exemplo, os HPMCP, tais como os de qualidade HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F, são adequados. O desempenho pode variar com base no grau e tipo de substituição. Por exemplo, qualidades adequadas de succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulose incluem, mas sem constituir limitação, AS-LG (LF) que se dissolve a pH5, AS-MC (MF) que se dissolve a pH 5,5, e AS-HG (HF) que se dissolve a um pH mais elevado. Estes polímeros são oferecidos em grânulos ou como pós finos para dispersões aquosas;

Poli(ftalato-Acetato de Vinilo) (PVAP). O PVAP dissolve-se em pH>5 e é muito menos permeável a vapor de água e fluidos gástricos.

Em alguns casos, o revestimento pode conter, e habitualmente contém, um plastificante e possivelmente outros excipientes de revestimento tais como corantes, talco e/ou estearato de magnésio, os quais são bem conhecidos do estado da técnica. Os plastificantes adequados incluem citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltriétilo (Citrotlex A2), Carbowax 400 (polietilenoglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos gordos, propilenoglicol e ftalato de dibutilo. Em particular, os polímeros acrílicos carboxílicos aniônicos conterão usualmente 10-25% em peso de um plastificante, em especial, ftalato de dibutilo, polietilenoglicol, citrato de trietilo e triacetina. Técnicas de re-

vestimento convencionais tais como a pulverização ou o revestimento em tambor são empregues para aplicar revestimentos. A espessura do revestimento terá que ser suficiente para assegurar que a forma de dosagem oral permanece intacta até ser atingido o local desejado, no trato intestinal, para a entrega tópica.

Corantes, antiadesivos, tensioativos, agentes antiespumantes, lubrificantes (por exemplo, cera de carnaúba ou PEG) podem ser adicionados aos revestimentos para além dos plastificantes para solubilizar ou dispersar o material de revestimento e para melhorar o desempenho do revestimento e do produto revestido.

Noutros casos, as formulações aqui descritas, as quais incluem um composto de Fórmula (A), são entregues utilizando uma forma de dosagem pulsátil. Uma forma de dosagem pulsátil é capaz de proporcionar um ou mais pulsos de libertação imediata em pontos de tempo predeterminados após um período de tempo controlado ou em locais específicos. As formas de dosagem pulsáteis incluindo as formulações aqui descritas, as quais incluem um composto de qualquer uma de entre as Fórmulas (A), (B), (C) e (D), podem ser administradas utilizando de uma variedade de formulações pulsáteis conhecidas do estado da técnica. Por exemplo, tais formulações incluem, mas não se lhes limitam, as que estão descritas nas Patentes norte-americanas US 5 011 692, 5 017 381, 5 229 135 e 5 840 329. Outras formas de dosagem de libertação pulsátil, adequadas para utiliza-

ção com as presentes formulações, incluem, mas sem constituir limitação, por exemplo, as das Patentes norte-americanas US 4 871 549, 5 260 068, 5 260 069, 5 508 040, 5 567 441 e 5 837 284. Numa forma de realização, a forma de dosagem de libertação controlada é uma forma de dosagem oral sólida de libertação pulsátil incluindo pelo menos dois grupos de partículas (isto é, multipartículas), contendo cada uma a formulação aqui descrita. O primeiro grupo de partículas proporciona uma dose substancialmente imediata do composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), após ingestão por um mamífero. O primeiro grupo de partículas pode não estar revestido ou incluir um revestimento e/ou um selante. O segundo grupo de partículas inclui partículas revestidas, as quais incluem de cerca de 2% a cerca de 75%, de cerca de 2,5% a cerca de 70%, ou de cerca de 40% a cerca de 70%, em peso, da dose total do composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), na referida formulação, numa mistura com um ou mais aglutinantes. O revestimento inclui um ingrediente farmacêuticamente aceitável numa quantidade suficiente para proporcionar um retardamento de cerca de 2 horas a cerca de 7 horas após a ingestão, antes da libertação da segunda dose. Revestimentos adequados incluem um ou mais revestimentos diferencialmente degradáveis, tais como, a título meramente exemplificativo, revestimentos sensíveis ao pH (revestimentos entéricos) tais como resinas acrílicas (por exemplo, Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D, Eudragit® L100, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® RD100,

Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S 12.5, e Eudragit® NE30D, Eudragit® NE 40D) sozinhas ou misturadas com derivados de celulose, por exemplo, etilcelulose, ou revestimentos não entéricos com espessuras variáveis para proporcionar a libertação diferenciada da formulação que inclui um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D).

Muitos outros tipos de sistemas de libertação controlada conhecidos dos peritos vulgares na técnica são adequados para serem usados com as formulações aqui descritas. Exemplos de tais sistemas de libertação incluem, por exemplo, sistemas à base de polímeros tais como ácido poliglicólico e polilático, polianidridos e policaprolactona; matrizes porosas, sistemas à base de não polímeros que são lípidos, incluindo esteróis tais como colesterol, ésteres de colesterol e ácidos gordos ou gorduras neutras tais como mono, di e triglicéridos; sistemas de libertação em hidrogel; sistemas silásticos; sistemas à base de péptidos; revestimentos de cera, formas de dosagem bioerodíveis, comprimidos prensados utilizando aglutinantes convencionais e afins. Ver, por exemplo, Liberman e outros, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2.^a Ed., Vol. 1, págs. 209-214 (1990); Singh e outros, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2.^a Ed., págs. 751-753 (2002); Patentes norte-americanas US 4 327 725, 4 624 848, 4 968 509, 5 461 140, 5 456 923, 5 516 527, 5 622 721, 5 686 105, 5 700 410, 5 977 175, 6 465 014 e 6 932 983.

Nalguns casos, são proporcionadas formulações farmacêuticas que incluem partículas dos compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), aqui descritas, e pelo menos um agente de dispersão ou agente de suspensão para administração oral a um indivíduo. As formulações podem ser em pó e/ou grânulos para suspensão, e após mistura com água, é obtida uma suspensão substancialmente uniforme.

Formas de dosagem de formulação líquida para administração oral podem ser suspensões aquosas selecionadas do grupo incluindo, mas sem constituir limitação, dispersões emulsões, soluções, orais aquosas farmacologicamente aceitáveis, elixires, géis e xaropes. Ver, por exemplo, Singh *et al.*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2ª Ed., págs. 754-757 (2002). Para além das partículas do composto de Fórmula (A), as formas de dosagem líquidas podem incluir aditivos, tais como: (a) agentes desintegrantes; (b) agentes dispersantes; (c) agentes molhantes; (d) pelo menos um conservante, (e) agentes que aumentam a viscosidade, (f) pelo menos um agente adoçante, e (g) pelo menos um agente aromatizante. Em algumas formas de realização, as dispersões aquosas podem ainda incluir um inibidor cristalino.

As suspensões e dispersões aquosas aqui descritas podem permanecer em estado homogêneo, como definido na *The USP Pharmacists' Pharmacopeia* (edição de 2005, capítulo 905), durante pelo menos 4 horas. A homogeneidade pode ser

determinada por um método de amostragem consistente no que diz respeito à determinação da homogeneidade da totalidade da composição. Numa forma de realização, uma suspensão aquosa pode ser ressuspensa numa suspensão homogénea mediante agitação física com a duração de menos de 1 minuto. Numa outra forma de realização, uma suspensão aquosa pode ser ressuspensa numa suspensão homogénea mediante agitação física com a duração de menos de 45 segundos. Por exemplo, uma suspensão aquosa pode ser ressuspensa numa suspensão homogénea mediante agitação física com a duração de menos de 30 segundos. Em outros casos, não é necessária agitação para manter uma dispersão aquosa homogénea.

Exemplos de agentes desintegrantes para utilização em suspensões e dispersões aquosas incluem, mas sem constituir limitação, um amido, por exemplo, um amido natural tal como o amido de milho ou amido de batata, um amido pré-gelatinizado tal como o *National 1551* ou o *Amijel*[®], ou glicolato de amido sódico tal como *Promogel*[®] ou *Explotab*[®]; uma celulose tal como um produto da madeira, metilcelulose cristalina, por exemplo, *Avicel*[®], *Avicel*[®] PH101, *Avicel*[®] PH102, *Avicel*[®] PH105, *Elcema*[®] P100, *Emcocel*[®], *Vivacel*[®], *Ming Tie*[®] e *Solka-Floc*[®], metilcelulose, croscarmelose, ou uma celulose reticulada tal como carboximetilcelulose de sódio reticulada (*Ac-Di-Sol*[®]), carboximetilcelulose reticulada, ou croscarmelose reticulada; um amido reticulado tal como o glicolato de amido sódico; um polímero reticulado tal como crospovidona; uma polivinilpirrolidona reticulada; um alginato tal como o ácido algínico ou um sal de ácido algínico

tal como o alginato de sódio; uma argila tal como Veegum® HV (silicato de alumínio e magnésio); uma goma tal como de ágar, guar, alfarroba, Karaya, pectina ou adraganta; glicolato de amido sódico; bentonite; uma esponja natural; um tensioativo; uma resina tal como uma resina de troca de catiões; polpa de citrinos; laurilsulfato de sódio; lauril-sulfato de sódio em combinação com amido; e afins.

Em alguns casos, os agentes dispersantes adequados para as suspensões e dispersões aquosas aqui descritos são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, polímeros hidrófilos, eletrólitos, Tween® 60 ou 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP, comercialmente conhecido como Plasdona®), e agentes dispersantes à base de hidratos de carbono tais como, por exemplo, hidroxipropilcelulose e éteres de hidroxipropilcelulose (por exemplo, HPC, HPC-SL, e HPC-L), hidroxipropilmetilcelulose e éteres de hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, e HPMC K100M), carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, estearato-acetato de hidroxipropilmetilcelulose, celulose não cristalina, silicato de alumínio e magnésio, trietanolamina, poli(álcool vinílico) (PVA), copolímero polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (Plasdona®, por exemplo, S-630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tiloxapol), poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68®, F88® e F108®, os quais são copolímeros de blocos de óxido de etileno e óxido propileno); e poloxaminas (por exemplo,

Tetronic 908®, também conhecido como Poloxamine 908®, o qual é um copolímero de blocos tetrafuncional derivado da adição sequencial de óxido de propileno e óxido de etileno a etilenodiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.). Em outras formas de realização, o agente dispersante é selecionado de entre um grupo que não compreende um dos seguintes agentes: polímeros hidrófilos; eletrólitos; Tween® 60 ou 80; PEG; polivinilpirrolidona (PVP); hidroxipropilcelulose e éteres de hidroxipropilcelulose (por exemplo, HPC, HPC-SL e HPC-L); hidroxipropilmetilcelulose e éteres de hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, e HPMC K100M, e Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); carboximetilcelulose de sódio; metilcelulose; hidroxietilcelulose; ftalato de hidroxipropilmetilcelulose; estearato-acetato de hidroxipropilmetilcelulose; celulose não cristalina; silicato de alumínio e magnésio; trietanolamina; poli(álcool vinílico) (PVA); polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol com óxido de etileno e formaldeído; poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68®, F880® e F108®, os quais são copolímeros de blocos de óxido de etileno e óxido de propileno); ou poloxaminas (por exemplo, Tetronic 908®, também conhecida como Poloxamine 908®).

Agentes molhantes adequados para as suspensões e dispersões aquosas aqui descritas são conhecidos do estado da técnica e incluem, mas sem constituir limitação, álcool cetílico, monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos gordos de sorbitano com polioxietileno (por exemplo, os comercialmente disponíveis Tweens® tais como, por exemplo, Tween

20® e Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)), e polietileno-glicóis (por exemplo, Carbowaxs 3350® e 1450®, e Carbopol 934® (Union Carbide)), ácido oleico, monoestearato de glicerilo, mono-oleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, mono-oleato de sorbitano com polioxietileno, monolaurato de sorbitano com polioxietileno, oleato de sódio, laurilsulfato de sódio, docusato de sódio, triacetina, vitamina E TPGS, taurocolato de sódio, simeticona, fosfatidilcolina e afins.

Os conservantes adequados para as dispersões e suspensões aquosas aqui descritos incluem, por exemplo, sorbato de potássio, parabenos (por exemplo, metilparabeno e propilparabeno), ácido benzoico e seus sais, outros ésteres de ácido para-hidroxibenzóico tais como butilparabeno, álcoois tais como álcool etílico ou álcool benzílico, compostos fenólicos tais como fenol, ou compostos quaternários tais como cloreto de benzalcônio. Os conservantes, como aqui utilizados, são incorporados na forma de dosagem numa concentração suficiente para inibir o crescimento microbiano.

Os agentes que aumentam a viscosidade adequados para as suspensões e dispersões aquosas aqui descritas, incluem, mas sem constituir limitação, metilcelulose, goma xantana, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil-metilcelulose, Plasdon® S-630, carbómero, poli(álcool vinílico), alginatos, goma-arábica, quitosanas e suas combinações. A concentração do agente que aumenta a

viscosidade dependerá do agente selecionado e da viscosidade desejada.

Exemplos de agentes adoçantes adequados para as suspensões ou dispersões aquosas aqui descritas incluem, por exemplo, xarope de acácia, acessulfame K, alitame, anis, maçã, aspartamo, banana, creme bávaro, amora, groselha-preta, caramelo de manteiga ("*butterscotch*"), citrato de cálcio, cânfora, caramelo, cereja, creme de cereja, chocolate, canela, pastilha elástica, de citrinos, ponche de citrinos, creme de citrinos, algodão-doce, cacau, cola, cereja fresca, citrinos frescos, ciclamato, cilamato, dextrose, eucalipto, eugenol, frutose, ponche de fruta, gengibre, glicirretinato, xarope de *Glycyrrhiza* (alcaçuz), uva, toranja, mel, isomalte, limão, lima, creme de limão, glicirrizinato de monoamônio (MagnaSweet®), maltol, manitol, carvalho, «marshmallow», mentol, creme de menta, frutos vermelhos, neo-hesperidina DC, neotame, laranja, pêra, pêssego, hortelã-pimenta, creme de hortelã-pimenta, Pó Prosweet®, framboesa, cerveja-de-raiz, rum, sacarina, safrol, sorbitol, hortelã-verde, creme de hortelã-verde, morango, creme de morango, estévia, sucralose, sacarose, sacarina de sódio, sacarina, aspartamo, acessulfame de potássio, manitol, talina, silitol, sucralose, sorbitol, creme suíço, tagatose, tangerina, taumatina, *tutti frutti*, baunilha, avelã, melancia, cereja selvagem, gaultéria (*wintergreen*), xilitol ou qualquer combinação destes ingredientes aromatizantes, por exemplo, anis-mentol, cereja-anis, canela-laranja, cereja-canela, chocolate-menta, mel-

-limão, limão-lima, limão-menta, mentol-eucalipto, laranja-nata, baunilha-menta, e suas misturas. Numa forma de realização, a dispersão aquosa líquida pode compreender um agente adoçante ou um agente aromatizante numa concentração que varia de cerca de 0,001% a cerca de 1,0% do volume da dispersão aquosa. Em outra situação, a dispersão aquosa líquida pode compreender um agente adoçante ou um agente aromatizante numa concentração que varia de cerca de 0,005% a cerca de 0,5% do volume da dispersão aquosa. Ainda numa outra forma de realização, a dispersão aquosa líquida pode compreender um agente adoçante ou um agente aromatizante numa concentração que varia de cerca de 0,01% a cerca de 1,0% do volume da dispersão aquosa.

Para além dos aditivos acima enumerados, as formulações líquidas podem ainda incluir diluentes inertes comumente utilizados na técnica, tais como água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsionantes. São emulsionantes exemplificativos o álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, laurilsulfato de sódio, docusato de sódio, colesterol, ésteres de colesterol, ácido taurocólico, fosfatidilcolina, óleos tais como o óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de germen de milho, azeite, óleo de rícino e óleo de sésamo, glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietilenoglicóis, ésteres de ácidos gordos de sorbitano, ou misturas destas substâncias, e afins.

Nalguns casos, as formulações farmacêuticas aqui descritas podem ser sistemas autoemulsionantes de entrega de fármacos (SEDDS). As emulsões são dispersões de uma fase imiscível em outra, normalmente sob a forma de gotículas. Geralmente, as emulsões são criadas por vigorosa dispersão mecânica. Os SEDDS, por oposição às emulsões e microemulsões, formam emulsões espontaneamente quando adicionadas a um excesso de água sem qualquer dispersão mecânica externa ou agitação. Uma vantagem dos SEDDS é que apenas requerem uma mistura ligeira para distribuir as gotículas por toda a solução. Adicionalmente, a água ou a fase aquosa podem ser adicionadas imediatamente antes da administração, o que assegura a estabilidade de um ingrediente ativo instável ou hidrófobo. Assim, os SEDDS proporcionam um sistema de entrega eficaz para a entrega oral ou parentérica de ingredientes ativos hidrófobos. Os SEDDS podem proporcionar melhorias na biodisponibilidade dos ingredientes ativos hidrófobos. Os métodos de produção de formas de dosagem autoemulsionantes são conhecidos do estado da técnica e incluem, mas não lhes estão limitados, por exemplo, os das Patentes norte-americanas US 5 858 401, 6 667 048 e 6 960 563.

Deverá ser notado que existe uma sobreposição entre os aditivos acima enunciados utilizados nas dispersões ou suspensões aquosas aqui descritas uma vez que um dado aditivo é muitas vezes classificado de forma diferente por diferentes profissionais na área, ou é comumente uti-

lizado para qualquer uma de várias funções diferentes. Assim, os aditivos acima enunciados devem ser tidos como meramente exemplificativos, e não limitantes, dos tipos de aditivos que podem ser incluídos nas formulações aqui descritas. As quantidades destes aditivos podem ser prontamente determinadas por um perito na especialidade em conformidade com as propriedades em particular desejadas.

Formulações Intranasais

As formulações intranasais são conhecidas do estado da técnica e estão descritas, por exemplo, nas Patentes norte-americanas US 4 476 116, 5 116 817 e 6 391 452. As formulações que incluem um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), que são preparadas de acordo com estas e outras técnicas bem conhecidas do estado da técnica são preparados sob a forma de soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes, fluorocarbonetos e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes conhecidos do estado da técnica adequados. Ver, por exemplo, Ansel, H.C. e outros, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6.^a Ed. (1995). Preferencialmente, estas composições e formulações são preparadas com ingredientes não tóxicos, farmacologicamente aceitáveis, adequados. Estes ingredientes são conhecidos dos peritos na preparação de formas de dosagem nasais e alguns deles podem ser encontrados em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a Ed., 2005, uma referência padrão na área. A

escolha de transportadores adequados está altamente dependente da natureza exata da forma de dosagem nasal desejada, por exemplo, soluções, suspensões, pomadas ou géis. As formas de dosagem nasais geralmente contêm grandes quantidades de água para além do ingrediente ativo. Menores quantidades de outros ingredientes, tais como ajustadores do pH, agentes emulsionantes ou dispersantes, conservantes, tensioativos, gelificantes, tampões e outros agentes estabilizantes e solubilizantes, podem também estar presentes. A forma de dosagem nasal deve ser isotónica com as secreções nasais.

Para administração por inalação, os compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) aqui descritos, podem estar na forma de um aerossol, uma névoa ou um pó. As composições farmacêuticas aqui descritas são convenientemente entregues na forma de uma apresentação de aerossol para pulverização a partir de embalagens pressurizadas ou um nebulizador, com o uso de um propulsor adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada proporcionando uma válvula para entrega de uma quantidade calibrada. Cápsulas e cartuchos, tais como, a título meramente exemplificativo, de gelatina, para uso num inalador ou num aparelho insuflador, podem ser formulados contendo uma mistura em pó do composto aqui descrito e uma base em pó adequada tal como lactose ou amido.

Formulações Bucais

As formulações bucais que incluem compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), podem ser administradas usando uma variedade de formulações conhecidas do estado da técnica. Por exemplo, tais formulações incluem, mas sem constituir limitação, as das Patentes norte-americanas US 4 229 447, 4 596 795, 4 755 386 e 5 739 136. Ademais, as formas de dosagem bucais aqui descritas podem também incluir um transportador polimérico bioerodível (hidrolisável) que também serve para fazer aderir a forma de dosagem à mucosa bucal. A forma de dosagem bucal é fabricada de modo a erodir gradualmente ao longo de um período de tempo predeterminado, ao longo do qual a entrega do composto de qualquer uma das Fórmulas (A), (B), (C), ou (D), é proporcionada essencialmente nele todo. A entrega de fármacos por via bucal, como será notado pelos peritos na técnica, evita as desvantagens encontradas com a administração oral de fármacos, por exemplo, absorção lenta, degradação do agente ativo pelos fluidos presentes no trato gastrointestinal e/ou inativação de primeira-passagem no fígado. No que diz respeito ao transportador polimérico bioerodível (hidrolisável), deverá ser notado que virtualmente qualquer um destes transportadores poderá ser usado desde que o perfil desejado de entrega do fármaco não seja comprometido, e o transportador seja compatível com o composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) e com

quaisquer outros componentes que possam estar presentes na unidade de dosagem bucal. Geralmente, o transportador polimérico compreende polímeros hidrófilos (solúveis em água e expansíveis em água) que aderem à superfície molhada da mucosa bucal. Exemplos de transportadores poliméricos aqui úteis, incluem polímeros e copolímeros de ácido acrílico, por exemplo, aqueles conhecidos como "carbómeros" (Carbopol®, que pode ser obtido de B.F. Goodrich, é um desses polímeros). Outros componentes, que também podem ser incorporados nas formas de dosagem bucais aqui descritas, incluem, mas sem constituir limitação, desintegrantes, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, aromatizantes, corantes, conservantes, e afins. Para administração bucal e sublingual, as composições podem tomar a forma de comprimidos, rebuçados ou géis formulados de modo convencional.

Formulações Transdérmicas

As formulações transdérmicas aqui descritas, podem ser administradas utilizando uma variedade de dispositivos que têm sido descritos no estado da técnica. Por exemplo, tais dispositivos incluem, mas não lhes estão limitados, os das Patentes norte-americanas US 3,598,122, 3,598,123, 3,710,795, 3,731,683, 3,742,951, 3,814,097, 3,921,636, 3,972,995, 3,993,072, 3,993,073, 3,996,934, 4,031,894, 4,060,084, 4,069,307, 4,077,407, 4,201,211, 4,230,105, 4,292,299, 4,292,303, 5,336,168, 5,665,378, 5,837,280, 5,869,090, 6,923,983, 6,929,801 e 6,946,144.

As formas de dosagem transdérmicas aqui descritas, podem incorporar certos excipientes farmacologicamente aceitáveis que são convencionais no estado da técnica. Numa forma de realização, as formulações transdérmicas aqui descritas, incluem, pelo menos, três componentes: (1) uma formulação de um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D); (2) um promotor da penetração; e (3) um adjuvante aquoso. Além disso, as formulações transdérmicas podem incluir componentes adicionais, tais como, mas sem constituir limitação, agentes gelificantes, cremes e bases de pomadas, e afins. Em algumas formas de realização, a formulação transdérmica pode ainda incluir um material de suporte de tecido ou não tecido para melhorar a absorção e prevenir a remoção da formulação transdérmica da pele. Noutras formas de realização, as formulações transdérmicas aqui descritas podem manter um estado saturado ou supersaturado para promover a difusão na pele.

As formulações adequadas para a administração transdérmica dos compostos aqui descritos podem empregar dispositivos de entrega transdérmica e pachos de entrega transdérmica e podem ser emulsões lipófilas ou tamponadas, soluções aquosas, dissolvidas e/ou dispersas num polímero ou num adesivo. Estes pachos podem ser concebidos para entrega, contínua, pulsátil ou conforme a necessidade, de agentes farmacêuticos. Mais ainda, a entrega transdérmica dos compostos aqui descritos pode ser realizada por via de pachos iontoforéticos e afins. Adicionalmente, os pachos

transdérmicos podem proporcionar entrega controlada dos compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D). A velocidade de absorção pode ser diminuída pelo uso de membranas de controlo da velocidade ou aprisionando o composto dentro de uma matriz de polímero ou gel. Reciprocamente, podem ser usados melhoradores da absorção para aumentar a absorção. Um melhorador da absorção ou transportador pode incluir solventes absorvíveis farmacologicamente aceitáveis para auxiliar a passagem através da pele. Por exemplo, os dispositivos transdérmicos têm a forma de um penso que compreende um membro de suporte, um reservatório contendo o composto opcionalmente com transportadores, opcionalmente uma barreira de controlo da velocidade para entregar o composto na pele do hospedeiro a uma velocidade controlada e predeterminada durante um período de tempo prolongado, e meios para fixar o dispositivo na pele.

Formulações Injetáveis

As formulações que incluem um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), adequadas para injeção intramuscular, subcutânea ou intravenosa, podem incluir soluções, dispersões, suspensões ou emulsões, aquosas ou não aquosas, estéreis, fisiologicamente aceitáveis, e pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões estéreis injetáveis. Exemplos de transportadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluem água, etanol,

polióis (propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol, Cremophor e afins), suas misturas adequadas, óleos vegetais (tais como azeite) e ésteres orgânicos injectáveis tais como oleato de etilo. A fluidez correta pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho adequado das partículas no caso de dispersões e pelo uso de tensioativos. As formulações adequadas para injeção subcutânea também podem conter aditivos tais como conservantes, molhantes, emulsionantes e agentes de distribuição. A prevenção do crescimento de microrganismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, tais como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e afins. Pode ser também desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio e afins. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser conseguida pelo uso de agentes de retardamento da absorção, tais como o monoestearato de alumínio e gelatina.

Para as injeções intravenosas, os compostos aqui descritos podem ser formulados em soluções aquosas, preferencialmente em tampões fisiologicamente compatíveis tais como solução de Hank, solução de Ringer ou tampão salino fisiológico. Para administração transmucosa, são usados na formulação penetrantes apropriados para a barreira a permear. Estes penetrantes são geralmente conhecidos do estado da técnica. Para outras injeções parentéricas, as formulações apropriadas podem incluir soluções aquosas ou não aquosas, preferencialmente com tampões ou excipientes

fisiologicamente compatíveis. Tais excipientes são geralmente conhecidos do estado da técnica.

As injeções parentéricas podem envolver injeção em *bolus* ou infusão contínua. As formulações para injeção podem ser apresentadas sob a forma de doses unitárias, por exemplo, em ampolas, ou em recipientes multidose, com um conservante adicionado. A composição farmacêutica aqui descrita pode ter uma forma adequada para injeção parentérica tal como suspensões, soluções ou emulsões estéreis em veículo oleoso ou aquoso, e pode conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, de estabilização e/ou de dispersão. As formulações farmacêuticas para administração parentérica incluem soluções aquosas dos compostos ativos na forma solúvel em água. Adicionalmente, as suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas, conforme apropriado, como suspensões oleosas para injeção. Solventes lipófilos ou veículos adequados, incluem óleos gordos tais como óleo de sésamo, ou ésteres de ácidos gordos sintéticos, tais como oleato de etilo ou triglicéridos ou lipossomas. As suspensões aquosas para injeção podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como carboximetilcelulose de sódio, sorbitol ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizantes adequados ou agentes que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ter a forma de pó para constituição com um veículo apropriado, por exemplo, água apirogênica estéril, antes de usar.

Outras Formulações

Em certas formas de realização, podem ser empregues sistemas de entrega para compostos farmacêuticos tais como, por exemplo, lipossomas e emulsões. Em certas formas de realização, as composições aqui proporcionadas podem também incluir um polímero mucoadesivo, selecionado de entre, por exemplo, carboximetilcelulose, carbómero (polímero de ácido acrílico), polipéptido(metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de acrilato de butilo/ácido acrílico, alginato de sódio e dextrano.

Em alguns casos, os compostos aqui descritos podem ser administrados de forma tópica e podem ser formulados numa variedade de composições topicamente administráveis, tais como soluções, suspensões, loções, géis, pomadas, barras medicamentosas («sticks»), bálsamos, cremes ou unguentos. Estes compostos farmacêuticos podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes melhoradores da tonicidade, tampões e conservantes.

Os compostos aqui descritos podem também ser formulados em composições retais tais como enemas, géis retais, espumas retais, aerossóis retais, supositórios, supositórios de geleia ou enemas de retenção, contendo bases convencionais para supositórios tais como manteiga de cacau ou outros glicéridos, bem como polímeros sintéticos tais como polivinilpirrolidona, PEG e afins. Nas formas em

supositório das combinações, é primeiro derretida uma cera com baixo ponto de fusão tal como, mas sem constituir limitação, uma mistura de glicéridos de ácidos gordos, opcionalmente em combinação com manteiga de cacau.

Exemplos de Métodos de Dosagem e Regimes de Tratamento

Os compostos aqui descritos podem ser utilizados na preparação de medicamentos para a inibição de Btk ou de um seu homólogo, ou para o tratamento de doenças ou condições que beneficiariam, pelo menos em parte, da inibição de Btk ou de um seu homólogo. Adicionalmente, um método, para tratar qualquer das doenças ou condições aqui descritas, num indivíduo com necessidade desse tratamento, envolve a administração de composições farmacêuticas contendo pelo menos um composto de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D), aqui descritas, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, um *N*-óxido farmacêuticamente aceitável ou um solvato farmacêuticamente aceitável, em quantidades terapeuticamente eficazes, ao referido indivíduo.

As composições contendo o(s) composto(s) aqui descrito(s) que podem ser administradas para tratamentos profiláticos e/ou terapêuticos. Nas aplicações terapêuticas, as composições são administradas a um paciente que já sofre de uma doença ou condição, em quantidades suficientes para curar ou, pelo menos parcialmente deter os sintomas da doença ou condição. As quantidades eficazes para esta uti-

lização dependerão da gravidade e progressão da doença ou condição, terapia prévia, estado de saúde, peso e resposta aos fármacos do paciente, e da avaliação do médico assistente. É considerado parte da competência do perito na especialidade determinar as quantidades terapeuticamente eficazes por experimentação de rotina (incluindo, mas sem constituir limitação, um ensaio clínico de escalação da dose).

Nas aplicações profiláticas, as composições contendo os compostos aqui descritos, são administradas a um paciente suscetível a, ou de outro modo em risco de contrair uma determinada doença, distúrbio ou condição. Estas quantidades são definidas como sendo "quantidades ou doses profilaticamente eficazes". Nesta utilização, as quantidades precisas também dependem do estado de saúde, peso do paciente, e afins. Considera-se parte da competência do perito na especialidade determinar estas quantidades profilaticamente eficazes por experimentação de rotina (por exemplo, ensaio clínico de escalação da dose). Quando aplicadas a um paciente, as quantidades eficazes para esta utilização dependerão da gravidade e progressão da doença, distúrbio ou condição, terapia prévia, estado de saúde e resposta aos fármacos do paciente, bem como da avaliação do médico assistente.

Nos casos em que a condição do paciente não melhora, à discrição do médico, a administração dos compostos pode ser feita de forma crónica, isto é, durante um período

de tempo alargado, incluindo durante toda a vida do paciente, de forma a melhorar, ou de outro modo controlar ou limitar, os sintomas da doença ou condição do paciente.

Nos casos em que o estado do paciente melhora, a administração dos compostos pode ser feita continuamente, à discricção do médico; alternativamente, a dose do fármaco a administrar pode ser temporariamente reduzida ou temporariamente suspensa por um determinado período de tempo (isto é, "pausa da medicação"). A extensão da pausa da medicação pode variar entre 2 dias e 1 ano, incluindo, apenas a título exemplificativo, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 10 dias, 12 dias, 15 dias, 20 dias, 28 dias, 35 dias, 50 dias, 70 dias, 100 dias, 120 dias, 150 dias, 180 dias, 200 dias, 250 dias, 280 dias, 300 dias, 320 dias, 350 dias, ou 365 dias. A redução da dose durante uma pausa de medicação pode ser de 10%-100%, incluindo, apenas a título de exemplo, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 100%.

Uma vez que se verifique a melhoria da condição do paciente, é administrada uma dose de manutenção se necessário. Subsequentemente, a dosagem ou a frequência de administração, ou ambas, podem ser reduzidas, em função dos sintomas, para um nível em que seja mantida a melhoria da doença, distúrbio ou condição. Os pacientes podem, no entanto, requerer tratamentos intermitentes de longo prazo em caso de recorrência dos sintomas.

A quantidade de um dado agente que vai corresponder a uma tal quantidade variará dependendo de fatores tais como o composto específico, a doença ou condição e sua gravidade, a identidade (por exemplo, peso) do indivíduo ou hospedeiro que necessita de tratamento, mas pode, em todo o caso, ser determinada rotineiramente de forma conhecida no estado da técnica de acordo com as circunstâncias particulares circunjacentes ao caso, incluindo, por exemplo, o agente específico a administrar, a via de administração, a condição a tratar e o indivíduo ou hospedeiro a ser tratado. Em geral, no entanto, as doses empregues para o tratamento de um humano adulto tipicamente estão na gama de 0,02-5000 mg por dia, ou de cerca de 1-1500 mg por dia. A dose desejada pode ser convenientemente apresentada numa dose única ou em doses divididas administradas simultaneamente (ou ao longo de um curto período de tempo) ou em intervalos adequados, por exemplo, em duas, três, quatro ou mais subdoses diárias.

As composições farmacêuticas aqui descritas podem estar na forma de dosagens unitárias apropriadas para uma única administração de dosagens precisas. Na forma de dosagem unitária, a formulação é dividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas de um ou mais compostos. A dosagem unitária pode ter a forma de uma embalagem contendo quantidades discretas da formulação. São exemplos não limitativos, os comprimidos ou cápsulas embalados e os pós em frascos ou ampolas. As composições em suspensão aquosa podem ser embaladas em recipientes de dose única não resse-

láveis. Alternativamente, podem ser utilizados recipientes resseláveis de múltiplas doses, caso em que é típica a inclusão de um conservante na composição. Apenas a título de exemplo, as formulações para injeção parentérica podem ser apresentadas sob a forma de dose unitária, a qual inclui, mas sem constituir limitação ampolas, ou em recipientes multidose, com um conservante adicionado.

As gama acima são apenas sugestivas pois o número de variáveis em relação a um regime de tratamento individual é grande, e afastamentos consideráveis a estes valores recomendados não são incomuns. Tais dosagens podem ser alteradas dependendo de diversas variáveis, não limitadas à atividade do composto utilizado, à doença ou condição a tratar, ao modo de administração, às exigências do indivíduo individual, à gravidade da doenças ou condição a tratar e à avaliação do médico.

A toxicidade e a eficácia terapêutica destes regimes terapêuticos podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas de células ou animais experimentais, incluindo mas não limitadas à determinação da LD₅₀ (dose letal para 50% da população) e da ED₅₀ (dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A razão de doses entre os efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expresso como a razão entre LD₅₀ e ED₅₀. São preferidos os compostos que apresentam índices terapêuticos elevados. Os dados obtidos em ensaios de cultura de células e estudos animais podem ser usados na for-

mulação de uma gama de dosagem para uso em seres humanos. A dosagem destes compostos encontra-se preferencialmente numa gama de concentrações circulantes que incluem a ED₅₀ com toxicidade mínima. A dosagem pode variar dentro desta gama dependendo da forma de dosagem empregue e da via de administração utilizada.

Tratamentos de Combinação

As composições do inibidor irreversível de Btk aqui descritas também podem ser usadas em combinação com outros reagentes terapêuticos bem conhecidos os quais são selecionados pelo seu valor terapêutico para a condição a tratar. Em geral, as composições aqui descritas e, em formas de realização em que é empregue terapia combinada, outros agentes não têm que ser administrados na mesma composição farmacêutica e podem, por causa das suas diferentes características físicas e químicas, ter que ser administrados por diferentes vias. A determinação do modo de administração e da conveniência da administração, sempre que possível, na mesma composição farmacêutica, está bem dentro do conhecimento do médico especialista. A administração inicial pode ser feita de acordo com protocolos estabelecidos conhecidos do estado da técnica e depois, com base nos efeitos observados, podem ser alterados pelo médico especialista, a dosagem, os modos de administração e os tempos de administração.

Em certos casos, poderá ser apropriado adminis-

trar pelo menos um composto inibidor irreversível de Btk aqui descrito em combinação com outro agente terapêutico. A título meramente exemplificativo, se um dos efeitos secundários experimentado pelo paciente após receber um dos compostos inibidores irreversíveis de Btk aqui descritos for náuseas, então poderá ser apropriado administrar um agente antináuseas em combinação com o agente terapêutico inicial. Ou, apenas a título de exemplo, a eficácia terapêutica de um dos compostos aqui descritos pode ser melhorada pela administração de um adjuvante (isto é, por si só o adjuvante pode ter benefícios terapêuticos mínimos mas, em combinação com outro agente terapêutico, o benefício terapêutico conjunto para o paciente é melhorado). Ou, a título meramente exemplificativo, o benefício experimentado por um paciente pode ser aumentado pela administração de um dos compostos aqui descritos com outro agente terapêutico (o qual inclui também um regime terapêutico) que tem também benefícios terapêuticos. Em qualquer caso, independentemente da doença, distúrbio ou condição a tratar, o benefício global experimentado pelo paciente pode ser simplesmente aditivo dos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode experimentar um benefício sinérgico.

A escolha em particular dos compostos utilizados dependerá do diagnóstico dos médicos assistentes e da sua avaliação da condição do paciente e do protocolo de tratamento apropriado. Os compostos podem ser administrados correntemente (por exemplo, simultaneamente, essencialmente simultaneamente ou dentro do mesmo protocolo de tratamento)

ou sequencialmente, dependendo da natureza da doença, distúrbio ou condição, da condição do paciente e da escolha real dos compostos utilizados. A determinação da ordem de administração e do número de repetições de administração de cada um dos agentes terapêuticos durante o protocolo de tratamento está bem dentro do conhecimento do médico especialista após avaliação da doença a tratar e da condição do paciente.

É do conhecimento dos peritos na técnica que as dosagens terapeuticamente eficazes podem variar quando os fármacos são usados em combinações de tratamentos. Os métodos para determinar experimentalmente dosagens terapeuticamente eficazes de medicamentos e outros agentes para uso em regimes de tratamento de combinação estão descritos na literatura. Por exemplo, a utilização de dosagem metronômica, isto é, proporcionando, com mais frequência, doses mais baixas, a fim de minimizar os efeitos secundários tóxicos, tem sido exaustivamente descrito na literatura. O tratamento de combinação também inclui tratamentos periódicos que começam e acabam várias vezes para ajudar à gestão clínica do paciente.

Para as terapias de combinação aqui descritas, as dosagens dos compostos coadministrados certamente variarão dependendo do tipo dos cofármacos empregues, do fármaco específico empregue, da doença ou condição a tratar, e assim por diante. Adicionalmente, quando coadministrados com um ou mais agentes biologicamente ativos, os compostos

aqui proporcionados podem ser administrados quer simultaneamente com o(s) agente(s) biologicamente ativo(s), quer sequencialmente. Se administrado sequencialmente, o médico assistente decidirá sobre a sequência adequada de administração de proteína em combinação com o(s) agente(s) biologicamente ativo(s).

Em qualquer caso, os múltiplos agentes terapêuticos (um dos quais é um composto com a Fórmula (A), (B), (C) ou (D) aqui descrito) podem ser administrados por qualquer ordem ou até simultaneamente. Se simultaneamente, os múltiplos agentes terapêuticos podem ser proporcionados numa só forma unificada ou em formas múltiplas (apenas a título de exemplo, sob a forma de uma pílula única ou de duas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos pode ser dado em doses múltiplas, ou ambos podem ser dados como doses múltiplas. Se não simultaneamente, o intervalo de tempo entre as doses múltiplas pode variar de mais de zero semanas a menos de quatro semanas. Adicionalmente, os métodos, composições e formulações de combinação, não devem ser limitados ao uso de apenas dois agentes; o uso de combinações terapêuticas múltiplas também está previsto.

Entenda-se que o regime de dosagem para tratar, prevenir ou melhorar as condições para as quais se procura alívio, pode ser modificado de acordo com uma variedade de fatores. Estes fatores incluem o distúrbio do qual sofre o indivíduo, bem como a idade, peso, sexo, dieta alimentar e condição médica do indivíduo. Assim, o regime de dosagem

empregue de facto pode variar amplamente e portanto afastar-se dos regimes de dosagem aqui estabelecidos.

Os agentes farmacêuticos que compõem a terapia de combinação aqui divulgada, podem estar numa forma de dosagem combinada ou em formas de dosagem separadas destinadas a administração substancialmente simultânea. Os agentes farmacêuticos que compõem a terapia de combinação podem também ser administrados sequencialmente, sendo cada composto terapêutico administrado por um regime que requeira duas etapas de administração. O regime de administração em duas etapas pode requerer a administração sequencial dos agentes ativos ou administração espaçada dos agentes ativos em separado. O período de tempo entre as várias etapas de administração pode variar desde alguns minutos até várias horas dependendo das propriedades de cada agente farmacêutico, tais como potência, solubilidade, biodisponibilidade, semivida plasmática e perfil cinético do agente farmacêutico. A variação circadiana da concentração da molécula-alvo pode também determinar o intervalo de doses ideal.

Adicionalmente os compostos aqui descritos podem também ser utilizados em combinação com procedimentos que podem proporcionar benefícios adicionais ou sinérgicos ao paciente. A título meramente exemplificativo, é expectável que os pacientes retirem benefícios terapêuticos e/ou profiláticos dos métodos aqui descritos, em que as composições farmacêuticas de um composto aqui divulgado e/ou combinações com outras terapêuticas são combinadas com testes

genéticos para determinar se aquele indivíduo é um portador de um gene mutante que se sabe estar correlacionado com certas doenças ou condições.

Os compostos aqui descritos e as terapias de combinação podem ser administrados antes, durante ou depois da ocorrência de uma doença ou condição, e o horário de administração da composição que contém um composto pode variar. Assim, por exemplo, os compostos podem ser usados como profiláticos e podem ser administrados continuamente a indivíduos com propensão para desenvolver condições ou doenças de modo a prevenir a ocorrência da doença ou condição. Os compostos e composições podem ser administrados a um indivíduo durante, ou tão breve quanto possível depois do início dos sintomas. A administração dos compostos pode ser iniciada nas primeiras 48 horas seguintes ao início dos sintomas, nas primeiras 6 horas seguintes ao início dos sintomas, ou nas 3 horas seguintes ao início dos sintomas. A administração inicial pode ser através de qualquer via praticável, tais como, por exemplo, injeção intravenosa, injeção em *bolus*, infusão ao longo de 5 minutos até cerca de 5 horas, uma pílula, uma cápsula, um pacho transdérmico, entrega bucal, e afins, ou combinações das mesmas. Um composto deve ser administrado tão cedo quanto praticável depois de detetado ou suspeitado o início de uma doença ou condição, e por um período de tempo necessário para o tratamento da doença, tal como, por exemplo, de cerca de 1 mês a cerca de 3 meses. A duração do tratamento pode variar para cada indivíduo, e a extensão pode ser determinada pelo

uso de critérios conhecidos. Por exemplo, o composto ou a formulação que contém o composto podem ser administrados durante pelo menos 2 semanas, entre cerca de 1 mês a cerca de 5 anos, ou desde cerca de 1 mês a cerca de 3 anos.

**Agentes Terapêuticos Exemplificativos para Uso em
Combinação com um Composto Inibidor Irreversível de Btk**

Quando o indivíduo está a sofrer ou está em risco de sofrer de uma doença autoimune, uma doença inflamatória ou uma doença alérgica, um composto inibidor irreversível de Btk pode ser usado com um ou mais dos seguintes agentes terapêuticos em qualquer combinação: imunossuppressores (por exemplo, tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato, ou FTY720), glucocorticoides (por exemplo, prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fluorocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona), fármacos anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilantranílicos, oxicams, coxibes ou sulfonamidas), inibidores específicos de Cox-2 (por exemplo, valdecoxib, celecoxib ou rofecoxib), leflunomida, tioglucose de ouro, tiomalato de ouro, aurofina, sulfasalazina, hidroxicloroquinina, minociclina, proteínas de ligação a INF- α (por exemplo, infliximab, etanercept ou adalimumab), abatacept, anacina, interferão- α , interferão- γ , interleucina-2, vacinas contra alergia, anti-histamíni-

cos, antileucotrienos, beta-agonistas, teofilina ou anticolinérgicos.

Quando o indivíduo sofre ou está em risco de sofrer de um distúrbio proliferativo de células B (por exemplo, mieloma das células plasmáticas), o indivíduo pode ser tratado com um composto inibidor irreversível de Btk em qualquer combinação com um ou mais outros agentes anticâncer. Em algumas formas de realização, um ou mais dos agentes anticâncer são agentes pró-apoptóticos. Exemplos de agentes anticâncer incluem, mas não lhes estão limitados, qualquer um dos seguintes: gossipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido (all-*trans*-retinoico (ATRA), briostatina, ligando indutor de apoptose relacionado com o fator de necrose tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido (all-*trans*-retinoico, doxorubicina, vincristina, etoposido, gemcitabina, imatinib (Gleevec®), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 ou PD184352, Taxol™ também referido como "paclitaxel" o qual é um fármaco anticâncer bem conhecido que atua aumentando e estabilizando a formação de microtúbulos, e análogos do Taxol™ tais como o Taxotere™. Compostos que têm o esqueleto base do taxano como característica estrutural comum também têm mostrado capacidade para deter as células nas fases G2-M devido a microtúbulos estabilizados e podem ser úteis para tratar o câncer em combinação com os compostos aqui descritos.

Mais exemplos de agentes anticâncer para uso em combinação com um composto inibidor irreversível de Btk incluem inibidores da sinalização de proteína-quinases ativadas por mitogênicos, por exemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY43-9006, vortmanina, ou LY294002; inibidores de Syk; inibidores de mTOR e anticorpos (por exemplo, rituxan).

Outros agentes anticâncer que podem ser empregues em combinação com um composto inibidor irreversível de Btk incluem: Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Viblastina, cisplatina, acivicina; aclarubicina; cloridrato de acodazole; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozole; antramicina; asparaginase; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodopa; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; bussulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; cloridrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; cloridrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; cloridrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostalonona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; cloridrato de epirubicina; erbu-

lozole; cloridrato de esorrubicina; estramustina; fosfato de sódio de estramustina; etanidazole; etoposido; fostato de etoposido; etoprina; cloridrato de fadrozole; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; cloridrato de gemcitabina; hidroxiureia; cloridrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluindo interleucina II recombinante, ou rIL2), interferão alfa-2a; interferão alfa-2b; interferão alfa-n1; interferão alfa-n3; interferão beta-1a; interferão gama-1b; iproplatina; cloridrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozole; acetato de leuprolida; cloridrato de liarozole; lometrexol; loxometrol sódico; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melen-gestrol; melfalano; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sódio; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazole; nogalamicina; ormaplatina; oxisurano; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipossulfano; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfí-mero sódico; porfiromicina; prednimustina; cloridrato de procarbazona; puomicina; cloridrato de puomicina; pirazo-furina; riboprina; rogletimida; safingol; cloridrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sódio; sparsomicina; cloridrato de espirogermânio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur;

talisomicina; tecogalano sódico; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoporfina; teniposido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucoronato de trimetrexato; triptorrelina; cloridrato de tubulozole; mostarda de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vimblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozole; zeniplatina; zinostantina; cloridrato de zorubicina.

Outros agentes anticâncer que podem ser empregues em combinação com um composto inibidor irreversível de Btk, incluem: 20-epi-1, 2,5-di-hidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozole; andrografolida; inibidores da angiogénese; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética antidorsalizante 1; antiandrogénio; carcinoma da próstata; antiestrogénio; antineoplaston; oligonucleótidos antissentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes da apoptose; reguladores da apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina-desaminase; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol;

batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta-lactamas; beta-aletina; beta-clamicina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistraneno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina butionina; calcipotriol; calfostina C; derivados da camptotecina; IL-2 de canaripox; capecitabina; carboxamido-amino-triazole; carboxiamidotriazole; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado de cartilagem; carzelesina; inibidores de caseína-quinase (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina-sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colimicina A; colimicina B; combrestastatina A4; análogo de combrestastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados da criptoficina A; curacina A; ciclopentatetraquinonas; cicloplatam; cipemicina; octofosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; desidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilenorespermina; di-hidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenilespiromustina; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirrubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrogénio; antagonistas de estrogénio; etanidazole; fosfato de etoposido; exemestano; fadrozole; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato

de fluorodaunorrunicina; forfenimex; formestano; fostrieci-
na; fotemustina; texafirina de gadolínio; nitrato de gálio;
galocitabina; ganirelix; inibidores da gelatinase; gemcita-
bina; inibidores da glutatona; hepsulfam; heregulina;
hexametileno-bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico;
idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomas-
tat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos imunoestimulan-
tes; inibidor do recetor do factor de crescimento semelhan-
te a insulina 1; agonistas de interferão; interferões;
interleucinas; iobenguano; iodo-doxorrubicina; 4-ipomeanol;
iropact; irsogladina; isobengazole; iso-homo-halicondrina
B; itasetron; jasplaquinolida; caalalida F; triacetato de
lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato
de lentinano; leptolstatina; letrozole; factor inibidor da
leucemia; interferão alfa de leucócitos; leuprolida + es-
trogénio + progesterona; leuprorrelina; levamisol; liarozo-
le; análogo de poliamina linear; péptido dissacarídico
lipófilo; compostos de platina lipófilos; lissoclinamida 7;
lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxan-
trona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de
lutécio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manosta-
tina A; marimastat; masoprocol; maspina; inibidores de
matrilisina; inibidores de metaloproteinase da matriz;
menogaril; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopra-
mida; inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimos-
tim; ARN de cadeia dupla com erros de emparelhamento; mito-
guazona; mitolactol; análogos da mitomicina; mitonafida;
mitotoxina factor de crescimento de fibroblastos - saporina;
mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticorpo mono-

clonal, gonadotropina coriônica humana; monofosforil-lípido A + sk da parede celular de micobactérias; mopidamol; inibidor de genes de resistência a múltiplos fármacos; terapia à base de supressores de tumores múltiplos 1; agente anticâncer de mostarda; micaperoxido B; extrato da parede celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituídas; nafarrelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorrubicina; ácido neridrónico; endopeptidase neutra; nitulamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítrico; nitrulina; O6-benzilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; oracina; indutor oral de citocinas; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; palauamina; palmitoílrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; polissulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentozole; perflubron; perfosfamida; álcool perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor do ativador do plasminogénio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina; porfímero sódico; porfiromcina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores do proteassoma; imunomodulador à base de proteína A; inibidor da proteína-quinase C; inibidores da proteína-quinase C de microalgas; inibidores da proteína-tirosina-fosfatase; inibidores da purina-nucleósido-fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado piridoxilado de hemoglobina-poli-

oxietileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrona; inibidores da proteína ras-farnesiltransferase; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de rénio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; roituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarcNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor derivado de senescência 1; oligonucleótidos de sentido directo; inibidores da transdução de sinal; moduladores da transdução de sinal; proteína de ligação ao antigénio de cadeia única; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de células estaminais; inibidores da divisão de células estaminais; estipiamida; inibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista do péptido intestinal vasoativo super-ativo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalano de sódio; tegafur; telurapirílio; inibidores de telomerase; temoporfina; temozolomida; teniposido; tetraclorodeca-óxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; miméticos de trombopoietina; timalfasina; agonista do recetor de timopoietina; timotrinano; hormona estimulante da tiroide; etil-tiopurpurina de estanho; tirapazamina; dicloreto de titanoceno; topsentina; toreminfeno; factor de células estaminais totipotentes; inibidores da tradução; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato;

triptorelina; tropisetrona; turosterida; inibidores da tirosina-quinase; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex; factor inibidor do crescimento derivado do seio urogenital; antagonistas dos recetores de uroquinase; vaporeotida; variolina B; sistema vector, terapia genética eritrocitária; velaresol; veramina; verdinas; verтеporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozole; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; e estimalâmero de zinostatina.

Ainda outros agentes anticancro que também podem ser empregues em combinação com um composto inibidor irreversível de Btk incluem agentes alquilantes, antimetabolitos, produtos naturais ou hormonas, por exemplo, mostardas de azoto (por exemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por exemplo, bussulfano), nitrosureias (por exemplo, carmustina, lomustina, etc.), ou triazenos (decarbазina, etc.). Exemplos de antimetabolitos incluem, mas sem constituir limitação, análogos do ácido fólico (por exemplo, metotrexato), ou análogos de pirimidina (por exemplo, citarabina), análogos de purina (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Exemplos de produtos naturais úteis em combinação com um composto inibidor irreversível de Btk incluem, mas sem constituir limitação, alcaloides da vinca (por exemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por exemplo, etoposido), antibióticos (por exemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por exemplo, L-aspar-

ginase), ou modificadores da resposta biológica (por exemplo, interferão alfa).

Exemplos de agentes alquilantes que podem ser empregues em combinação com um composto inibidor irreversível de Btk incluem, mas sem constituir limitação, mostardas de azoto (por exemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalano, etc.), etileniminas e metilmelaminas (por exemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por exemplo, bussulfano), nitrosureias (por exemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), ou triazenos (decarbазina, etc.). Exemplos de anti-metabolitos incluem, mas sem constituir limitação, análogos do ácido fólico (por exemplo, metotrexato), ou análogos de pirimidina (por exemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (por exemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Exemplos de hormonas e antagonistas úteis em combinação com um composto inibidor irreversível de Btk incluem, mas sem constituir limitação, adrenocorticosteroides (por exemplo, prednisona), progestinas (por exemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetado de medroxiprogesterona), estrogénios (por exemplo, dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrogénio (por exemplo, tamoxifeno), androgénios (por exemplo, propionato de testosterona, fluoximestrona), antiandrogénio (por exemplo, flutamida), análogo da hormona libertadora de gonadotropina (por exemplo, leuprolida). Outros agentes que

podem ser utilizados nos métodos e composições aqui descritos para o tratamento ou a prevenção do cancro, incluem complexos de coordenação de platina (por exemplo, cisplatina, caboplatina), antracenediona (por exemplo, mitoxantrolina), ureia substituída (por exemplo, hidroxiureia), derivado de metil-hidrazina (por exemplo, procarbazona), supressores adrenocorticais (por exemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Exemplos de agentes anticancro que atuam sustentando as células nas fases G2-M devido a microtúbulos estabilizados e que podem ser usados em combinação com um composto inibidor irreversível de Btk incluem, sem limitação, os seguintes fármacos comercializados e fármacos em desenvolvimento: Erbulozole (também conhecido como R-55104), Dolastatina 10 (também conhecido como DLS-10 e NSC-376128), isetionato de Mivobulina (também conhecido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (também conhecido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, também conhecido como E-7010), Altorirtinas (tais como Altorirtina A e Altorirtina C), Espongistatinas (tais como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 e Espongistatina 9), cloridrato de Cemadotina (também conhecido como LU-103793 e NSC-D-669356), Epotilonas (tais como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (também conhecido como desoxiepotilona A ou dEpoA), Epotilona D (também referido como KOS-862, dEpoB e desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B

(também conhecido como BMS-310705), 21-hidroxiépotilona D (também conhecido como Desoxiépotilona F e dEpoF), 26-fluoroépotilona), Auristatina PE (também conhecido como NSC-654663), Soblidotina (também conhecido por TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, também conhecido por LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, também conhecido por LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de Vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, também conhecido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (*Hungarian Academy of Sciences*), BSF-223651 (BASF, também conhecido como ILX-651 e LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (também conhecido por LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, também conhecido como AVE-8063A e CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, também conhecido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl e RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (também conhecido como NSC-106969), T-138067 (Tularik, também conhecido como T-67, TL-138067 e TI-138067), COBRA-1 (*Parker Hughes Institute*, também conhecido como DDE-261 e WHI-261), H10 (*Kansas State University*), H16 (*Kansas State University*), Oncocidina A1 (também conhecido como BTO-956 e DIME), DDE-313 (*Parker Hughes Institute*), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (*Parker Hughes Institute*), SPA-1 (*Parker Hughes Institute*, também conhecido como SPIKET-P), 3-IAABU (*Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine*, também conhecido como MF-569), Narcosina (também conhecido como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU

(*Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine*, também conhecido como MF-191), TMPN (*Arizona Ste University*), acetilacetato de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (também conhecido como NSC-698666), 3-1AABE (*Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine*), A-204197 (Abbott), T-607 (Tuiarik, também conhecido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tais como Desmetileleuterobina, Desacetileleuterobina, Isoeleuterobina A e Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilaistina (também conhecido como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, também conhecido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (também conhecido SPA-110, sal trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato sódico de Resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), e SSR-250411 (Sanofi).

Nos casos em que o indivíduo sofre, ou está em risco de sofrer de um distúrbio tromboembólico (por exemplo, apoplexia), o indivíduo pode ser tratado com um composto inibidor irreversível de Btk em qualquer combinação com um ou mais outros agentes antitromboembólicos. Exemplos de agentes antitromboembólicos incluem, mas não lhes estão limitados, quaisquer dos seguintes: agentes trombolíticos (por exemplo, alteplase, anistreplase, estreptoquinase, uroquinase ou ativador de plasminogénio dos tecidos),

heparina, tinzaparina, warfarina, dabigratano (por exemplo, etexilato de dabigratano), inibidores do factor Xa (por exemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxabano, DX-9065a, otamixabano, LY517717 ou YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagratano ou BIBR 1048.

Kits/Artigos de Fabrico

Para utilização nas aplicações terapêuticas aqui descritas, são também aqui descritos kits e artigos de fabrico. Estes kits podem incluir um suporte, embalagem ou recipiente compartimentado para receber um ou mais recipientes tais como frascos, tubos e afins, cada recipiente incluindo um dos elementos separados para serem utilizados num método aqui descrito. Os recipientes apropriados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas e tubos de ensaio. Os recipientes podem ser feitos de vários materiais tais como vidro ou plástico.

Os artigos de fabrico aqui proporcionados contêm materiais de embalagem. Os materiais de embalagem para utilização no embalamento de produtos farmacêuticos são bem conhecidos dos peritos na técnica. Vejam-se, por exemplo, as Patentes norte-americanas US 5 323 907, 5 052 558 e 5 033 252. Os exemplos de materiais de embalagem incluem, mas sem constituir limitação, blisters, garrafas, tubos, inaladores, bombas, sacos, frascos, recipientes, seringas, garrafas, e qualquer material de embalagem adequado para uma formulação selecionada e um modo de administração e tratamento pretendidos. Uma vasta série de formulações dos compostos e composições aqui proporcionados estão contem-

pladas, assim como uma variedade de tratamentos para qualquer doença, distúrbio ou condição que beneficie de inibição da Btk, ou na qual a Btk é um mediador ou contribuidor para os sintomas ou a causa.

Por exemplo, o(s) recipiente(s) pode(m) incluir um ou mais dos compostos aqui descritos, opcionalmente numa composição ou em combinação com outro agente como aqui divulgado. O(s) recipiente(s) têm opcionalmente uma porta de acesso estéril (por exemplo, o recipiente pode ser um saco de solução intravenosa ou um frasco com uma tampa perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica). Estes kits compreendem opcionalmente um composto com uma descrição ou rótulo ou instruções identificadoras relacionadas com a sua utilização nos métodos aqui descritos.

Tipicamente, um kit pode incluir um ou mais recipientes adicionais, cada com um ou mais materiais diversos (tais como reagentes, opcionalmente na forma concentrada, e/ou dispositivos), desejáveis do ponto de vista comercial ou do utilizador, para uso do composto aqui descrito. Exemplos não limitantes destes materiais incluem, mas sem constituir limitação, tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas; rótulos de suportes, embalagens, recipientes, frascos e/ou tubos, que enumeram conteúdos e/ou instruções para utilização, e bulas de embalagem com instruções de utilização. Tipicamente, será também incluído um conjunto de instruções.

Um rótulo poderá ser aposto ou ser associado ao recipiente. Um rótulo poderá estar no recipiente quando letras, números ou outros caracteres que formam o rótulo estão fixados, moldados ou gravados no próprio recipiente; um rótulo pode ser associado a um recipiente quando está presente no interior de um recetáculo ou suporte que também contém o recipiente, por exemplo, como uma bula de embalagem. Um rótulo pode ser utilizado para indicar que os conteúdos se destinam a ser usados para uma aplicação terapêutica específica. O rótulo pode também indicar diretrizes para uso dos conteúdos, tais como nos métodos aqui descritos.

Em certas formas de realização, as composições farmacêuticas podem ser apresentadas numa embalagem ou dispositivo dispensador que pode conter uma ou mais formas de dosagem unitárias que contêm um composto aqui proporcionado. A embalagem pode, por exemplo, conter um invólucro de metal ou plástico tal como um blister. A embalagem ou o dispositivo dispensador podem ser acompanhados de instruções para administração. A embalagem ou o dispositivo dispensador podem também ser acompanhados de um aviso associado ao recipiente da forma prescrita pela entidade governamental que regula o fabrico, uso ou venda de produtos farmacêuticos, o qual reflete a aprovação pela entidade da forma do fármaco para administração humana ou veterinária. Tal aviso, por exemplo, pode ser a rotulagem aprovada pela U.S. Food and Drug Administration para formas de prescrição, ou a bula do produto aprovada. As composições

que contêm um composto aqui proporcionado formuladas num transportador farmacêutico compatível podem também ser preparadas, colocadas num recipiente adequado, e rotuladas para tratamento de uma condição indicada.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos específicos devem ser tidos como meramente ilustrativos.

EXEMPLO 1: SÍNTESE DE COMPOSTOS

Preparação de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]- pirimidina (Intermediário 2)

4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (intermediário 2) é preparada como divulgado na Publicação Internacional de Patente WO 01/019829. Com brevidade, ácido 4-fenoxibenzóico (48 g) é adicionado a cloreto de tionilo (100 mL) e aquecido em refluxo suave por 1 hora. O cloreto de tionilo é removido por destilação, o óleo residual é dissolvido em tolueno e o material volátil é removido a 80 °C/20 mbar. O cloreto de ácido resultante é dissolvido em tolueno (200 mL) e tetra-hidrofurano (35 mL). É adicionado malononitrilo (14,8 g) e a solução é agitada a -10 °C enquanto é adicionada di-isopropiletilamina (57,9 g) em tolueno (150 mL), enquanto a temperatura é mantida abaixo de 0 °C. Depois de 1 hora a 0 °C, a mistura é agitada a 20 °C de um dia para o outro. O cloridrato de amina é removido por filtração e o filtrado é evaporado *in vacuo*. O resíduo é retomado em acetato de etilo e lavado

com ácido sulfúrico 1,25 M, e depois com salmoura, e é seco sobre sulfato de sódio. A evaporação dos solventes gera um resíduo semissólido o qual é tratado com um pouco de acetato de etilo para dar 4,1 g de 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno sob a forma de um sólido branco (p.f. 160-162 °C). O filtrado, por evaporação, dá 56,58 (96%) de 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno sob a forma de um sólido cinzento-acastanhado, o qual é puro o suficiente para posterior utilização.

O 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (56,5 g) em acetonitrilo (780 mL) e metanol (85 mL) é agitado sob azoto a 0 °C enquanto é adicionada diisopropiletilamina (52,5 mL) seguida por trimetilsilildiazometano 2 M (150 mL) em THF. A mistura reacional é agitada por 2 dias a 20 °C, e são depois adicionados 2 g de sílica (para cromatografia). A solução castanho-avermelhada é evaporada *in vacuo*, o resíduo é dissolvido em acetato de etilo e bem lavado com água, e depois em salmoura, e é seco e evaporado. O resíduo é extraído com éter dietílico (3x250 mL), decantando o óleo insolúvel. A evaporação dos extratos de éter dá 22,5 g de 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno sob a forma de um sólido cor de laranja pálida. O óleo insolúvel é purificado por cromatografia flash para dar 15,0 g de um óleo vermelho-alaranjado.

O 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (22,5 g) e o óleo de 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (15 g) são tratados com uma solução de hidrato de

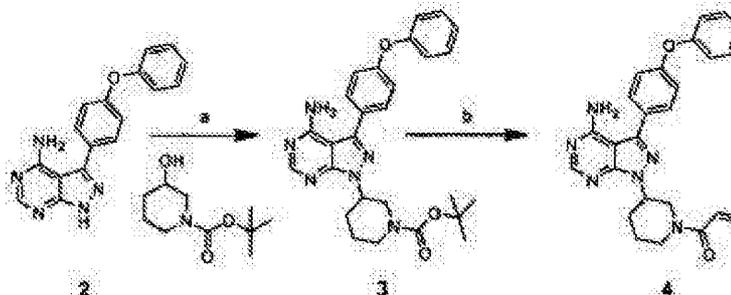
hidrazina (18 mL) em etanol (25 mL) e aquecidos no banho de vapor por uma hora. É adicionado etanol (15 mL) seguido de água (10 mL). O sólido precipitado é recolhido e lavado com etanol:água (4:1) e depois é seco ao ar para dar 3-amino-4-ciano-5-(4-fenoxifenil)pirazole sob a forma de um sólido cor de laranja pálida.

O 3-amino-4-ciano-5-(4-fenoxifenil)pirazole (29,5 g) é suspenso em formamida (300 mL) e é aquecido sob azoto a 180 °C por 4 horas. A mistura reacional é arrefecida a 30 °C e é adicionada água (300 mL). O sólido é recolhido, bem lavado com água, e depois com metanol, e é seco ao ar para dar 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina.

EXEMPLO 1a

Síntese de 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto 4)

Esquema 1



Síntese do composto **4**; a) trifetilfosfina ligada ao polímero (TPP), diazodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), tetra-hidrofurano (THF); b) HCl/dioxano; depois cloreto de acrilóilo, trietilamina (TEA).

Os compostos aqui descritos foram sintetizados seguindo as etapas delineadas no Esquema 1. Um exemplo

detalhado ilustrativo das condições de reação mostradas no Esquema 1 é descrito para a síntese de 1-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto 4).

Misturaram-se conjuntamente 101 mg de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina e 330 mg de trifenilfosfina ligada ao polímero (TPP) (polímero Polymer-Lab), com 5 mL de tetra-hidrofurano (THF). foi adicionado à mistura 3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg; 2,0 equivalentes) seguido pela adição de diazodicarboxilato de di-isopropilo (0,099 mL). A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi filtrada para remoção das resinas e a mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia flash (pentano/acetato de etilo = 1/1) para dar o intermediário **3** (55 mg).

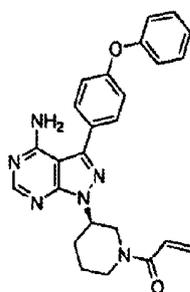
O intermediário **3** (48,3 mg) foi tratado com 1 mL de HCl 4 N em dioxano por 1 hora e depois foi concentrado até à secura. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e foi adicionada trietilamina (0,042 mL) seguida por cloreto de acrílo (0,010 mL). A reação foi parada depois de 2 horas. A mistura reacional foi lavada com 5% em peso de ácido cítrico aquoso e depois com salmoura. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada. A cromatografia flash (com CH₂Cl₂/MeOH = 25/1) deu 22 mg do composto **4** sob a forma de um sólido branco. MS (M+1): 441,2; ¹H-NMR (400 MHz): 8,26, s, 1H; 7,65, m, 2H; 7,42, m, 2H; 7,1-7,2, m, 5H; 6,7-6,9, m, 1H; 6,1, m, 1H; 5,5-5,7, m, 1H; 4,7, m,

1H; 4,54, m, 0,5H; 4,2, m, 1H; 4,1, m, 0,5H; 3,7, m, 0,5H;
3,2, m, 1H; 3,0, m, 0,5H; 2,3, m, 1H; 2,1, m, 1H; 1,9, m,
1H; 1,6, m, 1H.

EXEMPLO 1b

**Síntese de 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-
-[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**

(Composto 13)

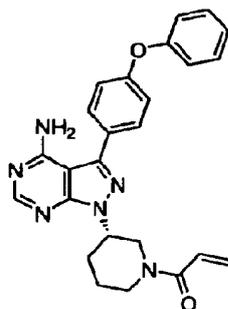


A síntese do composto **13** foi realizada utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1a. EM (calc.): 440,2; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 441,1, (M-1H)⁻: 439,2.

EXEMPLO 1c

**Síntese de 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-
[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**

(Composto 14).

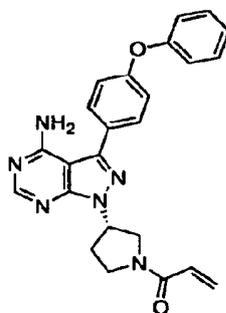


A síntese do composto **14** foi realizada utilizando

um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 1a. EM (calc.): 440,2; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 441,5, (M-1H)⁻: 439,2.

EXEMPLO 1d

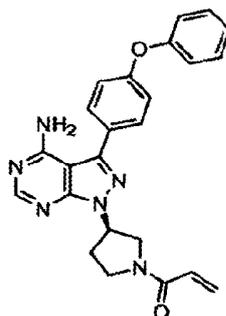
Síntese de 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
(Composto 12)



A síntese deste composto foi realizada utilizando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 1a. EM (calc.): 426,18; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 427,2, (M-1H)⁻: 425,2.

EXEMPLO 1e

Síntese de 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
(Composto 11).

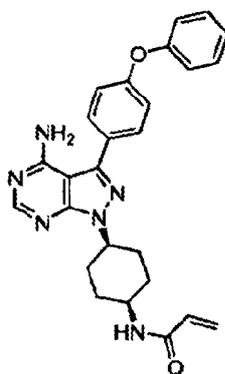


A síntese deste composto foi realizada utilizando

um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 1a. EM (calc.): 426,18; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 427,2.

EXEMPLO 1f:

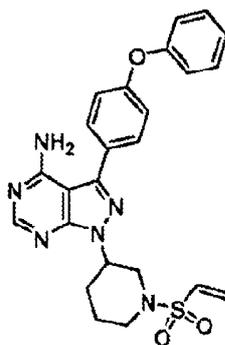
Síntese de N-((1S,4S)-4-(4-amino-3(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclo-hexil)acrilamida (Composto 10)



A síntese deste composto foi realizada utilizando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 1a. EM (calc.): 454,21; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 455,1, (M-1H)⁻: 453,1.

EXEMPLO 1g

Síntese de 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)sulfonileno (Composto 6).

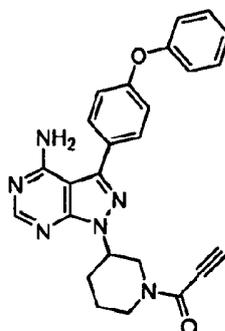


A síntese do composto **6** foi realizada utilizando

um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 1a. EM (calc.): 476,16; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 478,0, (M-1H)⁻: 475,3.

EXEMPLO 1h

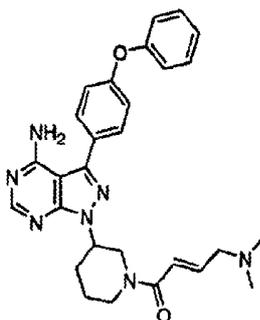
Síntese de 1-(3-(4-amino-3-(fenoxifenil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-in-1-ona (Composto 8).



A síntese do composto 8 foi realizada utilizando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 1a. EM (calc.): 438,18; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 439,2, (M-1H)⁻: 437,2.

EXEMPLO 1i

Síntese de (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Composto 15)



A síntese do composto **15** foi realizada utilizando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 1a. EM (calc.): 497,25; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 498,4, M-1H)⁻: 496.

EXEMPLO 2

Atividade Inibidora *in vitro* de Btk

As CI₅₀ para a Btk dos compostos aqui revelados foram determinadas quer num ensaio à quinase acelular, quer num ensaio funcional celular de fluxo de cálcio induzido por BCR como abaixo descrito.

A atividade da quinase Btk foi determinada utilizando uma metodologia de transferência de energia de ressonância de fluorescência resolvida no tempo (TR-FRET). Foram efetuadas medições num volume de reação de 50 µL utilizando placas de ensaio de 96 poços. A enzima quinase, inibidora, ATP (na K_m para a quinase), e substrato peptídico 1 µM (Biotin-AVLESEEEELYSSARQ-NH₂) foram incubados num tampão de reação composto por Tris 20 mM, NaCl 50 mM, MgCl₂ (5-25 mM dependendo da quinase), MnCl₂ (0-10 mM), DTT 1 mM, EDTA 0,1 mM, albumina de soro de bovino a 0,01%, Tween-20 a 0,005% e DMSO a 10%, a pH 7,4, por uma hora. A reação foi extinta pela adição de 1,2 equivalentes de EDTA (em relação ao catião bivalente) em 25 µL de tampão Lance 1x (Perkin-Elmer). Estreptavidina-APC (Perkin-Elmer) e anticorpo p-Tyr100 marcado com Eu (Perkin-Elmer) em tampão Lance 1x foram adicionados num volume de 25 µL para dar concentra-

ções finais de 100 nM e 2,5 nM, respectivamente, e foi permitida a incubação da mistura por uma hora. O sinal de TR-FRET foi medido num leitor de placas multimodal com um comprimento de onda de excitação (λ_{Ex}) de 330 nm e comprimentos de onda de deteção (λ_{Em}) de 615 e 665 nm. A atividade foi determinada pelo rácio entre a fluorescência a 665 nm e a 615 nm. Para cada composto, a atividade enzimática foi medida para várias concentrações do composto. Foram efetuadas reações de controlo negativo na ausência de inibidor em seis réplicas e utilizaram-se dois controlos sem enzima para determinar os níveis de fluorescência na linha de base. Foram obtidas constantes de inibição, $K_i(app)$, utilizando o programa BatchK_i (Kuzmic *et al.*, *Anal. Biochem.*, **286** (2000) 45-50). As CI_{50} foram obtidas de acordo com a equação:

$$CI_{50} = \{K_i(app) / (1 + [ATP] / K_m^{ATP})\} + [E]_{total} / 2;$$

Para todas as quinases,

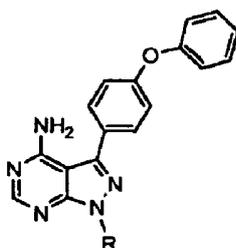
$$[ATP] = K_m^{ATP}, \quad [Btk]_{total} = 0,5 \text{ nM} \quad \text{e} \quad [Lck]_{total} = 6 \text{ nM}.$$

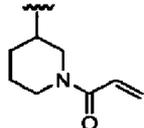
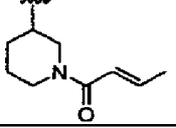
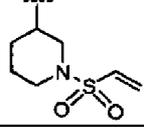
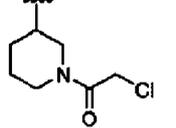
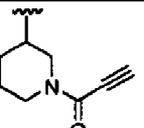
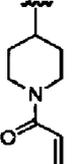
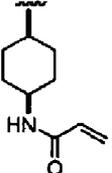
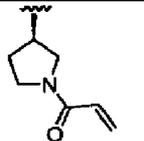
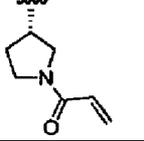
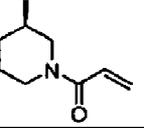
Ensaio baseado em fluorescência do fluxo de cálcio foram executados num leitor de placas com formação de imagem fluorimétrica FlexStation II384 (Molecular Devices) de acordo com as instruções do fabricante. Em resumo, células Ramos (ATCC) em crescimento ativo em meio RPMI suplementado com 10% de FBS (Invitrogen) foram lavadas e replaqueadas em meio de baixo teor de soro a aproxima-

mente 5×10^5 células por 100 μL por poço numa placa de 96 poços. Os compostos a testar foram dissolvidos em DMSO e depois diluídos em meio de baixo teor de soro em concentrações finais variando de 0 a 10 μM (com um factor de diluição de 0,3). Os compostos diluídos foram então adicionados a cada poço (a concentração final em DMSO foi de 0,01%) e incubados a 37 graus numa incubadora com CO_2 a 5% por uma hora. Depois disso, foram adicionados a cada poço 100 μL de um corante sensível ao cálcio (do kit de ensaio Calcium 3, Molecular Devices) e incubou-se durante mais uma hora. As células tratadas com compostos foram estimuladas com um anticorpo de cabra anti-IgM humana (80 $\mu\text{g}/\text{mL}$; Jackson ImmunoResearch) e foram lidas no FlexStation II384 utilizando $\lambda_{\text{Ex}} = 485 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{Em}} = 538 \text{ nm}$ por 200 segundos. A unidade de fluorescência relativa (RFU) e a CI_{50} foram registadas e analisadas utilizando um programa interno SoftMax (Molecular Devices).

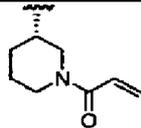
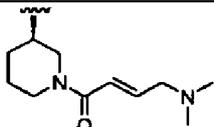
QUADRO 2

Dados do ensaio para compostos representativos



Composto N°	R	Btk CI ₅₀ (nM)	Fluxo de Ca em Células	
			Ramos	CI ₅₀ (nM)
4		0,72		10
5		20		89
6		0,52		92
7		0,58		9
8		0,72		9
9		3,6		48
10		0,58		3
11		1,6		24
12		1,9		90
13		<0,5		10

(continuação)

Composto N°	R	Btk CI ₅₀ (nM)	Fluxo de Ca em Células	
			Ramos	CI ₅₀ (nM)
14		1,4		7
15		2,5		36

Duas linhas de evidência demonstraram a inibição irreversível de Btk por estes compostos. Na primeira, depois da Btk recombinante ter sido pré-tratada com compostos, a sua atividade não foi recuperada através de lavagem repetida com meio isento de inibidor (ver, por exemplo, J. B. Smaill *et al.*, *J. Med. Chem.*, **42** (1999) 1803). Na segunda, foi observado um pico de massa principal por espectrometria de massa correspondendo ao peso molecular de um complexo covalente de 1:1 entre o composto **4** e a Btk (Composto **4**: 440 Da, domínio de quinase Btk recombinante: 33 487 Da; Complexo: esperado 33 927 Da, observado 33 927 Da).

Estes compostos são inibidores altamente potentes da atividade da quinase Btk com valores de CI₅₀ na gama subnanomolar a nanomolar de dígito único para a atividade de quinase *in vitro*. As suas CI₅₀ no ensaio do fluxo de Ca²⁺ (células Ramos) variou de 3 a 92 nM.

É de notar o facto de termos verificado que três tipos de aceitadores de Michael, acrilamida, vinilsulfona-

mida e propargilamida, exibiram fortes interações com a Btk. A adição de um grupo metilo orientado em *trans* ao grupo vinilo diminuiu a potência como mostrado pelo composto **5**, o qual foi 28 vezes menos potente do que o **4**. Isto relaciona-se presumivelmente com a reduzida eletrofilicidade da olefina mais substituída. O composto **15** com um grupo amino terciário readquiriu alguma potência em comparação com o composto **5**, apesar de ainda sofrer de uma quebra de potência em relação ao composto **13**. O composto **10** foi cerca de 6 vezes mais potente do que o composto **9**, presumivelmente devido à diferença na orientação do electrófilo. Finalmente, a configuração **R** foi determinada como a configuração estereoquímica absoluta ligeiramente preferida por dois conjuntos de enantiómeros (**11 vs. 12** e **13 vs. 14**).

EXEMPLO 3

Inibição da Btk

Adicionalmente, caracterizámos as propriedades destes compostos mediante o ensaio de um número de pontos finais celulares bioquímicos e funcionais. Em particular, procurámos analisar a seletividade destes compostos para a inibição da Btk *versus* as proteína-quinases estreitamente relacionadas Lck, Lyn e Syk. Em células Ramos estimuladas anti-IgM (uma linha de células B humana), analisámos a fosforilação dependente de Btk de PLC- γ 1; a fosforilação dependente de Lyn e de Syk da tirosina 551 na Btk; e o fluxo de cálcio ativado por BCR. Também medimos o efeito do composto **4** em células Jurkat, uma linhagem de células T

humana na qual a Lck e a Itk, mas não a Btk, são necessárias para o fluxo de Ca^{2+} mediado por recetores de células T. Como mostrado no Quadro 3, o composto **4** apresentou seletividade significativa para a Btk em ensaios celulares. Em células Ramos estimuladas anti-IgM, o composto **4** inibiu a fosforilação de PLC- γ 1 com uma $CI_{50} = 0,014 \mu M$, enquanto a fosforilação dependente de Lyn e de Syk da tirosina 551 na Btk foi inibida mais fracamente ($IC_{50} > 7,5 \mu M$). Assim, o composto **4** apresenta uma seletividade >500 vezes maior entre a Btk e a Lyn ou a Syk em células. Mais, o composto **4** foi 11 vezes menos ativo na inibição do fluxo de Ca^{2+} do que em células Ramos, suportando a seletividade esperada para células B *versus* células T.

QUADRO 3.

Dados do ensaio celular para o composto **4**

Comp.	Btk ^a (nM)	Lck ^a (nM)	Lyn ^a (nM)	Btk p551 ^b (μM)	pPLC- γ 1 ^b (μM)	Fluxo de Ca em Ramos ^b (μM)	Fluxo de Ca em Jurkat ^b (μM)
4	0,72 ^b	97	14	>7,5	0,014	0,0405	0,466

[a] K_i (app) [b] CI_{50}

EXEMPLO 4

Uso do composto **4** para tratar artrite reumatoide

A eficácia *in vivo* do composto **4** foi avaliada num modelo de ratinho de artrite reumatoide. A artrite foi induzida em ratinhos Balb/c pela administração de anticorpos anticolagénio e lipopolissacárido (LPS). Ver Nandakumar *et al.*, *Am. J. Pathol.*, **163** (2003) 1827-1837.

Ratinhos Balb/c fêmeas foram tratados com 100 mg/kg de coquetel de mAb Chemicon contra colagénio tipo II por via intravenosa no dia 0 e 1,25 mg/kg de LPS por via intraperitoneal no dia 1. O composto **4** foi administrado oralmente numa formulação de suspensão aquosa à base de metilcelulose a 1, 3, 10 e 30 mg/kg, uma vez por dia, começando no dia 2 até ao dia 12. Foram colhidas amostras de sangue 0,5 e 2 horas após a administração da dose do composto **4** no dia 12 (ver Quadro 4). As concentrações séricas do composto **4** foram quantificadas por LC/MS/MS. Vinte e quatro horas após a dose, os níveis de composto **4** estavam abaixo do nível de quantificação.

QUADRO 4

Dose e Dependência Temporal da Concentração no Plasma do Composto 4

Dose (mg/kg/dia)	Horário da Colheita (h)	Conc. (μM)	
		Média	DP
1	0,5	0,0657	0,0153
	2	0,0485	0,0200
3	0,5	0,250	0,019
	2	0,135	0,059
10	0,5	0,635	0,053
	2	0,670	0,190
30	0,5	1,72	0,15
	2	1,10	0,19

A inibição da artrite pelo composto **4** foi dependente da dose, com um efeito máximo (inibição >95%) a níveis de dose de 10 e 30 mg/kg. As concentrações plasmáticas do composto **4** que induziram este efeito máximo estavam na gama entre 0,6-1,7 μM a T_{max} (2 h) e não necessitaram de ser sustentadas a níveis elevados por 24 horas para ter eficácia, o que não é surpreendente para um inibidor irreversível. Com base na análise da sequência e em modelação molecular, propõe-se que os inibidores irreversíveis aqui descritos formam uma ligação covalente com o resíduo Cys 481 da Btk (por exemplo, a porção aceitadora na reação de Michael dos compostos aqui descritos reage com o resíduo Cys 481 da Btk). Com base na análise da homologia de sequências (Figura 1), espera-se também que os compostos aqui apresentados atuem como inibidores irreversíveis de quinases com um resíduo Cys 481 ou um resíduo de cisteína homólogo, mas que se liguem reversivelmente com quinases com um aminoácido diferente na posição 481 dentro da sequência de um domínio catalítico que de outra forma é homóloga à de Btk. Ver, por exemplo, as sequências enunciadas na Figura 1. Ver também os alinhamentos de sequências de tirosina-quinases (TK) publicados na rede de alcance mundial («world wide web») em kinase.com/human/kinome/phylogeny.html.

EXEMPLO 5

Inibição da Desgranulação de Mastócitos

Células CD34+ humanas diferenciaram-se em mastócitos por 9 semanas em cultura na presença de 1 ng/mL de

IL-3, 50 ng/mL de IL-6, 100 ng/mL de SCF. As células foram incubadas com IgE + IL-4 por 4 dias e foi então induzida a desgranulação por ligação cruzada com um anti-IgE. A desgranulação foi quantificada utilizando o ensaio da hexosaminidase. O composto não inibiu a desgranulação induzida pelo ionóforo de Ca⁺⁺ ionomicina e não afetou a viabilidade celular como determinado pelo ensaio Alamar Blue. O composto **4** tem uma CI₅₀ na desgranulação de MC menor do que 100 nanomolar. Como tal, os compostos aqui descritos podem ser utilizados para o tratamento de doenças inflamatórias tais como a asma.

EXEMPLO 6

Composições Farmacêuticas

As composições descritas abaixo são apresentadas com um composto de Fórmula (A) para efeitos ilustrativos; qualquer dos compostos de qualquer uma de entre as Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) ou Fórmula (D) pode ser utilizado em tais composições farmacêuticas.

EXEMPLO 6a

Composição Parentérica

Para preparar uma composição farmacêutica parentérica adequada para administrar por injeção, 100 mg de um sal solúvel em água de um composto de Fórmula (A) são dissolvidos em DMSO e depois misturados com 10 mL de solução salina estéril a 0,9%. A mistura é incorporada numa forma de unidade de dosagem adequada para administração por injeção.

EXEMPLO 6b***Composição Oral***

Para preparar uma composição farmacêutica para entrega oral, 100 mL de um composto de Fórmula (A) são misturados com 750 mg de amido. A mistura é incorporada numa unidade de dosagem oral, tal como uma cápsula de gelatina dura, a qual é adequada para administração oral.

EXEMPLO 6c***Composição Sublingual (Pastilha Dura)***

Para preparar uma composição farmacêutica para entrega bucal, tal como uma pastilha para se dissolver na boca, misturam-se 100 mg de um composto de Fórmula (A) com 420 mg de açúcar em pó misturado, com 1,6 mL de xarope de milho leve, 2,4 mL de água destilada e 0,42 mL de extrato de menta. A mistura é suavemente misturada e vertida para um molde para formar uma pastilha adequada para administração bucal.

EXEMPLO 6d***Composição para Inalação***

Para preparar uma composição farmacêutica para entrega por inalação, 20 mg de um composto de Fórmula (A) são misturados com 50 mg de ácido cítrico anidro e 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%. A mistura é incorporada numa unidade de entrega por inalação, tal como um nebulizador, o qual é adequado para administração por inalação.

EXEMPLO 6e***Composição de Gel Retal***

Para preparar uma composição farmacêutica para entrega retal, 100 mg de um composto de Fórmula (A) são misturados com 2,5 g de metilcelulose (1500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina e 100 mL de água purificada. A mistura em gel resultante é então incorporada em unidades de entrega retal, tais como seringas, as quais são adequadas para administração retal.

EXEMPLO 6f***Composição de Gel Tópico***

Para preparar uma composição farmacêutica de gel tópico, 100 mg de um composto de Fórmula (A) são misturados com 1,75 g de hidroxipropilcelulose, 10 mL de propileno-glicol, 10 mL de miristato de isopropilo e 100 mL de álcool purificado USP. A mistura em gel resultante é então incorporada em recipientes, tais como tubos, os quais são adequados para administração tópica.

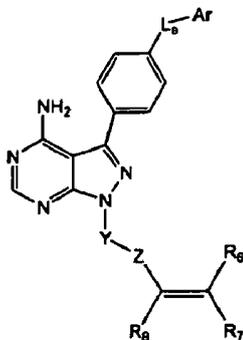
EXEMPLO 6g***Composição de Solução Oftálmica***

Para preparar uma composição farmacêutica de solução oftálmica, 100 mg de um composto de Fórmula (A) são misturados com 0,9 g de NaCl em 100 mL de água purificada e filtrados utilizando um filtro de 0,2 micrómetros. A solu-

ção isotónica resultante é então incorporada em unidades de entrega oftálmica, tais como recipientes para colírios, os quais são adequados para administração oftálmica.

É também aqui descrito:

1. Um composto de Fórmula (D) possuindo a estrutura:



Fórmula (D)

em que:

L_a é CH_2 , O, NH ou S;

Ar é um arilo substituído ou não substituído, ou um heteroarilo substituído ou não substituído;

Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo;

Z é $C(=O)$, $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $C(=S)$, $S(=O)_x$, $OS(=O)_x$, $NHS(=O)_x$, em que x é 1 ou 2;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H, alquilo C_1-C_4 não substituído, alquilo C_1-C_4 substituído, heteroalquilo C_1-C_4 não substituído, heteroalquilo C_1-C_4 substituído, cicloalquilo C_3-C_6 não substituído, cicloalquilo C_3-C_6 substituído, heterocicloalquilo C_2-C_6 não substituído e heterocicloalquilo C_2-C_6 substituído; ou

R_7 e R_8 tomados em conjunto formam uma ligação;

R_6 é H, alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, heteroalquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, (alcoxi C_1-C_6)alquilo, (alquil C_1-C_8)aminoalquilo, cicloalquilo C_3-C_6 substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo C_2-C_8 substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, (alquil C_1-C_4)arilo, (alquil C_1-C_4)heteroarilo, (alquil C_1-C_4)cicloalquilo C_3-C_8 ou (alquil C_1-C_4)heterocicloalquilo C_2-C_8 ; e

seus metabolitos farmacologicamente ativos, ou solvatos farmacologicamente aceitáveis, ou sais farmacologicamente aceitáveis, pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis.

2. O composto de acordo com o parágrafo 1, em que L_a é O.

3. O composto de acordo com o parágrafo 1, em que Ar é fenilo.

4. O composto de acordo com o parágrafo 3, em que:

Z é $C(=O)$, $NHC(=O)$ ou $S(=O)_2$.

5. O composto de acordo com o parágrafo 4, em que:

cada um dos R_7 e R_8 é H; ou

R_7 e R_8 tomados em conjunto formam uma ligação.

6. O composto de acordo com o parágrafo 5, em que:

R₆ é H, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, heteroalquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, (alcoxi C₁-C₆)alquilo, (alquil C₁-C₈)aminoalquilo, (alquil C₁-C₄)arilo, (alquil C₁-C₄)heteroarilo, (alquil C₁-C₄)cicloalquilo C₃-C₈ ou (alquil C₁-C₄)heterocicloalquilo C₂-C₈.

7. O composto de acordo com o parágrafo 6, em que:

Y é um anel cicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros; ou

Y é um anel heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros.

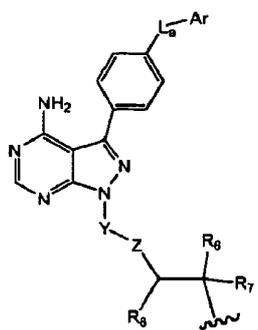
8. Um composto selecionado de entre:

1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **4**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Composto **5**); 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)sulfoniletano (Composto **6**); 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **8**); 1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **9**); N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclo-hexil)acrilamida (Composto **10**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-

-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **11**); 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **12**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **13**); 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Composto **14**); e (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Composto **15**).

9. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com o parágrafo 1 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

10. Uma tirosina-quinase inibida compreendendo uma tirosina-quinase de Bruton, um homólogo da tirosina-quinase de Bruton, ou um homólogo de cisteína da tirosina-quinase Btk ligada a um inibidor com a estrutura:

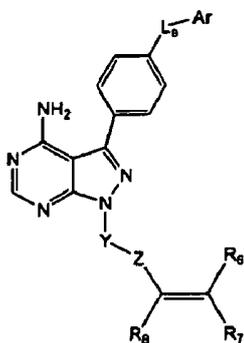


; em que  indica o ponto de união entre o inibidor e a tirosina-quinase.

11. A tirosina-quinase inibida de acordo com o parágrafo 10, em que o inibidor está covalentemente ligado a um resíduo de cisteína na tirosina-quinase.

12. Um método para o tratamento de uma doença autoimune compreendendo a administração a um indivíduo que disso necessite de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto que forma uma ligação covalente com uma cadeia lateral de cisteína de uma tirosina-quinase de Bruton, um homólogo da tirosina-quinase de Bruton ou um homólogo da cisteína da tirosina-quinase Btk.

13. O método de acordo com o parágrafo 12, em que o composto possui a estrutura seguinte:



Fórmula (D)

em que:

L_a é CH_2 , O, NH ou S;

Ar é um arilo substituído ou não substituído, ou um heteroarilo substituído ou não substituído;

Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo;

Z é $C(=O)$, $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $C(=S)$, $S(=O)_x$, $OS(=O)_x$, $NHS(=O)_x$, em que x é 1 ou 2;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H,

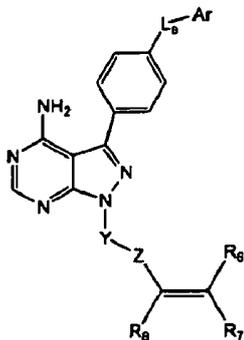
alquilo C₁-C₄ não substituído, alquilo C₁-C₄ substituído, heteroalquilo C₁-C₄ não substituído, heteroalquilo C₁-C₄ substituído, cicloalquilo C₃-C₆ não substituído, cicloalquilo C₃-C₆ substituído, heterocicloalquilo C₂-C₆ não substituído e heterocicloalquilo C₂-C₆ substituído; ou

R₇ e R₈ tomados em conjunto formam uma ligação;

R₆ é H, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, heteroalquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, (alcoxi C₁-C₆)alquilo, (alquil C₁-C₈)aminoalquilo, cicloalquilo C₃-C₆ substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo C₂-C₈ substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, (alquil C₁-C₄)arilo, (alquil C₁-C₄)heteroarilo, (alquil C₁-C₄)cicloalquilo C₃-C₈ ou (alquil C₁-C₄)heterocicloalquilo C₂-C₈.

14. Um método para o tratamento de uma condição ou doença heteroimune compreendendo a administração a um indivíduo que disso necessite de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto que forma uma ligação covalente com uma cadeia lateral de cisteína da tirosina-quinase de Bruton ou com uma cadeia lateral de cisteína homóloga do homólogo da tirosina-quinase de Bruton.

15. O método de acordo com o parágrafo 14, em que o composto possui a estrutura seguinte:



Fórmula (D)

em que:

L_a é CH_2 , O, NH ou S;

Ar é um arilo substituído ou não substituído, ou um heteroarilo substituído ou não substituído;

Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo;

Z é $C(=O)$, $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $C(=S)$, $S(=O)_x$, $OS(=O)_x$, $NHS(=O)_x$, em que x é 1 ou 2;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H, alquilo C_1-C_4 não substituído, alquilo C_1-C_4 substituído, heteroalquilo C_1-C_4 não substituído, heteroalquilo C_1-C_4 substituído, cicloalquilo C_3-C_6 não substituído, cicloalquilo C_3-C_6 substituído, heterocicloalquilo C_2-C_6 não substituído e heterocicloalquilo C_2-C_6 substituído; ou

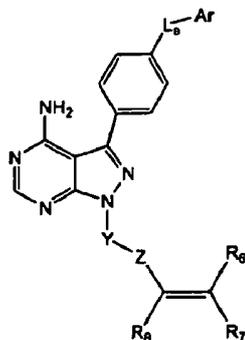
R_7 e R_8 tomados em conjunto formam uma ligação;

R_6 é H, alquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, heteroalquilo C_1-C_4 substituído ou não substituído, (alcoxi C_1-C_6)alquilo, (alquil C_1-C_8)aminoalquilo, cicloalquilo C_3-C_6 substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo C_2-C_8 substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído,

(alquil C₁-C₄)arilo, (alquil C₁-C₄)heteroarilo, (alquil C₁-C₄)cicloalquilo C₃-C₈ ou (alquil C₁-C₄)heterocicloalquilo C₂-C₈.

16. Um método para o tratamento de uma doença inflamatória compreendendo a administração a um indivíduo que disso necessite de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que forma uma ligação covalente com uma cadeia lateral de cisteína de uma tirosina-quinase de Bruton, um homólogo da tirosina-quinase de Bruton, ou um homólogo da cisteína da tirosina-quinase Btk.

17. O método de acordo com o parágrafo 16, em que o composto possui a estrutura seguinte:



Fórmula (D)

em que:

L_a é CH₂, O, NH ou S;

Ar é um arilo substituído ou não substituído, ou um heteroarilo substituído ou não substituído;

Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo;

Z é C(=O), OC(=O), NHC(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, em que x é 1 ou 2;

R₇ e R₈ são independentemente selecionados de entre H, alquilo C₁-C₄ não substituído, alquilo C₁-C₄ substituído, heteroalquilo C₁-C₄ não substituído, heteroalquilo C₁-C₄ substituído, cicloalquilo C₃-C₆ não substituído, cicloalquilo C₃-C₆ substituído, heterocicloalquilo C₂-C₆ não substituído e heterocicloalquilo C₂-C₆ substituído; ou

R₇ e R₈ tomados em conjunto formam uma ligação;

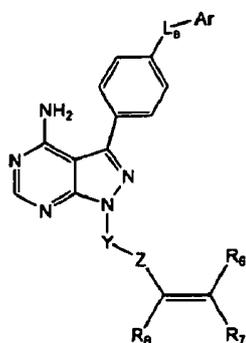
R₆ é H, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, heteroalquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, (alcoxi C₁-C₆)alquilo, (alquil C₁-C₈)aminoalquilo, cicloalquilo C₃-C₆ substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo C₂-C₈ substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, (alquil C₁-C₄)arilo, (alquil C₁-C₄)heteroarilo, (alquil C₁-C₄)cicloalquilo C₃-C₈ ou (alquil C₁-C₄)heterocicloalquilo C₂-C₈.

18. Um método para o tratamento de um cancro compreendendo a administração a um indivíduo que disso necessite de uma composição contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que forma uma ligação covalente com uma cadeia lateral de cisteína de uma tirosina-quinase de Bruton, um homólogo da tirosina-quinase de Bruton, ou um homólogo de cisteína da tirosina-quinase de Bruton.

19. O método de acordo com o parágrafo 18, em que o cancro é um distúrbio proliferativo de células B.

20. O método de acordo com o parágrafo 19, em que o distúrbio proliferativo de células B é linfoma linfocítico crónico, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular ou leucemia linfocítica crónica.

21. O método de acordo com o parágrafo 20, em que o composto possui a estrutura seguinte:



Fórmula (D)

em que:

L_a é CH_2 , O, NH ou S;

Ar é um arilo substituído ou não substituído, ou um heteroarilo substituído ou não substituído;

Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo;

Z é $C(=O)$, $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $C(=S)$, $S(=O)_x$, $OS(=O)_x$, $NHS(=O)_x$, em que x é 1 ou 2;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H, alquilo C_1-C_4 não substituído, alquilo C_1-C_4 substituído, heteroalquilo C_1-C_4 não substituído, heteroalquilo C_1-C_4 substituído, cicloalquilo C_3-C_6 não substituído, cicloalquilo C_3-C_6 substituído, heterocicloalquilo C_2-C_6 não substituído e heterocicloalquilo C_2-C_6 substituído; ou

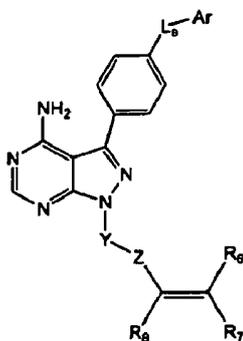
R₇ e R₈ tomados em conjunto formam uma ligação;

R₆ é H, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, heteroalquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, (alcoxi C₁-C₆)alquilo, (alquil C₁-C₈)aminoalquilo, cicloalquilo C₃-C₆ substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo C₂-C₈ substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, (alquil C₁-C₄)arilo, (alquil C₁-C₄)heteroarilo, (alquil C₁-C₄)cicloalquilo C₃-C₈ ou (alquil C₁-C₄)heterocicloalquilo C₂-C₈.

Lisboa, 20 de maio de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Um inibidor irreversível da Btk para utilização no tratamento de distúrbios proliferativos de células B, inibidor irreversível da Btk esse que possui a Fórmula (D):



Fórmula (D)

em que:

L_a é CH_2 , O, NH ou S;

Ar é um arilo substituído ou não substituído, ou um heteroarilo substituído ou não substituído;

Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo e heteroarilo;

Z é $C(=O)$, $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $C(=S)$, $S(=O)_x$, $OS(=O)_x$, $NHS(=O)_x$, em que x é 1 ou 2;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados de entre H, alquilo C_1-C_4 não substituído, alquilo C_1-C_4 substituído, heteroalquilo C_1-C_4 não substituído, heteroalquilo C_1-C_4 substituído, cicloalquilo C_3-C_6 não substituído, cicloalquilo C_3-C_6 substituído, heterocicloalquilo C_2-C_6 não substituído e heterocicloalquilo C_2-C_6 substituído; ou

R₇ e R₈ tomados em conjunto formam uma ligação;

R₆ é H, alquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, heteroalquilo C₁-C₄ substituído ou não substituído, (alcoxi C₁-C₆)alquilo, (alquil C₁-C₈)aminoalquilo, cicloalquilo C₃-C₆ substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, heterocicloalquilo C₂-C₈ substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, (alquil C₁-C₄)arilo, (alquil C₁-C₄)heteroarilo, (alquil C₁-C₄)cicloalquilo C₃-C₈ ou (alquil C₁-C₄)heterocicloalquilo C₂-C₈;

e seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

2. Um inibidor irreversível da Btk de Fórmula (D) para utilização como reivindicado na reivindicação 1, em que o distúrbio proliferativo de células B é o linfoma de células do manto.

3. Um inibidor irreversível da Btk de Fórmula (D) para utilização de acordo com o reivindicado na reivindicação 1, em que L_a é O, Ar é fenilo e Z é C(=O), NHC(=O) ou S(=O)₂.

4. Um inibidor irreversível da Btk de Fórmula (D) para utilização como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 2 por administração oral.

5. Um inibidor irreversível da Btk de Fórmula (D) para utilização como reivindicado em qualquer uma das

reivindicações 1 a 2 em combinação com um segundo agente terapêutico.

6. Uma composição farmacêutica para utilização no tratamento de um distúrbio proliferativo de células B tal como descrito nas reivindicações 1 ou 2, a qual compreende um composto de Fórmula (D) tal como descrito nas reivindicações 1 ou 3.

Lisboa, 20 de maio de 2015

#	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483
BTK	I	<u>I</u>	E	Y	M	A	N	G	<u>C</u>	L	L
BMX	V	<u>I</u>	E	Y	M	A	R	G	<u>C</u>	L	L
TEC	V	<u>I</u>	E	F	M	E	R	G	<u>C</u>	L	L
TXK	V	<u>I</u>	E	F	M	E	N	G	<u>C</u>	L	L
ITK	V	<u>E</u>	E	F	M	E	H	G	<u>C</u>	L	S
EGFR	I	<u>I</u>	Q	L	M	P	F	G	<u>C</u>	L	L
ErbB2	V	<u>I</u>	Q	L	M	P	Y	G	<u>C</u>	L	L
ErbB4	V	<u>I</u>	Q	L	M	P	H	G	<u>C</u>	L	L
JAK3	V	<u>M</u>	E	Y	L	P	S	G	<u>C</u>	L	R
BLK	V	<u>I</u>	E	Y	L	P	S	G	<u>C</u>	L	L
LCK	I	<u>I</u>	E	Y	M	E	N	G	<u>S</u>	L	V
LYN	I	<u>I</u>	E	Y	M	A	K	G	<u>S</u>	L	L
SYK	V	<u>M</u>	E	M	A	E	L	G	<u>P</u>	L	N

Fig. 1

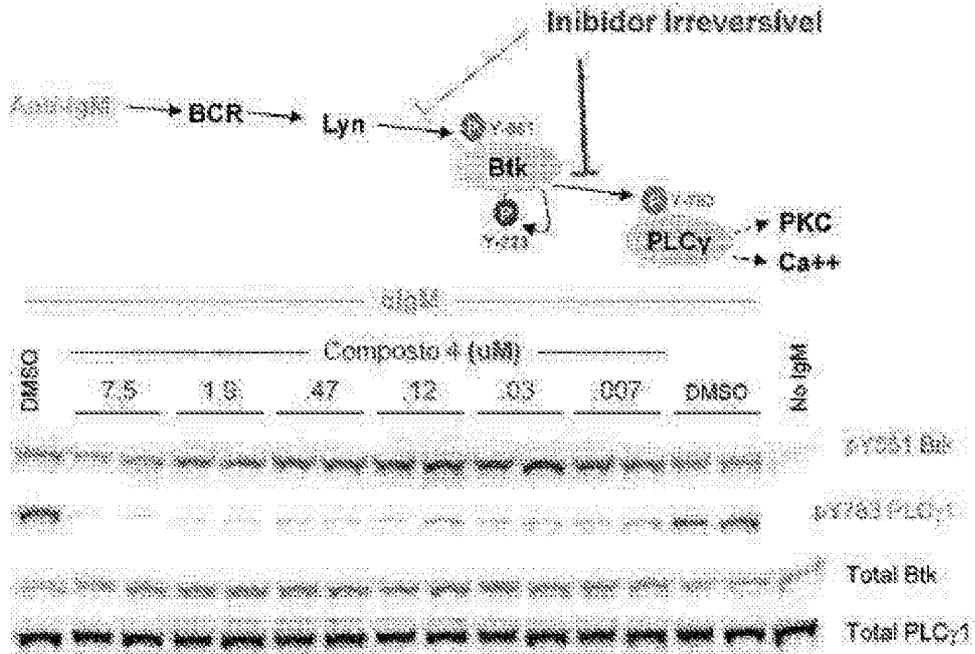
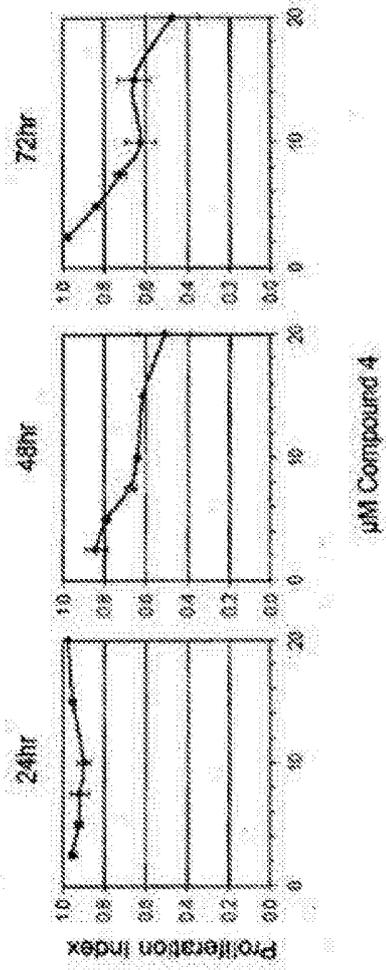
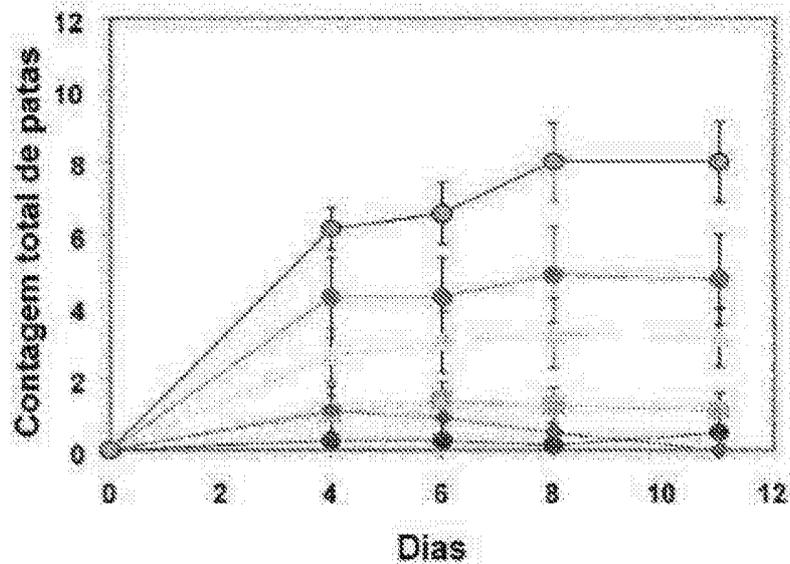


Fig. 2



Composto 4



- 1 mg/kg
- 3 mg/kg
- 10 mg/kg
- 30 mg/kg
- Veiculo
- Sem Trato

Níveis de Plasma Depois da Dose Final

Dose (mg/kg)	Concentração (µM)	
	0.5 hr	2 hr
1	0.066	0.049
3	0.250	0.135
10	0.835	0.670
30	1.720	1.103

Fig. 5

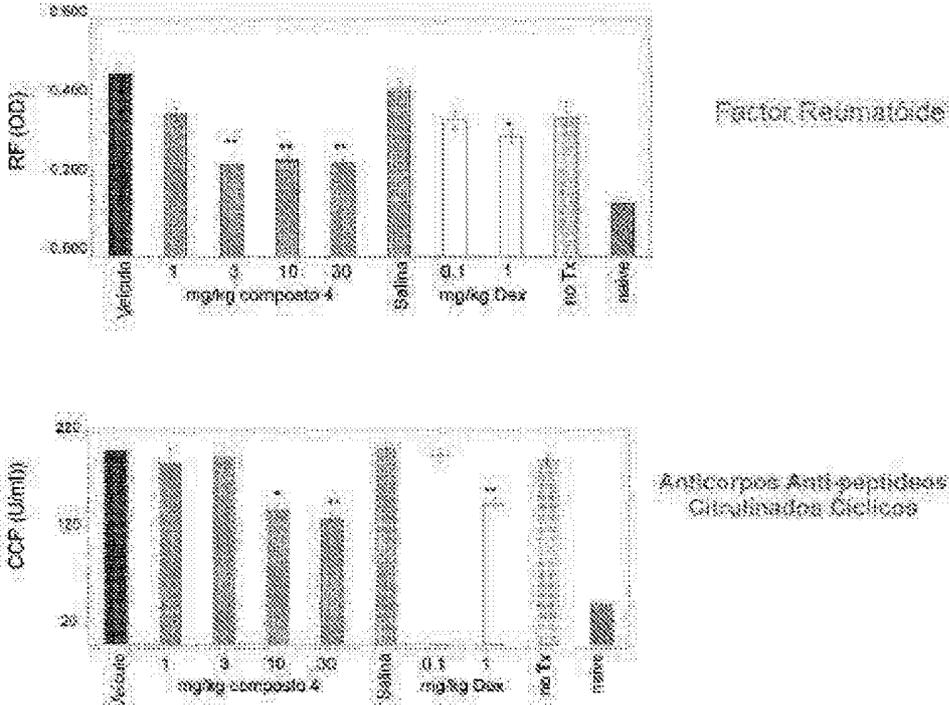


Fig. 6

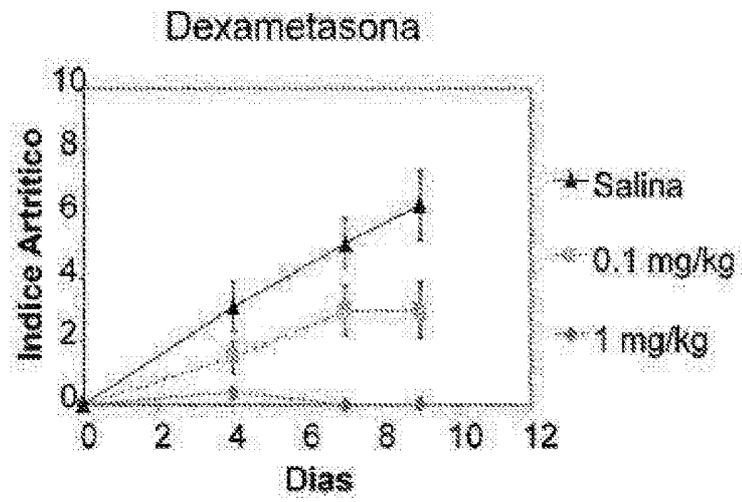
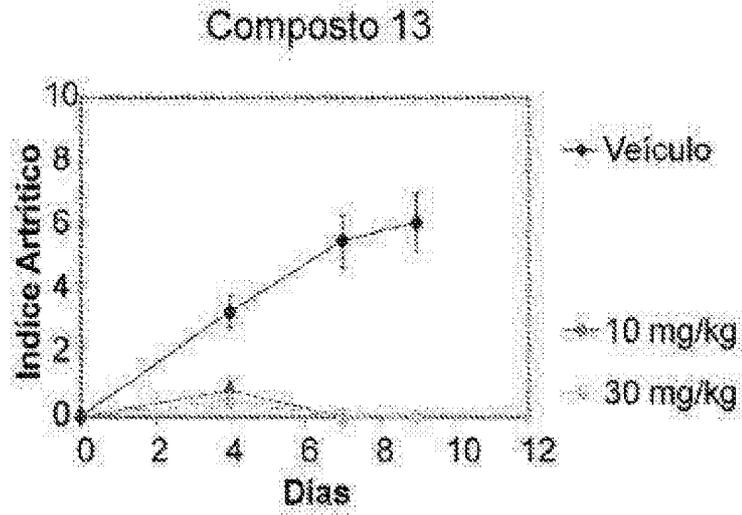


Fig. 7

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|--------------------|----------------|
| * WO 2007136799 A | * US 4476116 A |
| * US 20040006609 A | * US 5116817 A |
| * US 6326469 B | * US 6391452 B |
| * WO 0101982901 A | * US 4229447 A |
| * US 4343789 A | * US 4596795 A |
| * US 5340891 A | * US 4755386 A |
| * US 5456923 A | * US 6739136 A |
| * US 5700485 A | * US 3508122 A |
| * US 5723269 A | * US 3598123 A |
| * US 20040013734 A | * US 3710795 A |
| * US 4151273 A | * US 3731683 A |
| * US 5281420 A | * US 3742951 A |
| * US 6083518 A | * US 3814097 A |
| * US 5011692 A | * US 3921636 A |
| * US 5017381 A | * US 3972095 A |
| * US 5229135 A | * US 3993072 A |
| * US 5840329 A | * US 3963073 A |
| * US 4871549 A | * US 3996934 A |
| * US 5260068 A | * US 4031894 A |
| * US 5260069 A | * US 4060084 A |
| * US 5508040 A | * US 4089307 A |
| * US 5567441 A | * US 4077407 A |
| * US 5837384 A | * US 4201211 A |
| * US 4327726 A | * US 4230106 A |
| * US 4624648 A | * US 4292293 A |
| * US 4968509 A | * US 4292303 A |
| * US 5461140 A | * US 5336168 A |
| * US 5516527 A | * US 5565378 A |
| * US 5822721 A | * US 5837280 A |
| * US 5688105 A | * US 5869090 A |
| * US 5700410 A | * US 6923983 B |
| * US 5977175 A | * US 6929601 B |
| * US 6465014 B | * US 6946144 B |
| * US 6932983 B | * US 5323907 A |
| * US 5858401 A | * US 5052558 A |
| * US 6667048 B | * US 5033252 A |
| * US 6960563 B | * WO 01019829 |

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- | | |
|--|--|
| * KUROSAKI. <i>Curr Op Imm</i> , 2000, 276-281 [0803] | * IWAKI et al. <i>Journal of Biological Chemistry</i> , 2005, vol. 280 (48), 40261-40270 |
| * SCHAEFFER; SCHWARTZBERG. <i>Curr Op Imm</i> , 2003, 282-288 | * VASSILEV et al. <i>Journal of Biological Chemistry</i> , 1999, vol. 274 (3), 1848-1856 |
| * C. A. JEFFRIES et al. <i>Journal of Biological Chemistry</i> , 2003, vol. 278, 26258-26264 | * QUEK et al. <i>Current Biology</i> , 1998, vol. 8 (20), 1137-1140 |
| * N. J. HORWOOD et al. <i>The Journal of Experimental Medicine</i> , 2003, vol. 197, 1603-1611 | * CAREY; SUNDBERG. <i>ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY</i> , 2000, vol. A |

- * ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY. Plenum Press, 2001, vol. B
- * GREENE ; WUTS. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1998
- * The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, 1996
- * Harrison's Principles of Internal Medicine. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2004
- * DEY et al. *Cytosjournal*, 2006, vol. 3 (24)
- * NANDAKUMAR et al. *Am. J. Pathol.* 2003, vol. 163, 1827-1837
- * PAGEL et al. *Clin Cancer Res.* 2005, vol. 11 (13), 4857-4866
- * NISITANI et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, 2221-2226
- * CAREY ; SUNDBERG. *Advanced Organic Chemistry*, 2000, vol. A
- * J. B. SMAILL et al. *J. Med. Chem.* 1999, vol. 42(10), 1803-1815
- * KOCIENSKI. *Protective Groups*. Thieme Verlag, 1994
- * MARCH. *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY*. Wiley, 1992
- * ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY. Plenum, 2001, vol. B
- * GREEN ; WUTS. *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS*. Wiley, 1999
- * Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 1991, vol. 1-17
- * Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Elsevier Science Publishers, 1989, vol. 1-5
- * Organic Reactions. John Wiley and Sons, 1991, vol. 1-40
- * LAROCK'S. *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishers Inc, 1999
- * ARNOLD et al. *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2000, vol. 10, 2167-2170
- * BURCHAT et al. *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, vol. 12, 1687-1690
- * NOGRADY. *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*. Oxford University Press, 1985, 368-362
- * SILVERMAN. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. Academic Press, Inc, 1992, 362-401
- * SAULNIER et al. *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1994, vol. 4, 1985
- * FEDORAK et al. *Ant. J. Physiol.*, 1995, vol. 269, G210-218
- * MCLOED et al. *Gastroenterol.* 1994, vol. 106, 405-413
- * HOCHHAUS et al. *Biomol. Chrom.*, 1992, vol. 6, 263-266
- * J. LARSEN ; H. BUNDGAARD. *Int. J. Pharmaceutics*, 1997, vol. 37, 87
- * J. LARSEN et al. *Int. J. Pharmaceutics*, 1988, vol. 47, 103
- * SINKULA et al. *J. Pharm. Sci.*, 1975, vol. 64, 191-210
- * *Bioreversible Carriers in Drug Design*. T. HIGUCHI ; V. STELLA. Prodrugs as Novel Delivery Systems. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, vol. 14
- * *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Mack Publishing Company, 1995
- * HOOVER. JOHN E. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Co, 1975
- * *Pharmaceutical Dosage Forms*. MarcelDecker, 1980
- * *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams & Wilkins, 1999
- * LACHMAN et al. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 1986
- * *Remington's Pharmaceutical Sciences* 2000
- * LIBERMAN et al. *Pharmaceutical Dosage Forms*, 1990, vol. 1, 209-214
- * SINGH et al. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2002, 751-753
- * SINGH et al. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2002, 754-757
- * *The USP Pharmacists' Pharmacopeia*, 2005
- * ANSEL, H. C. et al. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 1995
- * *REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY*, 2005
- * KUZMIC et al. *Anal. Biochem*, 2000, vol. 266, 45-50
- * J. B. SMAILL et al. *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, 1803
- * NANDAKUMAR et al. *Am. J. Pathol.* 2003, vol. 163, 1827-1837