



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

(21) BR 112020022654-8 A2



(22) Data do Depósito: 05/05/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 09/03/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES DE COMBINAÇÃO QUE COMPREENDEM COMPOSTOS DE BISFLUOROALQUIL-1,4-BENZODIAZEPINONA E MÉTODOS DE USO DAS MESMAS

(51) Int. Cl.: A61K 31/5513; A61K 31/661; A61P 35/00; A61P 35/02.

(30) Prioridade Unionista: 06/05/2018 US 62/667,540.

(71) Depositante(es): AYALA PHARMACEUTICALS INC..

(72) Inventor(es): MATTI DAVIS.

(86) Pedido PCT: PCT US2019030771 de 05/05/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/217250 de 14/11/2019

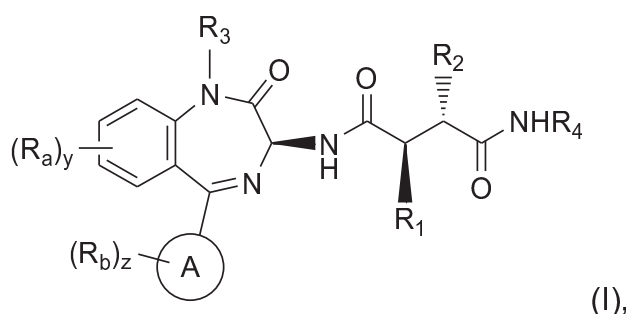
(85) Data da Fase Nacional: 06/11/2020

(57) Resumo: "COMPOSIÇÕES DE COMBINAÇÃO QUE COMPREENDEM COMPOSTOS DE BISFLUOROALQUIL-1,4-BENZODIAZEPINONA E MÉTODOS DE USO DAS MESMAS". A presente invenção fornece composições que compreendem compostos de bisfluoroalquil-1,4-benzodiazepinona, incluindo compostos de Fórmula (I) ou profármacos dos mesmos; em combinação com um agente terapêutico contra câncer adicional e métodos de uso das mesmas para o tratamento de doenças e distúrbios, como câncer.

“COMPOSIÇÕES DE COMBINAÇÃO QUE COMPREENDEM COMPOSTOS DE BISFLUOROALQUIL-1,4-BENZODIAZEPINONA E MÉTODOS DE USO DAS MESMAS”

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção fornece composições que compreendem compostos de bisfluoroalquil-1,4-benzodiazepinona, incluindo compostos de Fórmula (I) ou pró-fármacos dos mesmos;



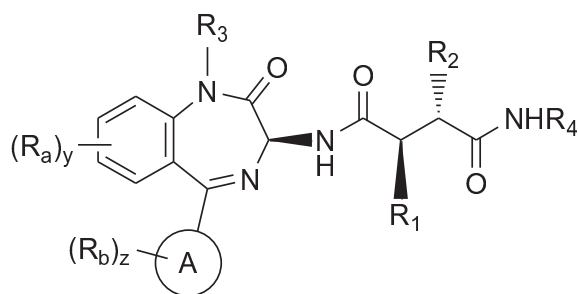
em combinação com um agente terapêutico contra câncer adicional e métodos de uso do mesmo para o tratamento de doenças e distúrbios, como câncer.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] São conhecidos compostos de benzodiazepinona como inibidores de Notch úteis para o tratamento de condições relacionadas com a via de Notch, como câncer e outras doenças proliferativas. O uso de uma combinação de compostos de benzodiazepinona com outras terapêuticas contra o câncer pode aumentar a eficácia dos compostos de benzodiazepinona no tratamento do câncer.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0003] A presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I):



(I)

[0004] e/ou pelo menos um sal do mesmo, em que:

[0005] R₁ é -CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CF₃;

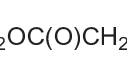
[0006] R₂ é -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CH₂CF₃;

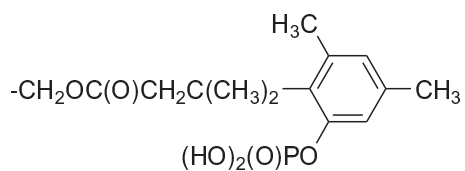
[0007] R₃ é H, -CH₃ ou R_x;

[0008] R₄ é H ou R_y;

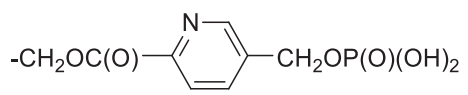
[0009] R_x

é: -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH((CH

CH₃)₂)NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH₂--OP(O)(OH)₂,



, ou



[0010] R_y é: -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH, -

SCH₂CH(NH₂)C(O)OH₃, ou -SCH₂CH(NH₂)C(O)OC(CH₃)₃;

[0011] Anel A é fenila ou piridinila;

[0012] cada R_a é independentemente F, Cl, -CN, -OCH₃, C₁₋₃ alquila, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropila, -OCH₃, -O(ciclopropil) e/ou -NHCH₂CH₂OCH₃;

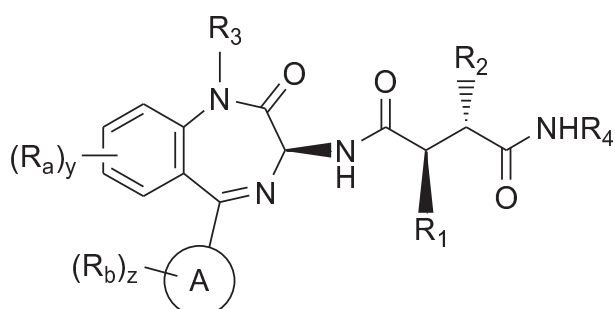
[0013] cada R_b é independentemente F, Cl, -CH₃, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropila, e/ou -OCH₃;

[0014] y é zero, 1 ou 2; e

[0015] z é zero, 1 ou 2

em combinação com um agente terapêutico de câncer adicional.

[0016] A presente invenção também fornece um método para tratar, suprimir ou inibir uma doença proliferativa em um sujeito que compreende a etapa de administração ao dito sujeito de uma primeira composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I):



[0017] e/ou pelo menos um sal do mesmo, em que:

[0018] R₁ é -CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CF₃;

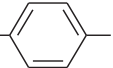
[0019] R₂ é -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CH₂CF₃;

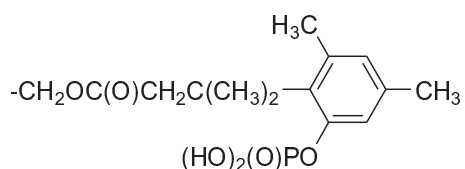
[0020] R₃ é H, -CH₃ ou R_x;

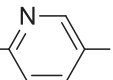
[0021] R₄ é H ou R_y;

[0022] R_x

é: -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH((CH

CH₃)₂)NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH₂--OP(O)(OH)₂,



, ou -CH₂OC(O)--CH₂OP(O)(OH)₂;

[0023] R_y é: -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH, -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH₃, ou -SCH₂CH(NH₂)C(O)OC(CH₃)₃;

[0024] Anel A é fenila ou piridinila;

[0025] cada R_a é independentemente F, Cl, -CN, -OCH₃, C₁₋₃ alquila, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropila, -OCH₃, -O(ciclopropil) e/ou -NHCH₂CH₂OCH₃;

[0026] cada R_b é independentemente F, Cl, -CH₃, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropila, e/ou -OCH₃;

[0027] y é zero, 1 ou 2; e

[0028] z é zero, 1 ou 2

em combinação com uma segunda composição que compreende um agente terapêutico contra câncer adicional.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO

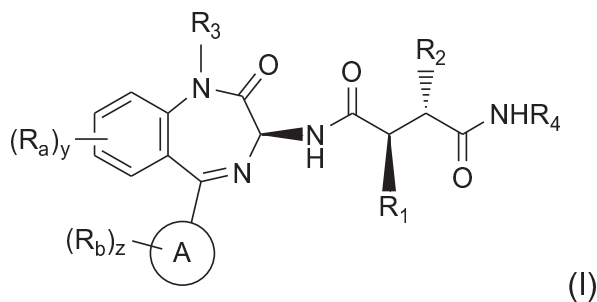
[0029] Na descrição detalhada a seguir, inúmeros detalhes específicos são apresentados a fim de fornecer um entendimento completo da invenção. No entanto, será entendido por aqueles versados na técnica que a presente invenção pode ser praticada sem esses detalhes específicos. Em outros exemplos, os métodos, procedimentos e componentes bem conhecidos não foram descritos detalhadamente a fim de não causar incompressibilidade da presente invenção.

[0030] Em uma modalidade, as composições da presente invenção ou para uso nos métodos da presente invenção compreendem um ou mais inibidores de gama secretase. Em uma modalidade, o inibidor de gama secretase compreende um composto de bisfluoroalquil-1,4-benzodiazepinona.

[0031] Em uma modalidade, as composições da presente invenção ou para uso nos métodos da presente invenção compreendem um ou mais inibidores de NOTCH. Em uma modalidade, o inibidor de NOTCH compreende um composto de bisfluoroalquil-1,4-benzodiazepinona.

COMPOSTOS DE BISFLUOROALQUIL-1,4-
BENZODIAZEPINONA

[0032] Em uma modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem compostos representados pela estrutura de Fórmula (I):



[0033] e/ou pelo menos um sal do mesmo, em que:

[0034] R₁ é -CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CF₃;

[0035] R₂ é -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CH₂CF₃;

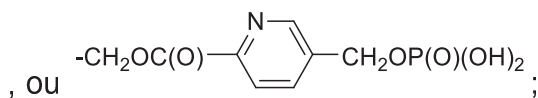
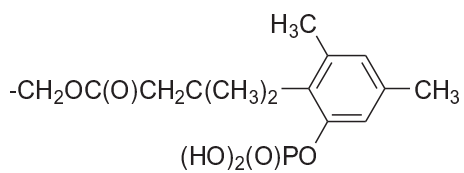
[0036] R₃ é H, -CH₃ ou R_x;

[0037] R₄ é H ou R_y;

[0038] R_x

é: -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH((CH

CH₃)₂NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH₂--OP(O)(OH)₂,



[0039] R_y é: -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH, -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH₃, ou -SCH₂CH(NH₂)C(O)OC(CH₃)₃;

[0040] Anel A é fenila ou piridinila;

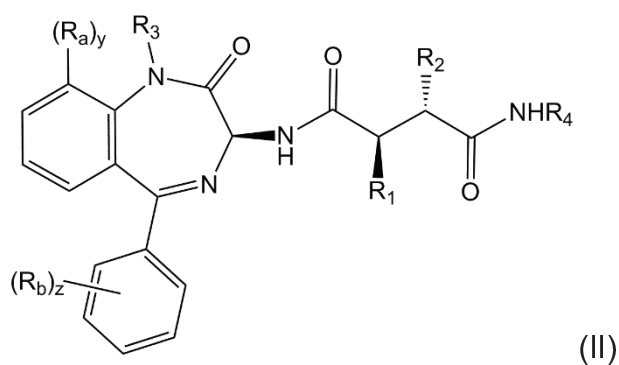
[0041] cada R_a é independentemente F, Cl, -CN, -OCH₃, C₁₋₃ alquila, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropila, -OCH₃, -O(ciclopropil) e/ou -NHCH₂CH₂OCH₃;

[0042] cada R_b é independentemente F, Cl, -CH₃, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropila, e/ou -OCH₃;

[0043] y é zero, 1 ou 2; e

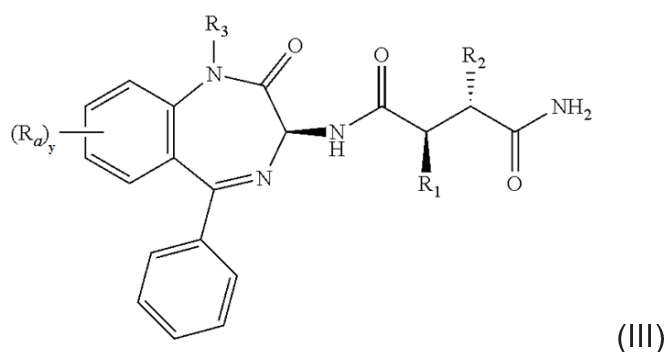
[0044] z é zero, 1 ou 2.

[0045] Em uma modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem compostos representados pela estrutura de Fórmula (II):



em que R_3 é H ou -CH₃; e y é zero ou 1.

[0046] Em uma modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem compostos de Fórmula (III):



ou pró-fármacos ou sais dos mesmos; em que:

[0047] R_1 é -CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CF₃;

[0048] R_2 é $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

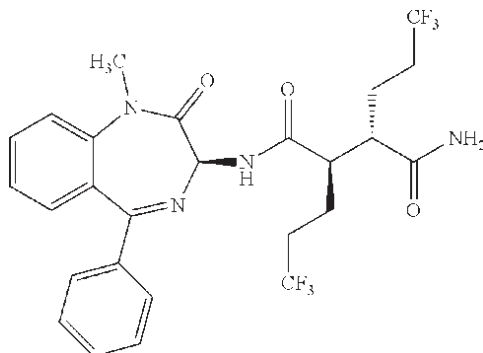
[0049] R_3 é H ou $-\text{CH}_3$;

[0050] cada R_a é independentemente F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, e/ou $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; e

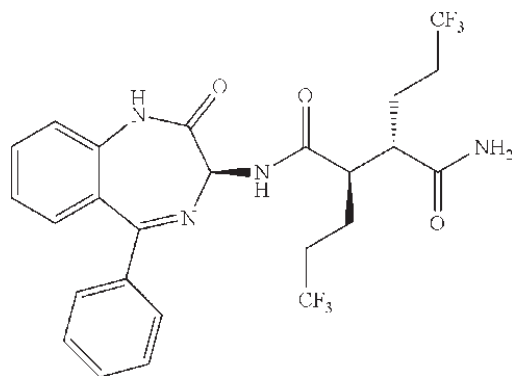
[0051] y é zero, 1, ou 2.

[0052] Em uma modalidade, R_2 é $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$. Em uma modalidade, R_1 é $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ e R_2 é $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$. Em outra modalidade, R_1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ e R_2 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$. Em uma modalidade, y é zero ou 1. Em outra modalidade, y é 1 ou 2. Em outra modalidade, y é 1 ou 2.

[0053] Em uma modalidade, o composto de Fórmula (III) compreende: (2R,3S)—N—((3S)—1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (1)

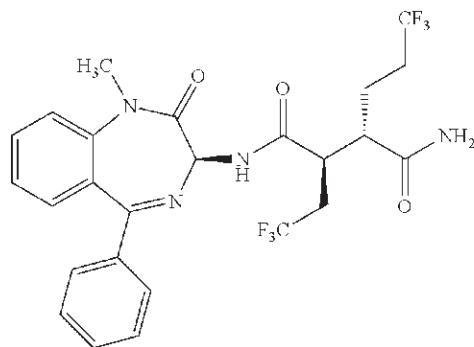


[0054] Em outra modalidade, o composto de Fórmula (III) compreende: (2R,3S)—N—((3S)—2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (2)



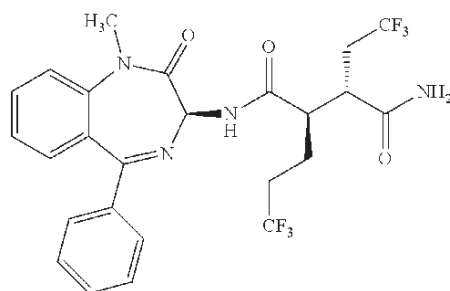
[0055] Em outra modalidade, o composto de Fórmula (III) compreende: (2R,3S)—N-((3S)-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (3);

(3)

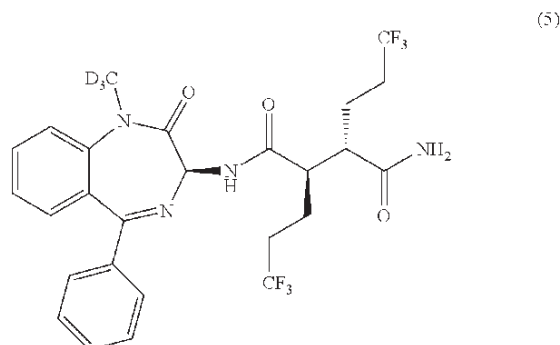


[0056] Em outra modalidade, o composto de Fórmula (III) compreende: (2R,3S)—N-((3S)-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (4);

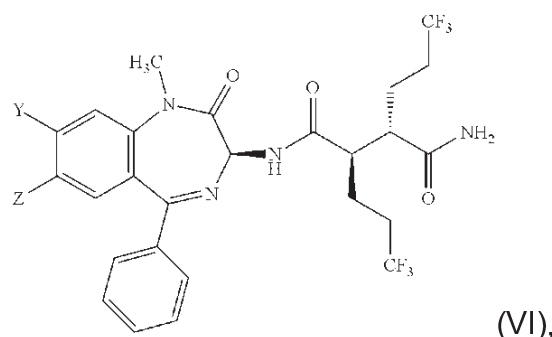
(4)



[0057] Em outra modalidade, o composto de Fórmula (III) compreende: (2R,3S)—N-((3S)-1-(²H₃)metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (5);

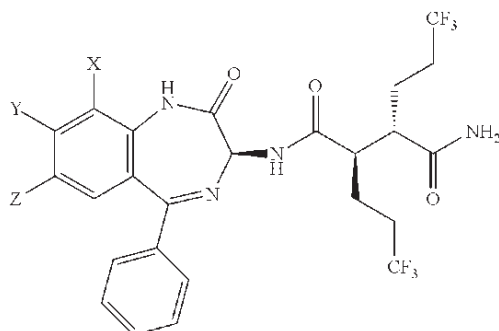


[0058] Em outra modalidade, o composto de Fórmula (III) compreende um composto de Fórmula (VI):



que, em uma modalidade, compreende (2R,3S)—N-((3S)-7-cloro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (6), isto é, Y=H e Z=Cl; (2R,3S)—N-((3S)-8-metoxi-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (7), isto é, Y=OCH₃ e Z=H; (2R,3S)—N-((3S)-8-fluoro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (8), isto é, Y=F e Z=H; (2R,3S)—N-((3S)-7-metoxi-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (9), Y=H e Z=OCH₃; (2R,3S)—N-((3S)-7-fluoro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (10), isto é, Y=H e Z=F; ou (2R,3S)—N-((3S)-8-cloro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (11), isto é, Y=Cl e Z=H.

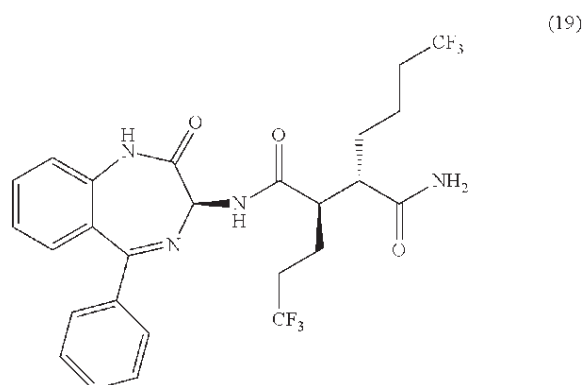
[0059] Em outra modalidade, o composto de Fórmula (III) compreende um composto de Fórmula (VII):



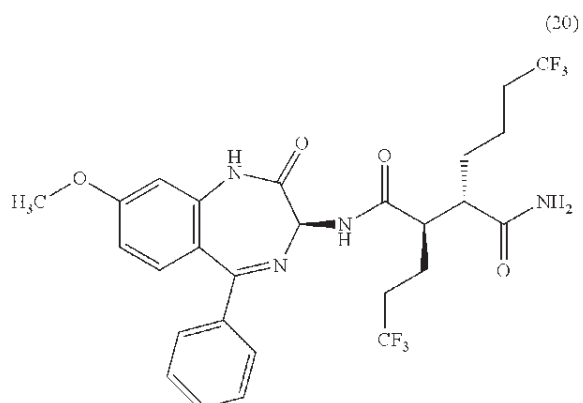
(VII),

que, em uma modalidade, compreende (2R,3S)—N—((3S)-9-metoxi-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (12), isto é, X=OCH₃, Y=H e Z=H; (2R,3S)—N—((3S)-8-metoxi-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (13), isto é, X=H, Y=OCH₃ e Z=H; (2R,3S)—N—((3S)-7-metoxi-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (14), isto é, X=H, Y=H e Z=OCH₃; (2R,3S)—N—((3S)-8-ciano-9-metoxi-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (15), isto é, X=OCH₃, Y=CN e Z=H; (2R,3S)—N—((3S)-8,9-dicloro-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (16), isto é, X=Cl, Y=Cl e Z=H; (2R,3S)—N—((3S)-9-fluoro-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (17), isto é, X=F, Y=H e Z=H; ou (2R,3S)—N—((3S)-9-cloro-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (18), isto é, X=Cl, Y=H e Z=H.

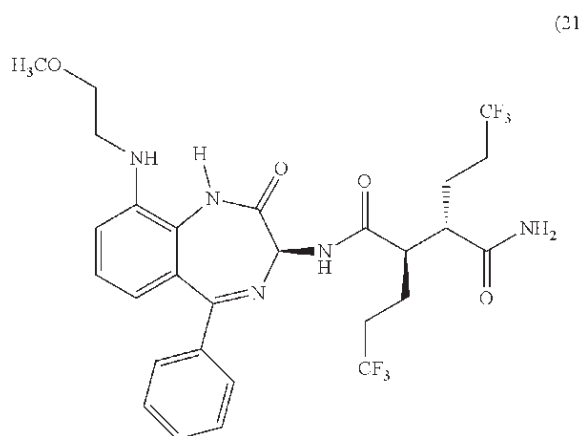
[0060] Em outra modalidade, o composto de Fórmula (III) compreende: (2R,3S)—N—((3S)-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (19);



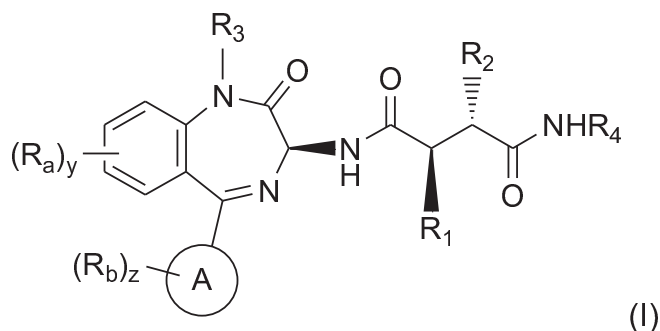
[0061] Em outra modalidade, o composto de Fórmula (III) compreende: (2R,3S)—N—((3S)—8-metoxi-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (20)



[0062] Em outra modalidade, o composto de Fórmula (III) compreende: (2R,3S)—N—((3S)—9—((2-metoxietil)amino)-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (21)



[0063] Em outra modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem compostos representados pela estrutura de Fórmula (I):



e/ou pelo menos um sal do mesmo, em que:

[0064] R_1 é $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

[0065] R_2 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

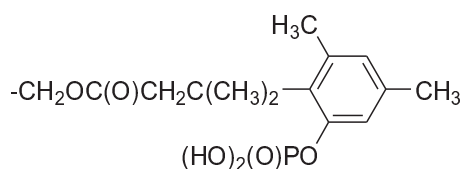
[0066] R_3 é H, $-\text{CH}_3$ ou R_x ;

[0067] R_4 é H ou R_y ;

[0068] R_x

é: $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}((\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$,

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$ -- $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,



, ou $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ -- $\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$;

[0069] R_y é: $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}_3$, ou $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$;

[0070] Anel A é fenila ou piridinila;

[0071] cada R_a é independentemente Cl, C_{1-3} alquila, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, ciclopropila, $-\text{OCH}_3$, e/ou $-\text{O}(\text{ciclopropil})$;

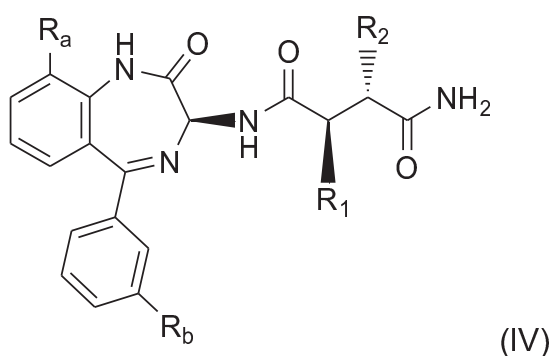
[0072] cada R_b é independentemente F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, ciclopropila, e/ou $-\text{OCH}_3$;

[0073] y é zero, 1 ou 2; e

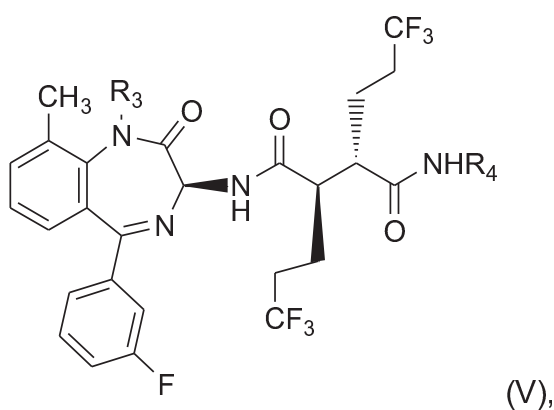
[0074] z é 1 ou 2.

[0075] Em outra modalidade, o Anel A é fenila; e R₃ é H. Em outra modalidade, R₂ é -CH₂CH₂CF₃; e o Anel A é fenila. Em outra modalidade, R₂ é -CH₂CH₂CF₃; o Anel A é fenila; R_a é C₁₋₃ alquila ou -CH₂OH; cada R_b é independentemente F e/ou Cl; e y é 1.

[0076] Em outra modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem compostos representados pela estrutura de Fórmula (IV):



[0077] Em outra modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem compostos representados pela estrutura de Fórmula (V):



em que R₃ é H ou R_x.

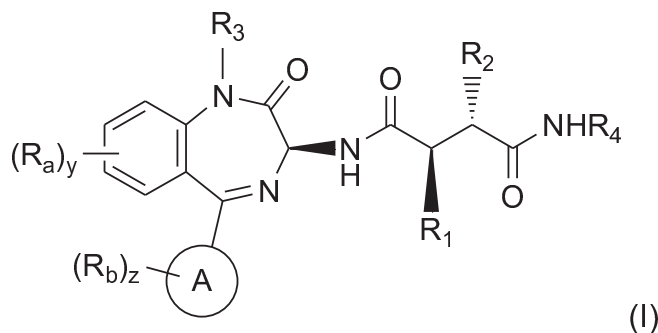
[0078] Em outra modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-

trifluoropropil)succinamida (22); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-etil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (23); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-isopropil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (24); (2R,3S)-N-(9-cloro-5-(3,4-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (25); (2R,3S)-N-(9-cloro-5-(3,5-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (26); (2R,3S)-N-((3S)-9-etil-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (27); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (28); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (29); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-9-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (30); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3,5-dimetilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (31); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-9-(trifluorometil)-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (32); (2R,3S)-N-((3S)-9-isopropil-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (33); (2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (34); (2R,3S)-N-((3S)-9-(ciclopropiloxi)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (35); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (36); (2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (37); (2R,3S)-N-((3S)-9-metil-2-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-

trifluoropropil)succinamida (38); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(2-metilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (39); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (40); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-ciclopropilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (41); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-clorofenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (42); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-clorofenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (43); (2R,3S)-N-((3S)-9-cloro-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (44); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (45); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (46); (2R,3S)-N-((3S)-5-(2-metilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (47); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-metilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (48); (2R,3S)-N-((3S)-9-metoxi-2-oxo-5-(5-(trifluorometil)-2-piridinil)-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (49); (2R,3S)-N-((3S)-5-(5-cloro-2-piridinil)-9-metoxi-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (50); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (51); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-metilfenil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (52); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida (53); L-valinato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metila (54); L-alaninato de ((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metila (55); S-(((2S,3R)-6,6,6-

trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteíno (56); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteinato de terc-butila (57); S-(((2S,3R)-6,6,6-trifluoro-3-(((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)carbamoil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-L-cisteinato de metila (58); (4-(fosfono-oxi)fenil)acetato de (((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metila (59); e L-valil-L-valinato de (((3S)-3-(((2R,3S)-3-carbamoil-6,6,6-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropil)hexanoil)amino)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-il)metila (60); e sais dos mesmos.

[0079] Em outra modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem compostos representados pela estrutura de Fórmula (I):



e/ou pelo menos um sal do mesmo, em que:

[0080] R_1 é $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

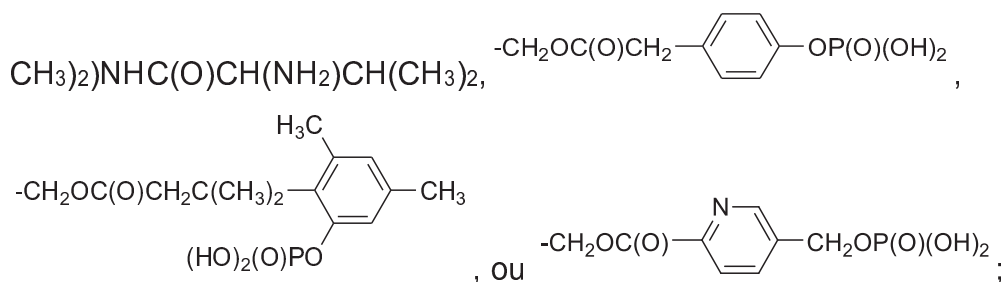
[0081] R_2 é $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

[0082] R_3 é H, $-\text{CH}_3$ ou R_x ;

[0083] R_4 é H ou R_y ;

[0084] R_x

é: $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}((\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{NH}_2)$



[0085] R_y é: $-\text{SCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OH}_3$, ou $-\text{SCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OC(CH}_3\text{)}_3$;

[0086] Anel A é fenila ou piridinila;

[0087] cada R_a é independentemente F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, C_{1-3} alquila, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, ciclopropila, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}(\text{ciclopropil})$ e/ou $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

[0088] cada R_b é independentemente F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, ciclopropila, e/ou $-\text{OCH}_3$;

[0089] y é zero, 1 ou 2; e

[0090] z é zero, 1 ou 2

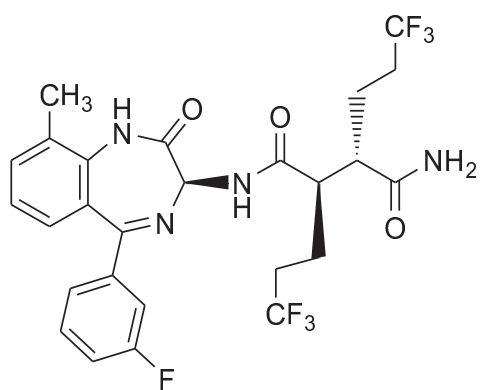
[0091] desde que se o Anel A for fenila, z for zero e y for 1 ou 2, então pelo menos um R_a seja C_{1-3} alquila, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, ciclopropila ou $-\text{O}(\text{ciclopropil})$;

[0092] desde que se R_3 for R_x , então R_4 seja H; e

[0093] desde que R_4 seja R_y então R_3 seja H ou $-\text{CH}_3$.

[0094] Em outra modalidade, uma estrutura como descrita acima compreende uma ou mais das seguintes condições: desde que se o Anel A for fenila, z for zero e y for 1 ou 2, então pelo menos um R_a seja C_{1-3} alquila, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, ciclopropila, ou $-\text{O}(\text{ciclopropil})$; desde que se R_3 for R_x , então R_4 seja H; e desde que se R_4 for R_y , então R_3 seja H ou $-\text{CH}_3$.

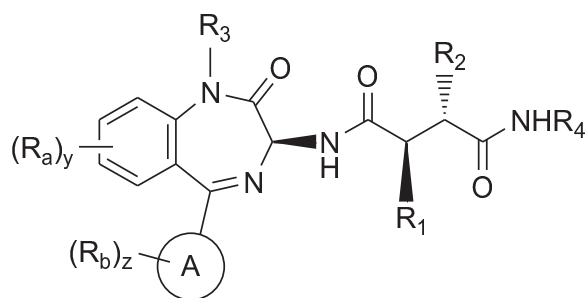
[0095] Em outra modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem compostos representados pela seguinte estrutura:



(22).

[0096] Em outra modalidade, os compostos conforme descritos neste documento compreendem pró-fármacos de um ou mais dos compostos.

[0097] A Patente nº US 9.273.014, que é incorporada neste documento em sua totalidade, divulga diversos compostos de Fórmula (I):



(I)

e/ou pelo menos um sal dos mesmos, em que:

[0098] R₁ é -CH₂CH₂CF₃;

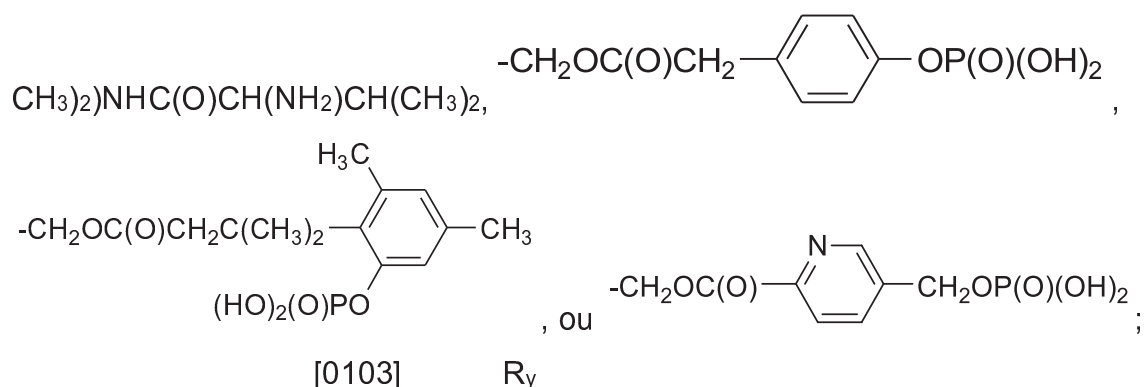
[0099] R₂ é -CH₂CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CH₂CF₃;

[0100] R₃ é H, -CH₃, ou R_x;

[0101] R₄ é H ou R_y;

[0102] R_x

é: -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH((CH(



é: $-\text{SCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OCH}_3$,
 ou $-\text{SCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)C(O)OC(CH}_3\text{)}_3$;

[0104] Anel A é fenila ou piridinila;

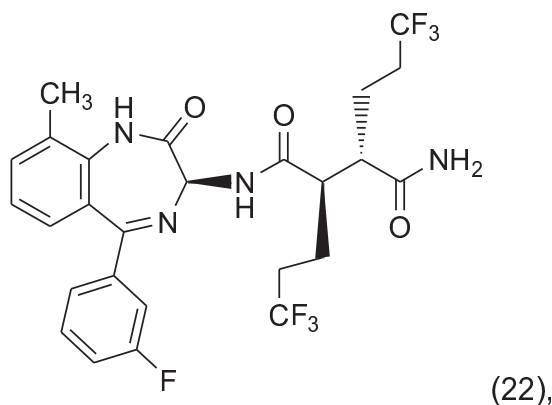
[0105] cada R_a é independentemente Cl, C_{1-3} alquila, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, ciclopropila, $-\text{OCH}_3$, e/ou $-\text{O(ciclopropil)}$;

[0106] cada R_b é independentemente F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, ciclopropila, e/ou $-\text{OCH}_3$;

[0107] y é zero, 1 ou 2; e

[0108] z é 1 ou 2.

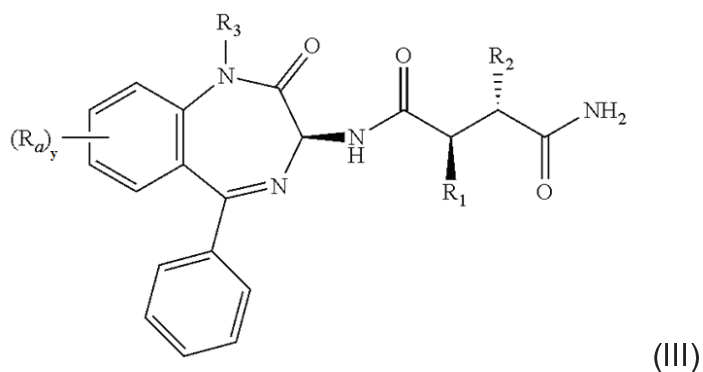
[0109] A Patente No. US 9.273.014 também divulga o composto de Fórmula (22):



que, em uma modalidade, tem o nome químico (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-fluorofenil)-9-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-trifluoropropil)succinamida. A Patente no US 9.273.014 também divulga

um processo para sintetizar os compostos, bem como outros compostos de Fórmula (I), que devem ser considerados como parte da presente invenção.

[0110] A Patente nº US 8.629.136, que é incorporada neste documento a título de referência em sua totalidade, divulga compostos de Fórmula (III):

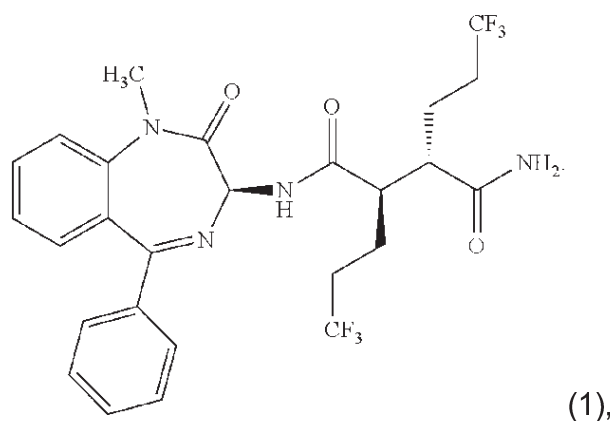


e/ou pelo menos um sal dos mesmos, em que:

[0111] R_3 é H ou $-CH_3$; e

[0112] cada R_a é independentemente F, Cl, $-CN$, $-OCH_3$, e/ou $-NHCH_2CH_2OCH_3$.

[0113] A Patente nº US 8.629.136 também divulga o composto de Fórmula (1):



que, em uma modalidade, tem o nome químico (2R,3S)—N-((3S)-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-di-hidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il)-2,3-bis(3,3,3-

trifluoropropil)succinamida. Em uma modalidade, os compostos são inibidores de Notch. A Patente nº US 8.629.136 divulga um processo para sintetizar os compostos, bem como outros compostos de Fórmula (I), que devem ser considerados como parte da presente invenção.

[0114] Em uma modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem compostos conforme descrito no presente documento, formulados em uma dose de 4 mg. Em uma modalidade, a presente invenção fornece composições que compreendem compostos conforme descrito no presente documento, formulados para administração intravenosa.

[0115] A presente invenção pode ser realizada em outras formas específicas sem se afastar do escopo ou dos atributos essenciais da mesma. Esta invenção abrange todas as combinações dos aspectos e/ou modalidades da invenção observadas no presente documento. Entende-se que todas e quaisquer modalidades da presente invenção podem ser consideradas em conjunto com qualquer outra modalidade ou modalidades para descrever modalidades adicionais. Também deve ser entendido que cada elemento individual das modalidades se destina a ser combinado com quaisquer e todos os outros elementos de qualquer modalidade para descrever uma modalidade adicional.

TRATAMENTOS COMBINADOS

[0116] Em uma modalidade, as composições da presente invenção ou para uso nos métodos da presente invenção compreendem um ou mais agentes terapêuticos contra câncer em combinação com um ou mais compostos de bisfluoroalquil-1,4-benzodiazepinona descritos acima.

[0117] No tratamento do câncer, uma combinação de agentes quimioterapêuticos e/ou outros tratamentos (por exemplo, terapia de radiação) é frequentemente vantajosa. Um agente adicional pode ter o mesmo mecanismo ou um mecanismo diferente de ação do que os agentes terapêuticos primários. Por exemplo, combinações de fármacos podem ser empregadas em que os dois ou mais fármacos sendo administrados atuam de maneiras diferentes ou em diferentes fases do ciclo celular, e/ou em que os dois ou mais fármacos têm

toxicidades ou efeitos colaterais não sobrepostos, e/ou em que os fármacos sendo combinados têm, cada um, uma eficácia demonstrada no tratamento do estado de doença particular manifestado pelo paciente.

[0118] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento do câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma composição conforme descrito no presente documento e a administração de um ou mais agentes anticâncer.

[0119] Em uma modalidade, a frase “agente anticâncer” se refere a um fármaco selecionado a partir de qualquer um ou mais dos seguintes: agentes alquilantes (incluindo mostardas de nitrogênio, metanossulfonato, bussulfano, sulfonatos de alquila, nitrosoureas, derivados de etilenimina e triazenos, ou uma combinação dos mesmos); antiangiogênicos (incluindo inibidores de metaloproteinase de matriz); antimetabólitos (incluindo inibidores da adenosina desaminase, antagonistas do ácido fólico, análogos da purina e análogos da pirimidina); antibióticos ou anticorpos (incluindo anticorpos monoclonais, anticorpos CTLA-4, antraciclinas); inibidores de aromatase; modificadores de resposta do ciclo celular; enzimas; inibidores da farnesil-proteína transferase; agentes hormonais e anti-hormonais e esteroides (incluindo análogos sintéticos, glucocorticoides, estrogênios/antiestrogênios [por exemplo, SERMs], androgênios/antiandrogênios, progestinas, agonistas do receptor de progesterona e agonistas e antagonistas liberadores do hormônio luteinizante [LHRH]); moduladores do sistema do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)/receptor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFR) (incluindo inibidores de IGFR1); inibidores de sinalização de integrina; inibidores de quinase (incluindo inibidores de multiquinase e/ou inibidores de Src quinase ou Src/ab1, inibidores de quinase dependente de ciclina [CDK], panHer, anticorpos Her-1 e Her-2, inibidores de VEGF, incluindo anticorpos anti-VEGF, inibidores de EGFR, inibidores de PARP (poli ADP-ribose polimerase), inibidores de proteína ativada por mitogênio [MAP], inibidores de MET, inibidores de MEK, inibidores de Aurora quinase, inibidores de PDGF e outros inibidores de tirosina quinase ou inibidores

de serina/treonina quinase; agentes disruptivos de microtúbulos, tais como ecteinascidinas ou seus análogos e derivados; agentes estabilizadores de microtúbulos, tais como taxanos, fármacos antineoplásicos à base de platina (platinas), tais como cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, tetranitrato de triplatina, fenantriplatina, picoplatina e satraplatina, e as epotilonas de ocorrência natural e seus análogos sintéticos e semissintéticos; agentes desestabilizadores e de ligação a microtúbulos (incluindo alcaloides de vinca); inibidores de topoisomerase; inibidores da prenil-proteína transferase; complexos de coordenação de platina; inibidores de transdução de sinal; e outros agentes usados como agentes anticâncer e citotóxicos, tais como modificadores de resposta biológica, fatores de crescimento e moduladores imunológicos.

[0120] Em uma modalidade, uma composição da presente invenção compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e uma ou mais terapêuticas direcionadas. Em uma modalidade, a dita terapêutica direcionada compreende um inibidor do alvo mamífero da rapamicina (mTOR). Em uma modalidade, o inibidor de mTOR compreende Everolimus. Em outra modalidade, o inibidor de mTOR compreende sirolimus (rapamicina). Em outra modalidade, o inibidor de mTOR compreende temsirolimus.

[0121] Em outra modalidade, o inibidor de mTOR compreende um alvo duplo de mamífero de inibidor de rapamicina/fosfoinositídeo 3-quinase, que, em uma modalidade, compreende NVP-BEZ235 (dactolisib), GSK2126458, XL765 ou uma combinação dos mesmos.

[0122] Em outra modalidade, o inibidor de mTOR compreende um inibidor de mTOR de segunda geração que, em uma modalidade, compreende AZD8055, INK128/MLN0128, OSI027 ou uma combinação dos mesmos.

[0123] Em outra modalidade, o inibidor de mTOR compreende um inibidor de mTOR de terceira geração, que, em uma modalidade, compreende RapaLinks.

[0124] Em uma modalidade, uma composição da presente invenção compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com um inibidor de mTOR e um fármaco quimioterapêutico. Em uma modalidade, o inibidor de mTOR compreende everolimus. Em uma modalidade, o fármaco quimioterapêutico compreende cisplatina.

[0125] Em uma modalidade, uma composição da presente invenção compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com um inibidor de PARP (poli ADP-ribose polimerase).

[0126] Em outra modalidade, uma composição da presente invenção compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento e um agente alquilante polifuncional. Em uma modalidade, o agente alquilante polifuncional compreende uma Nitrosoureia, Mostarda, Mostarda de Nitrogênio, Metanossulfonato, Busulfan, Etilenimina ou uma combinação dos mesmos.

[0127] Em outra modalidade, uma composição da presente invenção compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com esteroides.

[0128] Em outra modalidade, uma composição da presente invenção compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com bifosfonatos.

[0129] Em outra modalidade, uma composição da presente invenção compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com bloqueadores de crescimento do câncer.

[0130] Em outra modalidade, uma composição da presente invenção compreende um ou mais compostos representados pela

estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento em combinação com inibidores de proteassoma.

[0131] Em outra modalidade, uma composição da presente invenção compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com um ou mais interferons.

[0132] Em outra modalidade, uma composição da presente invenção compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com uma ou mais interleucinas.

[0133] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e um fármaco alquilante. Em uma modalidade, o fármaco alquilante compreende Procarbazina (Matulane), Dacarbazina (DTIC), Altretamina (Hexaleno) ou uma combinação dos mesmos.

[0134] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e um fármaco do tipo alquilante. Em uma modalidade, o fármaco de tipo alquilante compreende cisplatina (Platinol).

[0135] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e um antimetabólito. Em uma modalidade, o antimetabólito compreende um composto de ácido antifólico (metotrexato), um antagonista de aminoácido (azasserina) ou uma combinação dos mesmos.

[0136] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e um

antagonista de purina. Em uma modalidade, o antagonista de purina compreende Mercaptopurina (6-MP), Tioguanina (6-TG), Fosfato de Fludarabina, Cladribina (Leustatina), Pentostatina (Nipent) ou uma combinação dos mesmos.

[0137] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e um antagonista de pirimidina. Em uma modalidade, o antagonista de pirimidina compreende Fluorouracila (5-FU), Citarabina (ARA-C), Azacitidina ou uma combinação dos mesmos.

[0138] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e um alcaloide vegetal. Em uma modalidade, o antagonista de pirimidina compreende Vinblastina (Velban), Vincristina (Oncovin), Etoposídeo (VP-16, VePe-sid), Teniposídeo (Vumon), Topotecano (Hycamtin), Irinotecano (Camptosar), Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere), ou uma combinação dos mesmos.

[0139] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I), conforme descrito neste documento e FOLFIRI, em que em uma modalidade FOLFIRI compreende ácido folínico (leucovorina), fluorouracila (5-FU) e irinotecano (Camptosar). Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I) e um agente anti-CD20 conforme descrito neste documento em combinação com ácido folínico (leucovorina), fluorouracila (5-FU), irinotecano (Camptosar), ou uma combinação dos mesmos.

[0140] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e um antibiótico. Em uma modalidade, o antibiótico compreende antraciclina, doxorubicina (adriamicina, rubex, doxil), daunorrubicina (DaunoXome), dactinomicina

(cosmegen), idarrubincina (idamicina), plicamicina (mitramicina), mitomicina (mutamicina) ou bleomicina (blenoxano) ou uma combinação dos mesmos.

[0141] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com uma vacina contra o câncer. Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e um imunoterapêutico. Em uma modalidade, o imunoterapêutico compreende um anticorpo monoclonal. Em uma modalidade, o anticorpo monoclonal compreende um anticorpo anti-PD-1, que, em uma modalidade, compreende nivolumabe.

[0142] Em outra modalidade, o anticorpo monoclonal compreende alemtuzumab (Campath®), trastuzumab (Herceptin®), Bevacizumabe (Avastin®), Cetuximabe (Erbix®), ou uma combinação dos mesmos. Em outra modalidade, o anticorpo monoclonal compreende um anticorpo radiomarcado, que, em uma modalidade, compreende britumomab, tiuxetan (Zevalin®) ou uma combinação dos mesmos. Em outra modalidade, o anticorpo monoclonal compreende um anticorpo quimicamente marcado, que em uma modalidade compreende Brentuximab vedotin (Adcetris®), Ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla®, também chamado de TDM-1), difitox denileucina (Ontak®) ou uma combinação dos mesmos. Em outra modalidade, o anticorpo monoclonal compreende um anticorpo biespecífico, que, em uma modalidade, compreende blinatumomab (Blincyto).

[0143] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com uma terapia hormonal. Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e um agente hormonal. Em uma modalidade, o agente hormonal compreende Tamoxifeno

(Nolvadex), Flutamida (Eulexin), Agonistas de Hormônio Liberador de Gonadotropina, (Leuprolida e Goserelina (Zoladex)), Inibidores de Aromatase, Aminoglutetimida, Anastrozol (Arimidax) ou uma combinação dos mesmos.

[0144] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I), conforme descrito neste documento, e Amsacrina, Hidroxiureia (Hydrea), Asparaginase (El-spar), Mitoxantrona (Novantrona), Mitotano, Derivados de Ácido Retinoico, Fatores de Crescimento da Medula Óssea, Amifostina ou uma combinação dos mesmos.

[0145] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com um agente que inibe uma ou mais vias de células-tronco cancerosas. Em uma modalidade, tal agente compreende um inibidor de Hedgehog, WNT, BMP ou uma combinação dos mesmos.

[0146] Em uma modalidade, o dito agente anticâncer compreende um receptor de antígeno quimérico direcionado a BCMA imunoterapêutico de células T, inibidor de p53-HDM2, inibidor de c-MET, inibidor de BCR-ABL, anticorpo monoclonal beta anti-interleucina-1, modulador de mutação EGFR, Inibidor PI3K-alfa, inibidor JAK1/2, inibidor da síntese do cortisol, trombopoietina, agonista do receptor do inibidor da selectina P, anticorpo monoclonal anti-CD20, anticorpo monoclonal anti-PD-1, inibidor da transdução de sinal, inibidor CDK4/6, inibidor BRAF + inibidor MEK, imunoterapêutico de células T do receptor de antígeno quimérico direcionado a CD19, análogo da somatostatina ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade, o dito agente anticâncer compreende capmatinibe, asciminibe, canacinumabe, alpelisibe, ruxolitinibe, osilodrostate, eltrombopag, crizanlizumabe, ofatumumabe, espatalizumabe, midostaurina, ribociclibe, dabrafenibe + trametinibe, tisagenlecleucel, everolimus, pasireotide ou uma combinação dos mesmos.

[0147] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com uma abordagem de transplante de células-tronco hematopoiéticas.

[0148] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com abordagens de infusão isoladas. Em uma modalidade, a abordagem de infusão isolada compreende a infusão de quimioterapia em um tecido específico a fim de entregar uma dose muito alta de quimioterapia aos locais do tumor sem causar danos sistêmicos avassaladores.

[0149] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com mecanismos de entrega direcionada. Em uma modalidade, o mecanismo de entrega direcionada aumenta os níveis eficazes de quimioterapia para células tumorais enquanto reduz os níveis eficazes para outras células para aumentar a especificidade do tumor e/ou reduzir a toxicidade. Em uma modalidade, os mecanismos de entrega direcionada compreendem um agente quimioterapêutico tradicional, ou um radioisótopo ou um fator de estimulação imune.

[0150] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com nanopartículas. Em uma modalidade, as nanopartículas são usadas como um veículo para agentes fracamente solúveis, como o paclitaxel. Em uma modalidade, as nanopartículas feitas de material magnético também podem ser usadas para concentrar agentes em locais de tumor usando um campo magnético aplicado externamente.

[0151] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados

pela estrutura da Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com um agente para o tratamento do Carcinoma Adenoide Cístico (ACC). Em uma modalidade, o dito agente para o tratamento de ACC compreende Axitinibe, Bortezomibe (Velcade), Bortezomibe + doxorrubicina, Cetuximabe, Cetuximabe + Terapia de radiação modulada por intensidade (IMRT), Cetuximabe + RT + cisplatina, Cetuximabe + cisplatina + 5-FU, Chidamida (CS055/HBI-8000), Cetuximabe e Íon de Carbono, Cisplatina, Cisplatina e 5-FU, Cisplatina e Doxorrubicina e Bleomicina, Cisplatina e Doxorrubicina e Ciclofosfamida, Dasatinibe, Dovitinibe, Epirubicina, Gefitinibe, Gencitabina, Gencitabina e Cisplatina, Imatinibe, Imatinibe + Cisplatina, Lapatinibe, Mitoxantrona, MK 2206, Nelfinavir, Paclitaxel, Paclitaxel e Carboplatina, Panitumumabe e Radioterapia, PF-00562271, PF-00299804 e Figitumumabe PX-478, PX-866, Regorafenibe, Sonepcizumabe, Sorafenibe, Sunitinibe, Vinorelbina, Vinorelbina e Cisplatina, Vorinostat, XL147 e Erlotinib, XL647, ou combinações dos mesmos.

[0152] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com pembrolizumabe, docetaxel, nivolumabe e ipilimumabe, imagiologia PSMA-PET, chidamida, APG-115, HDM201, DS-3032b, LY3039478 ou uma combinação dos mesmos.

[0153] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com um agente para o tratamento do câncer de mama triplo negativo. Em uma modalidade, o dito agente para o tratamento de câncer de mama triplo-negativo compreende inibidores de PARP (polimerase poli ADP-ribose), como olaparibe, inibidores de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), como bevacizumabe, terapias direcionadas de EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), tais como cetuximabe, ou uma combinação dos mesmos.

[0154] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento do câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma composição conforme descrito no presente documento e a administração de um ou mais agentes anticâncer.

[0155] Em uma modalidade, a frase “agente anticâncer” se refere a um fármaco selecionado a partir de qualquer um ou mais dos seguintes: agentes alquilantes (incluindo mostardas de nitrogênio, sulfonatos de alquila, nitrosoureas, derivados de etilenimina e triazenos); antiangiogênicos (incluindo inibidores de metaloproteinase de matriz); antimetabólitos (incluindo inibidores da adenosina desaminase, antagonistas do ácido fólico, análogos da purina e análogos da pirimidina); antibióticos ou anticorpos (incluindo anticorpos monoclonais, anticorpos CTLA-4, antraciclinas); inibidores de aromatase; modificadores de resposta do ciclo celular; enzimas; inibidores da farnesil-proteína transferase; agentes hormonais e anti-hormonais e esteroides (incluindo análogos sintéticos, glucocorticoides, estrogênios/antiestrogênios [por exemplo, SERMs], androgênios/antiandrogênios, progestinas, agonistas do receptor de progesterona e agonistas e antagonistas liberadores do hormônio luteinizante [LHRH]); moduladores do sistema do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)/receptor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFR) (incluindo inibidores de IGFR1); inibidores de sinalização de integrina; inibidores de quinase (incluindo inibidores de multiquinase e/ou inibidores de Src quinase ou Src/ab1, inibidores de quinase dependente de ciclina [CDK], panHer, anticorpos Her-1 e Her-2, inibidores de VEGF, incluindo anticorpos anti-VEGF, inibidores de EGFR, inibidores de PARP (poli ADP-ribose polimerase), inibidores de proteína ativada por mitogênio [MAP], inibidores de MET, inibidores de MEK, inibidores de Aurora quinase, inibidores de PDGF e outros inibidores de tirosina quinase ou inibidores de serina/treonina quinase; agentes disruptivos de microtúbulos, tais como ecteinasclidinas ou seus análogos e derivados; agentes estabilizadores de microtúbulos, tais como taxanos, e as epotilonas de ocorrência natural e seus análogos sintéticos e semissintéticos; agentes desestabilizadores e de ligação a

microtúbulos (incluindo alcaloides de vinca); inibidores de topoisomerase; inibidores da prenil-proteína transferase; complexos de coordenação de platina; inibidores de transdução de sinal; e outros agentes usados como agentes anticâncer e citotóxicos, tais como modificadores de resposta biológica, fatores de crescimento e moduladores imunológicos.

[0156] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I), como descrito no presente documento em combinação com qualquer um ou mais dos seguintes: Revlimid, Avastin, Herceptin, Rituxan, Opdivo, Gleevec, Imbruvica, Velcade, Zytiga, Xtandi, Alimta, Gadasil, lbrance, Perjeta, Tassigna, Xgeva, Afinitor, Jakafi, Tarceva, Keytruda, Sutent, Yervoy, Nexavar, Zoladex, Erbitux, Dazalex, Xeloda, Gazyva, Venclexta, e Tecentriq.

[0157] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I), conforme descrito neste documento, em combinação com qualquer um ou mais dos seguintes: abemaciclib, epacadostat, apalutamida, Carfilzomib, Crizotinib (PF- 02341066), GDC-0449 (vismodegib), OncoVex, PLX4032 (RG7204), Ponatinib, SGN-35 (brentuximab vedotin), Tivozanib (AV-951), T-DM1 (Trastuzumab-DM1) e XL184 (cabozantinib).

[0158] Consequentemente, as composições da presente invenção podem ser administradas em combinação com outros tratamentos anticâncer úteis no tratamento de câncer ou outras doenças proliferativas. A invenção neste documento compreende ainda o uso das composições da presente invenção na preparação de medicamentos para o tratamento do câncer e/ou compreende a embalagem das composições da presente invenção, juntamente com as instruções de que as composições sejam usadas em combinação com outros agentes citotóxicos ou anticâncer e tratamentos para o tratamento do câncer.

[0159] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento do câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma combinação de um composto de Fórmula (I) e um agente anticâncer adicional, que é uma modalidade, compreende um inibidor de mTOR; administração de cisplatina; e, opcionalmente, de um ou mais agentes anticâncer adicionais.

[0160] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento do câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma combinação de um composto de Fórmula (I) e um agente anticâncer adicional, que é uma modalidade, compreende um inibidor de mTOR; administração de dasatinib; e, opcionalmente, de um ou mais agentes anticâncer adicionais.

[0161] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento do câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma combinação de um composto de Fórmula (I) e um agente anticâncer adicional, que é uma modalidade, compreende um inibidor de mTOR; administração de Paclitaxel; e, opcionalmente, de um ou mais agentes anticâncer adicionais.

[0162] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento do câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma combinação de um composto de Fórmula (I) e um agente anticâncer adicional, que é uma modalidade, compreende um inibidor de mTOR; administração de Tamoxifen; e, opcionalmente, de um ou mais agentes anticâncer adicionais.

[0163] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento do câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma combinação de um composto de Fórmula (I) e um agente anticâncer adicional, que é uma modalidade, compreende um inibidor de mTOR; administração de um glicocorticoide; e, opcionalmente, de um ou mais

agentes anticâncer adicionais. Um exemplo de um glucocorticoide adequado é a dexametasona.

[0164] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento do câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma combinação de um composto de Fórmula (I) e um agente anticâncer adicional, que é uma modalidade, compreende um inibidor de mTOR; administração de carboplatina; e, opcionalmente, de um ou mais agentes anticâncer adicionais.

[0165] Os compostos da presente invenção podem ser formulados ou coadministrados com outros agentes terapêuticos que são selecionados pela sua utilidade particular no tratamento dos efeitos colaterais associados às condições acima mencionadas. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser formulados com agentes para prevenir náuseas, hipersensibilidade e irritação gástrica, tais como antieméticos e anti-histamínicos H₁ e H₂.

[0166] Em uma modalidade, são fornecidas composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula (I) ou pró-fármaco do mesmo; um ou mais agentes adicionais selecionados de um agente inibidor de quinase (molécula pequena, polipeptídeo e anticorpo), um imunossupressor, um agente anticâncer, um agente antiviral, agente anti-inflamatório, agente antifúngico, antibiótico ou um composto de hiperproliferação vascular; e qualquer carreador, adjuvante ou veículo aceitável de grau alimentar.

[0167] Os outros agentes terapêuticos acima, quando empregados em combinação com os compostos da presente invenção, podem ser usados, por exemplo, nas quantidades indicadas no Physicians' Desk Reference (PDR) ou de outra forma determinado por um indivíduo versado na técnica. Nos métodos da presente invenção, esse outro agente (ou agentes) terapêutico podem ser administrados antes, simultaneamente ou após a administração dos compostos da invenção.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
FORMULAÇÕES

[0168] Também englobada nesta invenção está uma classe de composições farmacêuticas compreendendo o composto de Fórmula (I) e um ou mais carreadores e/ou diluentes e/ou adjuvantes não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis (coletivamente referidos neste documento como materiais “carreadores”) e, se desejado, outros ingredientes ativos.

[0169] Os compostos de Fórmula (I) podem ser administrados por qualquer via adequada, de preferência na forma de uma composição farmacêutica adaptada a essa via e em uma dose eficaz para o tratamento pretendido. Os compostos e composições da presente invenção podem, por exemplo, ser administrados em formulações de unidades de dosagem contendo carreadores, adjuvantes e veículos convencionais farmacêuticamente aceitáveis. Por exemplo, o carreador farmacêutico pode conter uma mistura de manitol ou lactose e celulose microcristalina. A mistura pode conter componentes adicionais, como um agente lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio e um agente desintegrante como a crospovidona. A mistura carreadora pode ser introduzida em uma cápsula de gelatina ou comprimida como um comprimido. A composição farmacêutica pode ser administrada como uma forma de dosagem oral ou uma infusão, por exemplo.

[0170] Para administração oral, a composição farmacêutica pode estar na forma de, por exemplo, um comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensão ou líquido. A composição farmacêutica é preferencialmente feita na forma de uma unidade de dosagem contendo uma quantidade particular do ingrediente ativo. Por exemplo, a composição farmacêutica pode ser fornecida como um comprimido ou cápsula compreendendo uma quantidade de ingrediente ativo na faixa de cerca de 0,3 a 2.000 mg, preferencialmente de cerca de 0,3 a 500 mg, e mais preferencialmente de cerca de 5 a 150 mg. Uma dose diária adequada para um ser humano ou outro mamífero pode variar amplamente, dependendo da condição do paciente e de outros fatores,

mas pode ser determinada usando métodos de rotina. Além disso, se uma dose particular for maior do que o desejado ou tolerado em um regime de dosagem diária, a dosagem pode ser modificada para atingir os resultados desejados utilizando-se um cronograma de dosagem apropriado modificado, tal como, por exemplo, duas doses por semana ou outro cronograma adequado. Tais modificações e variações estão dentro do escopo e do conhecimento do versado na técnica.

[0171] Qualquer composição farmacêutica contemplada no presente documento pode, por exemplo, ser entregue oralmente por meio de quaisquer preparações orais aceitáveis e adequadas. As preparações orais exemplares incluem, porém sem limitação, por exemplo, comprimidos, pastilhas, pastilhas expectorantes, pílulas, suspensões aquosas e oleosas, pós, péletes ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras e moles, cápsulas líquidas, xaropes e elixires. As composições farmacêuticas destinadas à administração oral podem ser preparadas de acordo com quaisquer métodos conhecidos na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas destinadas à administração oral. Comprimidos e outras preparações orais também podem incluir, sem limitação, bucal, mastigável, efervescente, de liberação modificada, de desintegração oral, sublingual, para solução oral, para suspensão oral, triturados ou quaisquer outras formas adequadas para uso de acordo com as composições e métodos descritos neste documento. A fim de fornecer preparações farmacologicamente agradáveis, uma composição farmacêutica de acordo com a invenção pode conter pelo menos um agente selecionado a partir de agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes, demulcentes, antioxidantes e agentes conservantes.

[0172] Um comprimido pode, por exemplo, ser preparado misturando pelo menos um composto de Fórmula (I) com pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável não tóxico adequado para a fabricação de comprimidos. Excipientes exemplificativos incluem, porém sem limitação, por exemplo, diluentes inertes, tais como, por exemplo, carbonato de cálcio, carbonato

de sódio, lactose, fosfato de cálcio e fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, tais como, por exemplo, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido de milho e ácido algínico; agentes aglutinantes, tais como, por exemplo, amido, gelatina, polivinil-pirrolidona e acácia; e agentes lubrificantes, tais como, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico e talco. Além disso, um comprimido pode ser não revestido ou revestido ou encapsulado por técnicas conhecidas para mascarar o gosto ruim de um fármaco de sabor desagradável ou atrasar a desintegração e absorção do ingrediente ativo no trato gastrointestinal, sustentando assim os efeitos do ingrediente ativo por mais tempo. Materiais de mascaramento de sabor solúveis em água exemplares incluem, porém sem limitação, hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose. Os materiais de retardo de tempo exemplares incluem, porém sem limitação, etilcelulose, poli met(acrilato) e butirato de acetato de celulose. Alternativamente, se desejado, uma formulação pode ser preparada para incluir apenas a substância de fármaco.

[0173] As cápsulas de gelatina dura podem, por exemplo, ser preparadas misturando pelo menos um composto de Fórmula (I) com pelo menos um diluente sólido inerte, tal como, por exemplo, carbonato de cálcio; fosfato de cálcio; e caolim. Alternativamente, se desejado, a cápsula pode ser preparada para incluir apenas a substância de fármaco.

[0174] As cápsulas de gelatina mole podem, por exemplo, ser preparadas misturando pelo menos um composto de Fórmula (I) com pelo menos um carreador solúvel em água, tal como, por exemplo, polietilenoglicol; e pelo menos um meio oleoso, como, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida e azeite.

[0175] Uma suspensão aquosa pode ser preparada, por exemplo, misturando pelo menos um composto de Fórmula (I) com pelo menos um excipiente adequado para a fabricação de uma suspensão aquosa. Excipientes exemplificativos adequados para a fabricação de uma suspensão aquosa incluem, porém sem limitação, por exemplo, agentes de suspensão, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de

sódio, ácido algínico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou umectantes, tais como, por exemplo, um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo, lecitina; produtos de condensação de óxido de alquilenos com ácidos graxos, como, por exemplo, estearato de polioxietileno; produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, tais como, por exemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e hexitol, como, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitol; e produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, como, por exemplo, mono-oleato de polietileno sorbitano. Uma suspensão aquosa também pode conter pelo menos um conservante, como, por exemplo, p-hidroxibenzoato de etila e n-propila; pelo menos um corante; pelo menos um agente aromatizante; e/ou pelo menos um agente adoçante, incluindo, porém sem limitação, por exemplo, sacarose, sacarina e aspartame.

[0176] As suspensões oleosas podem, por exemplo, ser preparadas suspendendo pelo menos um composto de Fórmula (I) em um óleo vegetal, tal como, por exemplo, óleo de arachis; azeite; óleo de gergelim; e óleo de coco; ou em óleo mineral, como, por exemplo, parafina líquida. Uma suspensão oleosa também pode conter pelo menos um agente espessante, como, por exemplo, cera de abelha; parafina dura; e álcool cetílico. A fim de fornecer uma suspensão oleosa saborosa, pelo menos um dos agentes adoçantes já descritos acima e/ou pelo menos um agente aromatizante pode ser adicionado à suspensão oleosa. Uma suspensão oleosa pode conter ainda pelo menos um conservante, incluindo, porém sem limitação, por exemplo, um antioxidante, tal como, por exemplo, hidroxianisol butilado e alfa-tocoferol.

[0177] Os pós e grânulos dispersíveis podem, por exemplo, ser preparados misturando pelo menos um composto de Fórmula (I) com pelo menos um agente dispersante e/ou umectante; pelo menos um agente de suspensão; e/ou pelo menos um conservante. Os agentes de dispersão, agentes umectantes e agentes de suspensão adequados são como já descritos acima.

Conservantes exemplares incluem, porém sem limitação, por exemplo, antioxidantes, por exemplo, ácido ascórbico. Além disso, os pós e grânulos dispersíveis também podem conter pelo menos um excipiente, incluindo, porém sem limitação, por exemplo, agentes adoçantes; agentes aromatizantes; e agentes corantes.

[0178] Uma emulsão de pelo menos um composto de Fórmula (I) pode, por exemplo, ser preparada como uma emulsão óleo-em-água. A fase oleosa das emulsões compreendendo compostos de Fórmula (I) pode ser constituída a partir de ingredientes conhecidos de uma maneira conhecida. A fase oleosa pode ser fornecida por, porém sem limitação, por exemplo, um óleo vegetal, tal como, por exemplo, azeite e óleo de arachis; um óleo mineral, como, por exemplo, parafina líquida; e suas misturas. Embora a fase possa compreender apenas um emulsionante, pode compreender uma mistura de pelo menos um emulsificante com uma gordura ou um óleo ou com uma gordura e um óleo. Os agentes emulsionantes adequados incluem, porém sem limitação, por exemplo, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, lecitina de soja; ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, tais como, por exemplo, mono-oleato de sorbitano; e produtos de condensação de ésteres parciais com óxido de etileno, tais como, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitano. De preferência, um emulsificante hidrofílico é incluído junto com um emulsificante lipofílico que atua como um estabilizador. É também preferencial incluir um óleo e uma gordura. Juntos, o emulsionante (ou emulsionantes) com ou sem estabilizante (ou estabilizantes) compõe a chamada cera emulsificante, e a cera juntamente com o óleo e a gordura compõem a chamada base de pomada emulsionante que forma a fase oleosa dispersa das formulações de creme. Uma emulsão também pode conter um agente adoçante, um agente aromatizante, um conservante e/ou um antioxidante. Emulsionantes e estabilizadores de emulsão adequados para uso na formulação da presente invenção incluem Tween 60, Span 80, álcool cetoestearílico, álcool miristílico, monoestearato de glicerila, lauril sulfato de sódio,

diestearato de glicerila sozinho ou com uma cera, ou outros materiais bem conhecidos na técnica.

[0179] Em outra modalidade, os compostos de Fórmula (I) podem ser formulados como uma nanopartícula, nanopartícula lipídica, micropartícula ou lipossoma.

[0180] Os compostos de Fórmula (I) podem, por exemplo, também ser administrados por via intravenosa, subcutânea e/ou intramuscular por meio de qualquer forma injetável farmacologicamente aceitável e adequada. As formas injetáveis exemplificativas incluem, porém sem limitação, por exemplo, soluções aquosas estéreis compreendendo veículos e solventes aceitáveis, tais como, por exemplo, água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio; microemulsões esterilizadas de óleo em água; e suspensões aquosas ou oleaginosas.

[0181] Por exemplo, a composição pode ser fornecida para administração intravenosa compreendendo uma quantidade de ingrediente ativo na faixa de cerca de 0,2 a 150 mg. Em outra modalidade, o ingrediente ativo está presente na faixa de cerca de 0,3 a 10 mg. Em outra modalidade, o ingrediente ativo está presente na faixa de cerca de 4 a 8,4 mg. Em uma modalidade, o ingrediente ativo é administrado em uma dose de cerca de 4 mg. Em outra modalidade, o ingrediente ativo é administrado em uma dose de cerca de 6 mg. Em outra modalidade, o ingrediente ativo é administrado em uma dose de cerca de 8,4 mg.

[0182] Em outra modalidade, o ingrediente ativo é administrado em uma dose de cerca de 0,3 mg. Em outra modalidade, o ingrediente ativo é administrado em uma dose de cerca de 0,6 mg. Em outra modalidade, o ingrediente ativo é administrado em uma dose de cerca de 1,2 mg. Em outra modalidade, o ingrediente ativo é administrado em uma dose de cerca de 2,4 mg.

[0183] As formulações para administração parenteral podem estar na forma de soluções ou suspensões para injeção estéril isotônica

aquosa ou não aquosa. Essas soluções e suspensões podem ser preparadas a partir de pós ou grânulos estéreis com o uso de um ou mais dos carreadores ou diluentes mencionados para uso nas formulações para administração oral ou usando outros agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados. Os compostos podem ser dissolvidos em qualquer solvente adequado, incluindo, sem limitação, água, polietilenoglicol, propilenoglicol, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, álcool benzílico, cloreto de sódio, goma de tragacanto e/ou vários tampões. Outros adjuvantes e modos de administração são bem e amplamente conhecidos na técnica farmacêutica. O ingrediente ativo também pode ser administrado por injeção como uma composição com carreadores adequados, incluindo solução salina, dextrose ou água, ou com ciclodextrina (ou seja, CAPTISOL®), solubilização de cossolvente (ou seja, propilenoglicol) ou solubilização micelar (ou seja, Tween 80).

[0184] O preparado injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável atóxico, por exemplo, na forma de uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos aceitáveis, diluentes parenteralmente aceitáveis e solventes que podem ser empregados são água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos estéreis e fixos são convencionalmente usados como solvente ou meio suspensor. Para esse propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos, como o ácido oleico, são usados na preparação de injetáveis.

[0185] Uma nano- ou microemulsão de óleo em água injetável estéril pode, por exemplo, ser preparada por 1) dissolvendo pelo menos um composto de Fórmula (I) em uma fase oleosa, tal como, por exemplo, uma mistura de óleo de soja e lecitina; 2) combinar a Fórmula (I) contendo fase oleosa com uma mistura de água e glicerol; e 3) processamento da combinação para formar uma microemulsão.

[0186] Uma suspensão aquosa ou oleaginosa estéril pode ser preparada de acordo com métodos já conhecidos na técnica. Por exemplo, uma solução ou suspensão aquosa estéril pode ser preparada com um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, tal como, por exemplo, 1,3-butanodiol; e uma suspensão oleaginosa estéril pode ser preparada com um solvente ou meio de suspensão estéril não tóxico aceitável, tal como, por exemplo, óleos fixos estéreis, por exemplo, mono ou diglicerídeos sintéticos; e ácidos graxos, tais como, por exemplo, ácido oleico.

[0187] Os carreadores, adjuvantes e veículos farmacologicamente aceitáveis que podem ser usados nas composições farmacêuticas desta invenção incluem, porém sem limitação, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, sistemas de entrega de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), tais como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenoglicol 1000, tensoativos usados em formas de dosagem farmacêutica, como Tweens, óleo de rícino polietoxilado, como tensoativo CREMOPHOR® (BASF), ou outras matrizes de distribuição poliméricas semelhantes, proteínas séricas, como albumina de soro humano, substâncias tampão, como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietilenoglicol, carboximetilcelulose de sódio, poliácridatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, polietilenoglicol e gordura de lã. Ciclodextrinas, como alfa, beta e gama-ciclodextrina, ou derivados quimicamente modificados, como hidroxialquilciclodextrinas, incluindo 2- e 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, ou outros derivados solubilizados também podem ser vantajosamente usados para aumentar a entrega de compostos das fórmulas descritas neste documento.

[0188] Os compostos farmacologicamente ativos desta invenção podem ser processados de acordo com métodos convencionais de

farmácia para produzir agentes medicinais para administração a pacientes, incluindo seres humanos e outros mamíferos. As composições farmacêuticas podem ser submetidas a operações farmacêuticas convencionais, tais como esterilização, e/ou podem conter adjuvantes convencionais, tais como conservantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, tampões, etc. Comprimidos e pílulas podem ser preparados adicionalmente com revestimentos entéricos. Essas composições também podem compreender adjuvantes, tais como agentes umectantes, adoçantes, aromatizantes e perfumantes.

[0189] As quantidades de compostos que são administrados e o regime de dosagem para o tratamento de uma condição de doença com os compostos e/ou composições desta invenção dependem de uma variedade de fatores, incluindo a idade, peso, sexo, a condição médica do sujeito, o tipo da doença, a gravidade da doença, a via e frequência de administração e o composto particular utilizado. Assim, o regime de dosagem pode variar amplamente, mas pode ser determinado rotineiramente usando métodos padrão. Uma dose diária de cerca de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferencialmente entre cerca de 0,005 e cerca de 50 mg/kg de peso corporal e mais preferencialmente entre cerca de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, pode ser apropriada. A dose diária pode ser administrada em uma a quatro doses por dia.

[0190] Em uma modalidade, o composto é administrado ao sujeito uma vez por semana. Em outra modalidade, o composto é administrado ao sujeito uma vez a cada duas semanas.

[0191] Para fins terapêuticos, os compostos ativos desta invenção são normalmente combinados com um ou mais adjuvantes apropriados para a via de administração indicada. Se administrados por via oral, os compostos podem ser misturados com lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio dos ácidos fosfórico e sulfúrico, gelatina, goma acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona e/ou álcool polivinílico e, em seguida, comprimidos ou

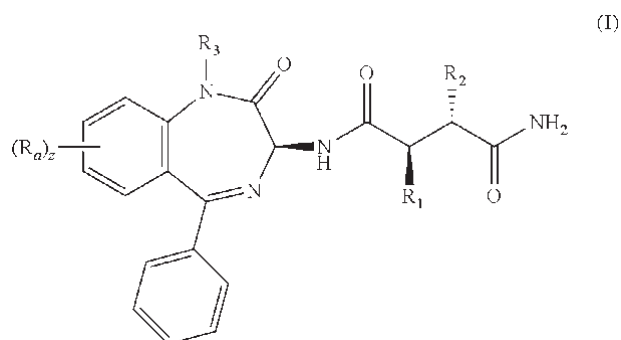
encapsulados para administração conveniente. Tais cápsulas ou comprimidos podem conter uma formulação de liberação controlada que pode ser fornecida em uma dispersão de composto ativo em hidroxipropilmetilcelulose.

[0192] As composições farmacêuticas desta invenção compreendem pelo menos um composto de Fórmula (I) e/ou pelo menos um sal do mesmo e, opcionalmente, um agente adicional selecionado a partir de qualquer carreador, adjuvante e veículo farmacêuticamente aceitável. As composições alternativas desta invenção compreendem um composto da Fórmula (I) descrito no presente documento, ou um pró-fármaco do mesmo, e um carreador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável.

[0193] O composto de acordo com a Fórmula (I) pode ser administrado por qualquer meio adequado para a condição a ser tratada, o que pode depender da necessidade de tratamento específico ao local ou da quantidade do composto de Fórmula (I) a ser administrado. Os compostos e composições da presente invenção podem, por exemplo, ser administrados por via oral, mucosa ou parenteral, incluindo de forma intravascular, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular e intrasternal. Em outra modalidade, os compostos e composições da presente invenção são administrados por via intravenosa.

MÉTODOS DE USO

[0194] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o uso dos compostos ou composições descritos para tratar, suprimir ou inibir uma doença proliferativa em um sujeito. Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar, suprimir ou inibir uma doença proliferativa em um sujeito que compreende a etapa de administração ao dito sujeito de uma primeira composição compreendendo um ou mais inibidores de gama secretase que compreendem um composto representado pela estrutura de Fórmula (I):



em que:

[0195] R_1 é $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

[0196] R_2 é $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

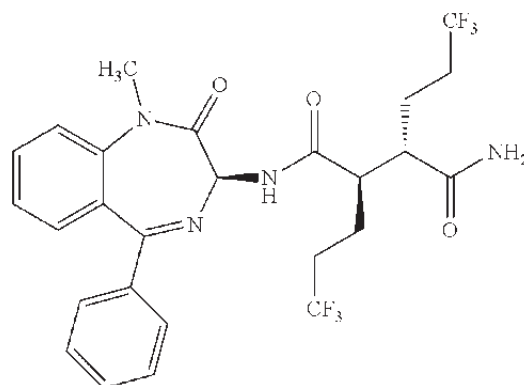
[0197] R_3 é H ou $-\text{CH}_3$;

[0198] cada R_a é independentemente F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, e/ou $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; e

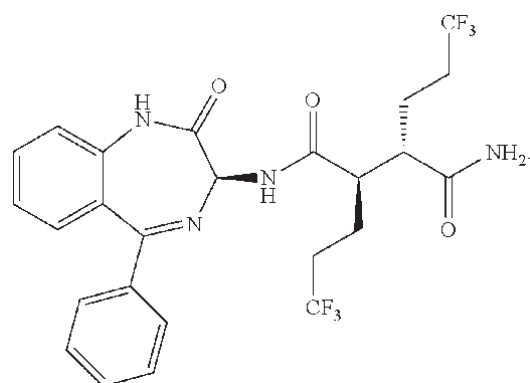
[0199] z é zero, 1 ou 2

e uma segunda composição que compreende um agente contra câncer.

[0200] Em uma modalidade, o composto de Fórmula I compreende:



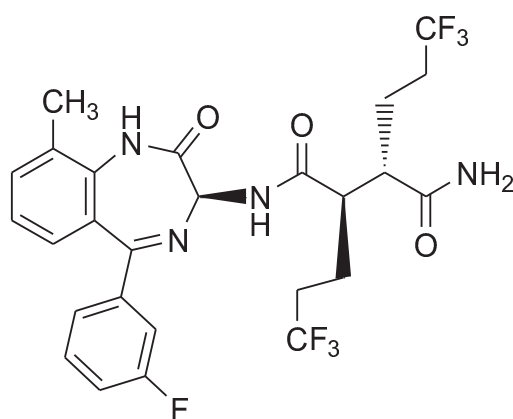
[0201] Em outra modalidade, o composto de Fórmula I compreende:



(2).

[0202] Em outra modalidade, o composto de Fórmula

I compreende:



(22).

[0203] Em uma modalidade, é fornecido um método para tratar uma doença que compreende uma mutação de ativação de NOTCH que compreende a administração a um sujeito de um composto de Fórmula (I) e um agente anticâncer. Em uma modalidade, a mutação de ativação de NOTCH é qualquer mutação de ativação de NOTCH. Em uma modalidade, a mutação de ativação de NOTCH é uma mutação de ativação de NOTCH1. Em outra modalidade, a mutação de ativação de NOTCH é uma mutação de ativação de NOTCH2. Em outra modalidade, a mutação de ativação de NOTCH é uma mutação de ativação de NOTCH3. Em outra modalidade, a mutação de ativação de NOTCH é uma mutação de ativação de NOTCH4.

[0204] Em uma modalidade, a doença compreende uma neoplasia linfoide. Em outra modalidade, a neoplasia linfoide compreende

uma leucemia CD20. Em uma modalidade, a neoplasia linfoide compreende leucemia linfocítica crônica (LLC). Em outra modalidade, a neoplasia linfoide compreende Leucemia Linfocítica Pequena (LLP), linfoma de células do manto (LCM), linfoma da zona marginal, linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), linfoma esplênico difuso de pequenas células B de polpa vermelha, linfoma folicular ou uma combinação dos mesmos. Em outra modalidade, a neoplasia linfoide compreende leucemia/linfoma linfoblástico agudo de células T pediátricas (LLA-T), LLA-T do adulto, leucemia linfoblástica aguda pediátrica de precursores de células T iniciais (ETP-ALL), ETP-ALL do adulto, leucemia/linfoma de células T do adulto, ou uma combinação dos mesmos. Em outra modalidade, a doença está associada a baixos níveis de expressão de CD20 no sujeito. Em uma modalidade, a doença compreende a Síndrome de Richter. Em outra modalidade, a doença associada a baixos níveis de expressão de CD20 compreende linfoma plasmablastico, linfoma de derrame primário, linfoma de grandes células B decorrente de doença de Castleman multicêntrica associada a HHV8, linfoma de células B grandes ALK+ ou uma combinação dos mesmos.

[0205] Em uma modalidade, a presente invenção fornece o uso de uma quantidade terapêuticamente aceitável de um ou mais compostos ou composições como descrito no presente documento para tratar, suprimir ou inibir uma doença proliferativa em um sujeito. Em outra modalidade, a presente invenção fornece o uso de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos ou composições como descrito no presente documento para tratar, suprimir ou inibir uma doença proliferativa em um sujeito. Em outra modalidade, a presente invenção fornece o uso de uma quantidade sinergicamente eficaz de um ou mais compostos ou composições como descrito no presente documento para tratar, suprimir ou inibir uma doença proliferativa em um sujeito. Em outra modalidade, a presente invenção fornece o uso de uma quantidade terapêuticamente eficaz sinergicamente de um ou mais compostos ou composições como descrito no presente documento para tratar, suprimir ou inibir uma doença proliferativa em um sujeito.

[0206] Em uma modalidade, a doença proliferativa compreende um tumor Desmoide.

[0207] Em uma modalidade, a doença proliferativa compreende uma condição pré-cancerosa ou um distúrbio proliferativo benigno.

[0208] Em uma modalidade, o termo “pré-canceroso” ou, alternativamente, “pré-maligno”, tal como utilizado no presente documento, se refere indistintamente a doenças, síndromes ou outras condições associadas a um risco aumentado de câncer. Condições pré-câncer no contexto da presente invenção incluem, porém sem limitação: calcificações mamárias, neoplasia intraepitelial vaginal, esôfago de Barrett, gastrite atrófica, disceratose congênita, disfagia sideropênica, Líquen plano, fibrose submucosa oral, ceratose actínica, elastose solar, displasia cervical, leucoplasia e eritroplasia.

[0209] Em uma modalidade, o termo “distúrbio hiperproliferativo benigno”, conforme utilizado no presente documento, se refere a uma afecção na qual há um crescimento e diferenciação anormais de células e um aumento na quantidade de tecido orgânico que resulta da proliferação celular. O distúrbio hiperproliferativo benigno pode ser atribuído à falta de resposta ou resposta inadequada a fatores reguladores ou, alternativamente, a fatores reguladores disfuncionais. Exemplos não limitantes de distúrbio hiperproliferativo benigno são psoríase e hiperplasia prostática benigna (BPH).

[0210] Em outra modalidade, a doença proliferativa compreende um câncer.

[0211] Em uma modalidade, o câncer compreende um tumor sólido. Em outra modalidade, o câncer compreende uma malignidade hematológica.

[0212] Em uma modalidade, um sujeito, conforme descrito neste documento, tem câncer. Em uma modalidade, o termo “câncer” no contexto da presente invenção inclui todos os tipos de neoplasias, seja na forma de tumores sólidos ou não sólidos, e inclui condições malignas e pré-malignas,

bem como suas metástases. Em uma modalidade, o câncer compreende uma malignidade hematológica.

[0213] Em uma modalidade, o câncer é um carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia ou linfoma. Em outra modalidade, o câncer é um tipo misto.

[0214] Em uma modalidade, os cânceres de tipo misto contêm vários tipos de células. Os componentes de tipo podem estar em uma categoria ou em categorias diferentes. Alguns exemplos são: carcinoma adenoescamoso; tumor mesodérmico misto; carcinosarcoma; teratocarcinoma.

[0215] Em outra modalidade, o câncer depende da ativação de Notch. Em outra modalidade, o câncer compreende uma mutação de ativação de Notch. Em outra modalidade, o câncer não depende da ativação de Notch.

[0216] Em outra modalidade, o carcinoma compreende Carcinoma Adenoide Cístico (CAC).

[0217] Em outra modalidade, o carcinoma compreende carcinoma da junção gastroesofágica.

[0218] Em uma modalidade, o carcinoma é um adenocarcinoma. Em outra modalidade, o carcinoma é um carcinoma de células escamosas.

[0219] Em uma modalidade, o sarcoma compreende osteossarcoma ou sarcoma osteogênico (osso); Condrossarcoma (cartilagem); Leiomiossarcoma (músculo liso); Rabdomiossarcoma (músculo esquelético); Sarcoma mesotelial ou mesotelioma (revestimento membranoso das cavidades corporais); Fibrossarcoma (tecido fibroso); Angiossarcoma ou hemangioendotelioma (vasos sanguíneos); Lipossarcoma (tecido adiposo); Glioma ou astrocitoma (tecido conjuntivo neurogênico encontrado no cérebro); Mixossarcoma (tecido conjuntivo embrionário primitivo); e Tumor mesenquímico ou mesodérmico misto (tipos de tecido conjuntivo mistos).

[0220] Em uma modalidade, o câncer compreende mieloma, que, em uma modalidade, é o câncer que se origina nas células plasmáticas da medula óssea. As células plasmáticas produzem algumas das proteínas encontradas no sangue. Em uma modalidade, o câncer compreende mieloma múltiplo.

[0221] Em outra modalidade, o câncer compreende leucemia (“tumor não sólido” ou “câncer do sangue”), que, em uma modalidade, é um câncer da medula óssea (o local de produção de células do sangue). Em uma modalidade, a leucemia compreende leucemia mieloide ou granulocítica (malignidade das séries de leucócitos mieloides e granulocíticos); Leucemia linfática, linfocítica ou linfoblástica (malignidade das séries de células sanguíneas linfoide e linfocítica); e Policitemia vera ou eritremia (neoplasia de diversos produtos das células sanguíneas, mas com predomínio de glóbulos vermelhos).

[0222] Em outra modalidade, o câncer compreende leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T). Em outra modalidade, o câncer compreende leucemia linfoblástica T/linfoma linfoblástico T (LLT). Em outra modalidade, o câncer compreende leucemia linfocítica crônica (LLC).

[0223] Em outra modalidade, o câncer compreende um linfoma. Em uma modalidade, o linfoma compreende um linfoma extranodal. Em uma modalidade, o linfoma compreende um linfoma de Hodgkin. Em outra modalidade, o linfoma compreende um linfoma não Hodgkin.

[0224] Em uma modalidade, o câncer de mama é o câncer de mama triplo negativo. Em uma modalidade, as células de câncer de mama triplo negativo não contêm receptores para estrogênio, progesterona ou HER2. Em uma modalidade, o câncer de mama que é ER, PR e HER2 negativo não pode ser tratado com terapias hormonais ou medicamentos que funcionam bloqueando HER2, como o trastuzumabe.

[0225] Em outra modalidade, o câncer depende da ativação de Notch. Em outra modalidade, o câncer compreende uma mutação de

ativação de Notch. Em outra modalidade, o câncer não depende da ativação de Notch.

[0226] Em uma modalidade, um câncer, conforme descrito neste documento, compreende uma alteração genética de ativação de Notch. Em outra modalidade, um câncer, conforme descrito neste documento, compreende uma alteração de ativação de Notch. Em outra modalidade, um câncer, conforme descrito neste documento, compreende uma mutação de ativação de Notch. Em outra modalidade, um câncer, conforme descrito neste documento, compreende uma mutação genética de ativação de Notch. Em outra modalidade, um câncer, conforme descrito neste documento, compreende uma mutação de Notch. Em outra modalidade, um câncer, conforme descrito neste documento, compreende uma mutação de alteração de Notch.

[0227] Em uma modalidade, as alterações genéticas de ativação de Notch compreendem mutação em um ou mais genes relacionados a Notch. Em uma modalidade, a mutação em um ou mais genes relacionados a Notch induz um ganho de função (GOF) na atividade de Notch.

[0228] Em outra modalidade, a mutação em um ou mais genes relacionados a Notch compreende uma mutação missense. Em outra modalidade, a mutação em um ou mais genes relacionados a Notch compreende uma mutação sem sentido. Em outra modalidade, a mutação em um ou mais genes relacionados a Notch compreende uma mutação de inserção. Em outra modalidade, a mutação em um ou mais genes relacionados a Notch compreende uma mutação de deleção. Em outra modalidade, a mutação em um ou mais genes relacionados a Notch compreende uma mutação de duplicação. Em outra modalidade, a mutação em um ou mais genes relacionados a Notch compreende uma mutação de frameshift. Em outra modalidade, a mutação em um ou mais genes relacionados a Notch compreende uma expansão de repetição. Em outra modalidade, a mutação em um ou mais genes relacionados a Notch compreende uma fusão.

[0229] Em outra modalidade, o câncer compreende astrocitoma, câncer de bexiga, câncer de mama, colangiocarcinoma (CCA), câncer de cólon, câncer colorretal, carcinoma colorretal, carcinoma epitelial, câncer epitelial de ovário, fibrossarcoma, câncer de vesícula biliar, câncer gástrico, glioblastoma, glioma, câncer de cabeça e pescoço, carcinoma hepatocelular, câncer de rim, câncer de fígado, câncer de pulmão incluindo câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), histiocitoma fibroso maligno (MFH), mesotelioma pleural maligno (MPM), meduloblastoma, melanoma, mesotelioma, neuroblastoma, osteossarcoma, adenocarcinoma de ovário, câncer de ovário, adenocarcinoma de pâncreas, câncer de pâncreas, câncer de próstata, carcinoma de células renais (RCC), rabiomiossarcoma, câncer de vesícula seminal e câncer de tireoide. Em uma modalidade, o câncer de mama é o câncer de mama triplo negativo.

[0230] Tal como utilizado neste documento, o termo “câncer” inclui as categorias anteriores de carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma e tumores de tipo misto. Em particular, o termo câncer inclui: doenças linfoproliferativas, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata, câncer cervical, câncer endometrial, câncer de pulmão, câncer ósseo, câncer de fígado, câncer de estômago, câncer de bexiga, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer pancreático, câncer da tireoide, câncer da cabeça e pescoço, câncer do sistema nervoso central, câncer do cérebro, câncer do sistema nervoso periférico, câncer de pele, câncer do rim, bem como metástases de todos os anteriores. Mais particularmente, tal como utilizado neste documento, o termo pode referir-se a: carcinoma hepatocelular, hematoma, hepatoblastoma, rabiomiossarcoma, carcinoma de esôfago, carcinoma da tireoide, ganglioblastoma, glioblastoma, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, tumor de Ewing, leimiossarcoma, rabiomiossarcoma, carcinoma ductal invasivo, adenocarcinoma papilar, melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma (bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco

diferenciado ou indiferenciado), carcinoma de células renais, hipernefroma, adenocarcinoma hipernefroide, carcinoma do ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, tumor testicular, carcinoma do pulmão incluindo células pequenas, carcinoma do pulmão de células não pequenas e grandes, carcinoma da bexiga, glioma, astrocoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, retinoblastoma, neuroblastoma, carcinoma do cólon, carcinoma retal, neoplasias hematopoiéticas, incluindo todos os tipos de leucemia e linfoma, incluindo: leucemia mieloide aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia de mastócitos, mieloma múltiplo, linfoma mieloide, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom.

[0231] Em outra modalidade, a administração das composições combinadas conforme descrito neste documento reduz o crescimento das células de um tumor sólido ou malignidade hematológica em 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 95% em comparação com o crescimento das células do tumor sólido ou malignidade hematológica que não foram tratadas com as composições combinadas, isto é, foram tratadas com qualquer uma das composições, foram tratadas por meio de um tratamento de câncer diferente ou não foram tratadas.

[0232] Em outra modalidade, a presente invenção fornece métodos para aumentar ou prolongar a sobrevivência de um sujeito com uma neoplasia. Tal como utilizado neste documento, o termo “neoplasia” se refere a uma doença caracterizada pela proliferação patológica de uma célula ou tecido e sua migração subsequente ou invasão de outros tecidos ou órgãos. O crescimento da neoplasia é tipicamente descontrolado e progressivo e ocorre em condições que não provocariam ou causariam a interrupção da multiplicação de células normais. As neoplasias podem afetar uma variedade de tipos de células, tecidos ou órgãos, incluindo, porém sem limitação, um órgão selecionado a partir do grupo que consiste em bexiga, cólon, osso, cérebro, mama, cartilagem, glia, esôfago, trompa de Falópio, vesícula biliar, coração, intestinos, rim, fígado, pulmão,

linfonodo, tecido nervoso, ovários, pleura, pâncreas, próstata, músculo esquelético, pele, medula espinhal, baço, estômago, testículos, timo, tireoide, traqueia, trato urogenital, ureter, uretra, útero e vagina, ou um tecido ou tipo de célula dos mesmos. As neoplasias incluem cânceres, como sarcomas, carcinomas ou plasmocitomas (tumor maligno das células plasmáticas).

[0233] Em uma modalidade, um sujeito, conforme descrito neste documento, está sendo tratado ou foi previamente tratado com radioterapia, quimioterapia, transplante, imunoterapia, terapia hormonal ou terapia fotodinâmica.

[0234] Em uma modalidade, um método é fornecido para o tratamento do câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma combinação de um composto de Fórmula (I) e um ou mais agentes anticâncer. Em uma modalidade, o agente anticâncer compreende clorambucil, fludarain, pentostatina, ciclofosfamida, HDMP, bendamustina ou uma combinação dos mesmos.

[0235] Em outra modalidade, o agente anticâncer compreende cisplatina, dasatinib, paclitaxel, tamoxifeno ou uma combinação dos mesmos.

[0236] Em uma modalidade, o “agente anticâncer” ou “agente anticâncer adicional” se refere a um fármaco selecionado a partir de qualquer um ou mais dos seguintes: agentes alquilantes (incluindo mostardas de nitrogênio, sulfonatos de alquila, nitrosoureas, derivados de etilenimina e triazenos); antiangiogênicos (incluindo inibidores de metaloproteinase de matriz); antimetabólitos (incluindo inibidores da adenosina desaminase, antagonistas do ácido fólico, análogos da purina e análogos da pirimidina); antibióticos ou anticorpos (incluindo anticorpos monoclonais, antraciclina); inibidores de aromatase; modificadores de resposta do ciclo celular; enzimas; inibidores da farnesil-proteína transferase; agentes hormonais e anti-hormonais e esteroides (incluindo análogos sintéticos, glucocorticoides, estrogênios/antiestrogênios [por exemplo, SERMs], androgênios/antiandrogênios, progestinas, agonistas do

receptor de progesterona e agonistas e antagonistas liberadores do hormônio luteinizante [LHRH]); moduladores do sistema do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)/receptor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFR) (incluindo inibidores de IGFR1); inibidores de sinalização de integrina; inibidores de quinase (incluindo inibidores de multiquinase e/ou inibidores de Src quinase ou Src/ab1, inibidores de quinase dependente de ciclina [CDK], panHer, anticorpos Her-1 e Her-2, inibidores de VEGF, incluindo anticorpos anti-VEGF, inibidores de EGFR, inibidores de PARP (poli ADP-ribose polimerase), inibidores de proteína ativada por mitogênio [MAP], inibidores de MET, inibidores de MEK, inibidores de Aurora quinase, inibidores de PDGF e outros inibidores de tirosina quinase ou inibidores de serina/treonina quinase; agentes disruptivos de microtúbulos, tais como ecteinascidinas ou seus análogos e derivados; agentes estabilizadores de microtúbulos, tais como taxanos, e as epotilonas de ocorrência natural e seus análogos sintéticos e semissintéticos; agentes desestabilizadores e de ligação a microtúbulos (incluindo alcaloides de vinca); inibidores de topoisomerase; inibidores da prenil-proteína transferase; complexos de coordenação de platina; inibidores de transdução de sinal; e outros agentes usados como agentes anticâncer e citotóxicos, tais como modificadores de resposta biológica, fatores de crescimento e moduladores imunológicos.

[0237] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento do câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma combinação de um composto de Fórmula (I) e um agente anticâncer, que, em uma modalidade, compreende um glicocorticoide; e, opcionalmente, um ou mais agentes anticâncer adicionais. Um exemplo de um glucocorticoide adequado é a dexametasona.

[0238] Em uma modalidade, é fornecido um método para o tratamento de câncer que compreende a administração a um mamífero em necessidade do mesmo de uma combinação de um composto de Fórmula (I) um agente anticâncer, que, em uma modalidade, compreende uma carboplatina; e, opcionalmente, um ou mais agentes anticâncer adicionais.

[0239] Os regimes específicos dos métodos para tratar, suprimir ou inibir uma doença em um sujeito e os usos dos compostos ou composições descritos para aumentar a eficácia das terapias, conforme descrito neste documento, podem ser variados conforme apropriado por um indivíduo versado na técnica sem se afastar do âmbito da invenção. Um indivíduo versado na técnica seria facilmente capaz de determinar um plano de tratamento adequado de acordo com a invenção, com base nas necessidades do indivíduo. Fatores a serem considerados na determinação de tais planos incluem, sem limitação, o status mutacional do sujeito, idade e comorbidades, bem como vários outros fatores prontamente reconhecidos pelo versado na técnica.

DEFINIÇÕES

[0240] A menos que especificamente indicado de outra forma neste documento, as referências feitas no singular também podem incluir o plural. Por exemplo, “um” e “uma” podem referir-se a um ou a um ou mais.

[0241] As definições estabelecidas neste documento têm precedência sobre as definições estabelecidas em qualquer patente, pedido de patente e/ou publicação de pedido de patente incorporada neste documento a título de referência.

[0242] Listadas abaixo estão as definições de vários termos usados para descrever a presente invenção. Essas definições se aplicam aos termos conforme são usados ao longo do relatório descritivo (a menos que sejam limitados em casos específicos) individualmente ou como parte de um grupo maior.

[0243] Conforme usado neste documento, o termo “administrar” se refere a colocar em contato com um composto da presente invenção. Em uma modalidade, as composições são aplicadas localmente. Em outra modalidade, as composições são aplicadas sistemicamente. A administração pode ser realizada em células ou culturas de tecidos, ou em organismos vivos, por exemplo seres humanos.

[0244] Tal como utilizado neste documento, os termos “administrando”, “administrar” ou “administração” se referem a entrega de um ou mais compostos ou composições a um sujeito parenteralmente, entericamente ou topicamente. Exemplos ilustrativos de administração parenteral incluem, porém sem limitação, injeção intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal e intraesternal e infusão. Exemplos ilustrativos de administração enteral incluem, porém sem limitação, administração oral, inalatória, intranasal, sublingual e retal. Exemplos ilustrativos de administração tópica incluem, porém sem limitação, administração transdérmica e vaginal. Em modalidades particulares, um agente ou composição é administrado parenteralmente, opcionalmente por administração intravenosa ou administração oral a um sujeito.

[0245] Em uma modalidade, uma composição da presente invenção compreende uma composição farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a frase “farmacologicamente aceitável” é empregada neste documento para se referir a esses compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do bom julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, proporcional a uma relação risco/benefício razoável.

[0246] Em uma modalidade, uma composição da presente invenção é administrada em uma quantidade terapêuticamente eficaz. Em uma modalidade, uma “quantidade terapêuticamente eficaz” se destina a incluir uma quantidade de um composto da presente invenção sozinho ou uma quantidade da combinação de compostos reivindicados ou uma quantidade de um composto da presente invenção em combinação com outros ingredientes ativos eficazes para atuar como um inibidor de um receptor NOTCH, eficaz para inibir a gama secretase, ou eficaz para tratar ou prevenir doenças proliferativas, como o câncer. Em uma modalidade, uma “quantidade terapêuticamente eficaz” de uma

composição da invenção é aquela quantidade de composição que é suficiente para fornecer um efeito benéfico ao sujeito ao qual a composição é administrada.

[0247] Tal como utilizado neste documento, “tratar” ou “tratamento” cobre o tratamento de um estado de doença em um mamífero, particularmente em um ser humano, e inclui: (a) prevenir que o estado de doença ocorra em um mamífero, em particular, quando tal o mamífero está predisposto ao estado de doença, mas ainda não foi diagnosticado como portador; (b) inibir o estado da doença, isto é, interromper seu desenvolvimento; e/ou (c) aliviar o estado da doença, isto é, causar a regressão do estado de doença.

[0248] Em uma modalidade, “tratar” se refere ao tratamento terapêutico e medidas profiláticas ou preventivas, em que o objetivo é prevenir ou diminuir a condição ou distúrbio patológico direcionado como descrito acima. Assim, em uma modalidade, o tratamento pode incluir afetar ou curar diretamente, suprimir, inibir, prevenir, reduzir a gravidade de, retardar o início de, reduzir os sintomas associados à doença, distúrbio ou condição, ou uma combinação dos mesmos. Assim, em uma modalidade, “tratar” se refere, entre outros, a retardar a progressão, acelerar a remissão, induzir a remissão, aumentar a remissão, acelerar a recuperação, aumentar a eficácia ou diminuir a resistência a terapêuticas alternativas ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade, “prevenir” se refere, entre outros, a retardar o início dos sintomas, prevenir a recaída de uma doença, diminuir o número ou frequência de episódios de recaída, aumentar a latência entre episódios sintomáticos ou uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade, “suprimir” ou “inibir” se refere, entre outros, a reduzir a gravidade dos sintomas, reduzir a gravidade de um episódio agudo, reduzir o número de sintomas, reduzir a incidência de sintomas relacionados à doença, reduzir a latência dos sintomas, melhorar os sintomas, reduzir os sintomas secundários, reduzir as infecções secundárias, prolongar a sobrevivência do paciente ou uma combinação dos mesmos.

[0249] Em uma modalidade, o termo “diminuir o tamanho do tumor”, conforme usado neste documento, é avaliado usando o

documento “Response Evaluation Criteria In Solid Tumors” (RECIST). Em uma modalidade, o RECIST mede a redução no tamanho do tumor medindo a dimensão mais longa de uma lesão alvo. Em uma modalidade, a lesão alvo é selecionada com base em seu tamanho (lesão com o diâmetro mais longo) e sua adequação para medições repetidas precisas (por técnicas de imagem ou clinicamente). Em uma modalidade, todas as outras lesões (ou locais de doença) são identificadas como lesões não alvo e também são registradas na linha de referência. As medições dessas lesões não são necessárias, mas a presença ou ausência de cada uma é observada durante o acompanhamento.

[0250] Em uma modalidade, o termo “diminuir o volume do tumor”, conforme usado neste documento, é avaliado usando os critérios de avaliação de resposta radiológica do tumor. Assim, o tumor é medido em duas dimensões, seu diâmetro máximo (largura) no plano de translação e seu maior diâmetro perpendicular na mesma imagem (espessura), de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).

[0251] De acordo com qualquer um dos métodos da presente invenção e em uma modalidade, um sujeito como descrito no presente documento é ser humano. Em outra modalidade, o sujeito é mamífero. Em outra modalidade, o sujeito é um primata, que em uma modalidade, é um primata não humano. Em outra modalidade, o sujeito é murino, que em uma modalidade é um camundongo e, em outra modalidade, é um rato. Em outra modalidade, o sujeito é canino, felino, bovino, equino, caprino, ovino, porcino, símio, ursino, vulpino ou tremoço. Em uma modalidade, o sujeito é uma galinha ou peixe.

[0252] Em uma modalidade, as composições conforme descrito neste documento compreendem os componentes da composição (isto é, um ou mais agentes anticâncer e um ou mais inibidores de gama secretase compreendendo um composto de Fórmula (I)) conforme descrito neste documento. Em outra modalidade, as composições conforme descrito neste documento consistem nos componentes da composição (isto é, um ou mais agentes anticâncer e um ou mais inibidores de gama secretase compreendendo

um composto de Fórmula (I)) conforme descrito neste documento. Em outra modalidade, as composições conforme descrito neste documento consistem essencialmente nos componentes da composição (isto é, um ou mais agentes anticâncer e um ou mais inibidores de gama secretase compreendendo um composto de Fórmula (I)) conforme descrito neste documento.

[0253] Deve ser entendido que as composições e métodos da presente invenção compreendendo os elementos ou etapas conforme descrito neste documento podem, em outra modalidade, consistem nesses elementos ou etapas, ou em outra modalidade, consistem essencialmente nesses elementos ou etapas. Em algumas modalidades, o termo “compreende” refere-se à inclusão dos agentes ativos indicados, como os agentes anticâncer ou inibidor de gama secretase, bem como a inclusão de outros agentes ativos e transportadores, excipientes farmacologicamente ou fisiologicamente aceitáveis, emolientes, estabilizantes, etc., como são conhecidos na indústria farmacêutica. Em algumas modalidades, o termo “consistindo essencialmente em” se refere a uma composição, cujos únicos ingredientes ativos são os ingredientes ativos indicados. No entanto, podem ser incluídos outros compostos que se destinam a estabilizar, conservar, etc. a formulação, mas não estão diretamente envolvidos no efeito terapêutico dos ingredientes ativos indicados. Em algumas modalidades, o termo “consistindo essencialmente em” pode referir-se a componentes que facilitam a liberação do ingrediente ativo. Em algumas modalidades, o termo “que consiste” se refere a uma composição que contém os ingredientes ativos e um carreador ou excipiente farmacologicamente aceitável.

TEMPO E LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO

[0254] Em uma modalidade, a administração dos agentes anticâncer ocorre antes, simultaneamente ou após a administração do composto de Fórmula (I).

[0255] Em uma modalidade, a administração dos agentes anticâncer ocorre no mesmo local que a administração do composto de Fórmula (I).

[0256] Em uma modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado diariamente. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado 2 ou 3 vezes por dia. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado duas vezes por semana. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado três, quatro, cinco ou seis vezes por semana. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado semanalmente. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado quinzenalmente. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado uma vez a cada três semanas. Em outra modalidade, o agente anticâncer é administrado uma vez a cada três semanas. Em uma modalidade, o agente anticâncer é administrado até que a inibição da progressão da doença seja detectada.

[0257] Em uma modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado vários dias antes e vários dias após a administração do agente anticâncer. Em uma modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado 1, 2, 3, 4 ou 5 dias antes da administração do agente anticâncer. Em uma modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado 1, 2, 3, 4 ou 5 dias após a administração do agente anticâncer. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado um dia antes e até 9 dias após a administração do agente anticâncer. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado um dia antes e nos dias 1, 8 e 9 após a administração do agente anticâncer. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado um dia antes e 9 dias após a administração do agente anticâncer. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado um dia antes e diariamente por 9 dias após a administração do agente anticâncer. Em outra modalidade, o composto de Fórmula (I) é administrado um dia antes e no dia 9 após a administração do agente anticâncer.

[0258] Em algumas modalidades, uma ou mais composições da presente invenção são administradas pelo menos uma vez durante um ciclo de tratamento. Em algumas modalidades, as composições da presente invenção são administradas ao sujeito nos mesmos dias. Em algumas modalidades, as composições da presente invenção são administradas ao sujeito

em dias diferentes. Em algumas modalidades, uma ou mais composições da presente invenção são administradas ao sujeito nos mesmos dias e em dias diferentes de acordo com os esquemas de tratamento.

[0259] Em modalidades particulares, uma ou mais composições da presente invenção são administradas ao sujeito ao longo de um ou mais ciclos de tratamento. Um ciclo de tratamento pode ser pelo menos dois, pelo menos três, pelo menos quatro, pelo menos cinco, pelo menos seis, pelo menos sete, pelo menos 14, pelo menos 21, pelo menos 28, pelo menos 48 ou pelo menos 96 dias ou mais. Em uma modalidade, um ciclo de tratamento é de 28 dias. Em certas modalidades, as composições são administradas ao longo do mesmo ciclo de tratamento ou simultaneamente ao longo de diferentes ciclos de tratamento atribuídos para cada composição. Em várias modalidades, o ciclo de tratamento é determinado por um profissional de saúde com base nas condições e necessidades do sujeito.

[0260] Em algumas modalidades, uma composição é administrada em pelo menos um dia, pelo menos dois dias, pelo menos três dias, pelo menos quatro dias, pelo menos cinco dias, pelo menos seis dias, pelo menos sete dias, pelo menos oito dias, em pelo menos nove dias, pelo menos dez dias, pelo menos onze dias, pelo menos doze dias, pelo menos 13 dias, pelo menos 14 dias, pelo menos 21 dias ou todos os 28 dias de um ciclo de tratamento de 28 dias. Em modalidades particulares, uma composição é administrada a um sujeito uma vez por dia. Em outras modalidades particulares, uma composição é administrada duas vezes ao dia. Em certas modalidades, uma composição é administrada mais de duas vezes ao dia.

[0261] Em uma modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito no presente documento, são administradas uma vez por dia. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito no presente documento, são administradas uma vez por dia. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas três vezes por dia. Em outra modalidade, uma ou mais das

composições, conforme descrito neste documento, são administradas quatro vezes por dia. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito no presente documento, são administradas uma vez a cada dois dias, uma vez a cada três dias, duas vezes por semana, uma vez por semana, uma vez a cada 2 semanas, uma vez a cada 3 semanas.

[0262] Em uma modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 7 dias a 28 dias. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 7 dias a 8 semanas. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 7 dias a 50 dias. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 7 dias a seis meses. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 7 dias a um ano e meio. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 14 dias a 12 meses. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 14 dias a 3 anos. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por vários anos. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por um mês a seis meses.

[0263] Em uma modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 7 dias. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 14 dias. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 21 dias. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 28 dias. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 50 dias. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito

neste documento, são administradas por 56 dias. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 84 dias. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 90 dias. Em outra modalidade, uma ou mais das composições, conforme descrito neste documento, são administradas por 120 dias.

[0264] O número de vezes que uma composição é administrada a um sujeito em necessidade depende do critério de um profissional médico, do distúrbio, da gravidade do distúrbio e da resposta do sujeito à formulação. Em algumas modalidades, uma composição divulgada neste documento é administrada uma vez a um sujeito em necessidade com uma afecção aguda leve. Em algumas modalidades, uma composição divulgada neste documento é administrada mais de uma vez a um sujeito em necessidade com uma afecção aguda moderada ou grave. No caso em que a condição do sujeito não melhora, a critério do médico, a composição pode ser administrada cronicamente, isto é, por um período de tempo prolongado, incluindo durante toda a duração da vida do sujeito, a fim de melhorar ou de outra forma controlar ou limitar os sintomas da doença ou afecção do sujeito.

[0265] No caso em que o estado do sujeito melhora, a critério do médico, a composição pode ser administrada continuamente; ou, a dose do medicamento administrado pode ser temporariamente reduzida ou temporariamente suspensa por um certo período de tempo (ou seja, “férias do fármaco”). A duração das férias do fármaco varia entre 2 dias e 1 ano, incluindo a título de exemplo apenas 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 e 365 dias. A redução da dose durante um período de férias do fármaco pode ser de 10% a 100%, incluindo a título de exemplo apenas 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% e 100%.

KITS

[0266] A presente invenção compreende ainda combinações das composições da presente invenção e, opcionalmente, um ou mais agentes adicionais na forma de kit, por exemplo, em que eles são embalados juntos ou colocados em embalagens separadas para serem vendidos juntos como um kit, ou em que eles são embalados para serem formulados juntos.

[0267] Em certas modalidades, o kit compreende uma composição terapêutica ou profilática contendo uma quantidade eficaz de um inibidor de mamífero alvo da rapamicina (mTOR) na forma de dosagem unitária e uma quantidade eficaz do composto de Fórmula (I), conforme descrito neste documento. Em modalidades particulares, as células expressam ainda pelo menos um ligante coestimulador. Em certas modalidades, o kit compreende um recipiente estéril que contém um agente terapêutico ou profilático; tais recipientes podem ser caixas, ampolas, garrafas, frascos, tubos, sacos, bolsas, embalagens de envoltório plástico ou outras formas de recipientes adequadas conhecidas na técnica. Esses recipientes podem ser feitos de plástico, vidro, papel laminado, folha de metal ou outros materiais adequados para conter medicamentos.

[0268] Se desejado, a composição (ou composições) são fornecidas juntamente com instruções para administrar a composição (ou composições) a um sujeito com ou em risco de desenvolver uma neoplasia (por exemplo, mieloma múltiplo). As instruções geralmente incluirão informações sobre o uso da composição para o tratamento ou prevenção de uma neoplasia (por exemplo, mieloma múltiplo). Em outras modalidades, as instruções incluem pelo menos um dos seguintes: descrição do agente terapêutico; esquema e administração de dosagem para tratamento ou prevenção de uma neoplasia (por exemplo, mieloma múltiplo) ou seus sintomas; precauções; avisos; indicações; contraindicações; informações de sobredosagem; reações adversas; farmacologia animal; estudos clínicos; e/ou referências. As instruções podem ser impressas diretamente no recipiente (quando presente), ou como uma etiqueta aplicada ao

recipiente, ou como uma folha separada, panfleto, cartão ou pasta fornecida no ou com o recipiente.

[0269] Embora certas características da invenção tenham sido ilustradas e descritas neste documento, muitas modificações, substituições, mudanças e equivalentes ocorrerão agora para aqueles versados na técnica. Deve-se ter em mente, portanto, que as reivindicações anexas se destinam a cobrir todas essas modificações e mudanças que se enquadrem no verdadeiro âmbito da invenção.

[0270] Todas as patentes, pedidos de patentes e publicações científicas citadas neste documento são incorporadas por meio deste a título de referência em sua totalidade.

[0271] O exemplo a seguir é apresentado a fim de ilustrar mais completamente as modalidades preferenciais da invenção. Não deve, de forma alguma, ser interpretado como limitando o amplo escopo da invenção.

EXEMPLOS

ESBOÇO DO ESTUDO DE INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO

DO TUMOR:

[0272] A eficácia das combinações de AL101 foi avaliada no modelo CAC (Carcinoma Adenoide Cístico) PDX (Xenoinxerto Derivado do Paciente) ACCX11. As células tumorais foram implantadas em camundongos nus, e os tumores foram colhidos assim que alcançaram 1,0 a 1,5 cm³ para reimplante nos animais do pré-estudo. Fragmentos de tumor colhidos de animais de reserva foram implantados unilateralmente nos animais do pré-estudo no flanco. Quando os tumores atingiram um volume tumoral médio de 150 a 300 mm³, os animais foram randomizados por volume do tumor em grupos de tratamento ou controle. A dosagem foi iniciada no Dia 0.

[0273] 5 camundongos por tratamento ou braço de controle foram administrados com:

[0274] 1) AL101 a 7,5 mg/kg, P.O.; qdx4

[0275] 2) Cisplatina a 3 mg/kg, I.P.; q7d

[0276] 3) AL101 a 5 mg/kg, P.O.; qdx4 com Cisplatina a 3 mg/kg, I.P.; q7d

[0277] 4) Everolimus a 10 mg/kg; po; qd

[0278] 5) AL101 a 3 mg/kg, P.O.; qdx4 com Everolimus a 10 mg/kg; po; qd

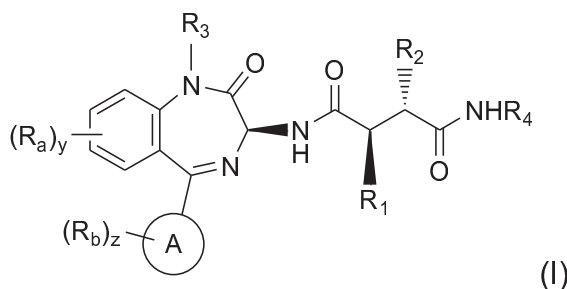
[0279] 6) Controle de veículo a 6 ml/kg de volume (volume igual de tratamento AL101)

[0280] Todos os tratamentos serão administrados até o desfecho do estudo (60 dias ou até que os tumores atinjam 1 cm³, o que for atingido primeiro).

[0281] Camundongos de controle tratados e combinados foram sacrificados no desfecho do estudo e o tecido foi coletado e armazenado para análise futura.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura da Fórmula (I):



e/ou pelo menos um sal dos mesmos, em que:

R₁ é -CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CF₃;

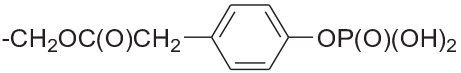
R₂ é -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CH₂CF₃;

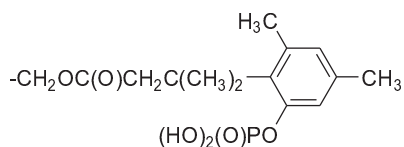
R₃ é H, -CH₃ ou R_x;

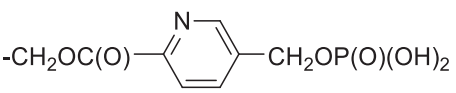
R₄ é H ou R_y;

R_x

é: -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂, -CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CH((CH

CH₃)₂NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, ,



ou ;

R_y é: -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH, -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH₃ ou -SCH₂CH(NH₂)C(O)OC(CH₃)₃;

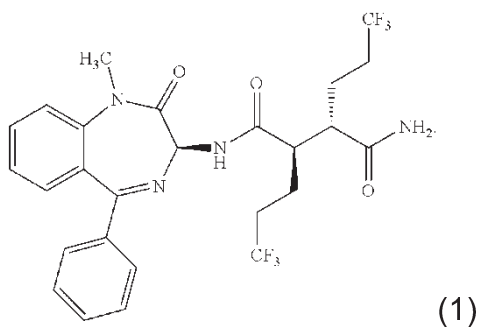
Anel A é fenila ou piridinila;

cada R_a é independentemente F, Cl, -CN, -OCH₃, C₁₋₃ alquila, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropila, -OCH₃, -O(ciclopropil) e/ou -NHCH₂CH₂OCH₃;

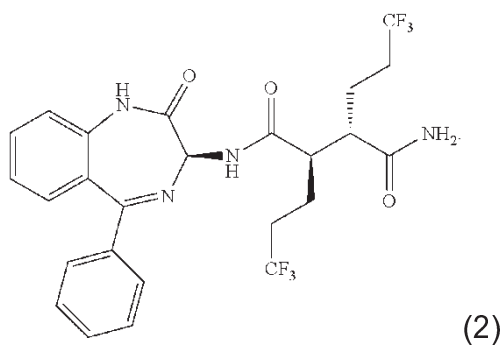
cada R_b é independentemente F, Cl, -CH₃, -CH₂OH, -CF₃, ciclopropila, e/ou -OCH₃;

y é zero, 1 ou 2; e
z é zero, 1 ou 2,
em combinação com um agente terapêutico contra câncer
adicional.

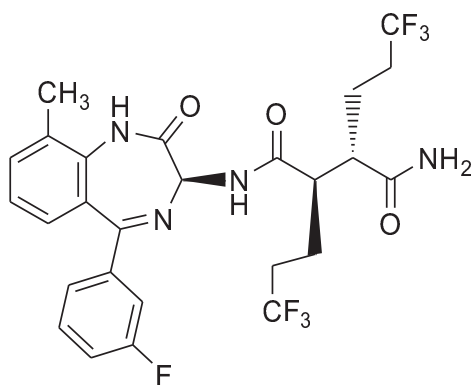
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é representado pela
estrutura do Composto (1):



3. Composição, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é representado pela
estrutura do Composto (2):



4. Composição, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de que o composto de Fórmula (I) é representado pela
estrutura do Composto (22):

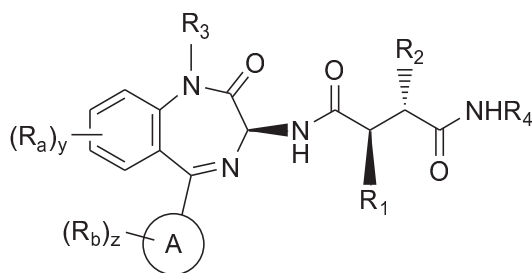


(22).

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o dito agente terapêutico contra câncer adicional compreende um ou mais inibidores do alvo mamífero da rapamicina (mTOR) e cisplatina.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o dito inibidor de mTOR compreende Everolimus.

7. Método para tratar, suprimir ou inibir uma doença proliferativa em um sujeito caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de administração ao dito sujeito de uma primeira composição que compreende uma primeira composição que compreende um ou mais compostos representados pela estrutura de Fórmula (I):



(I)

e/ou pelo menos um sal dos mesmos, em que:

R₁ é -CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CF₃;

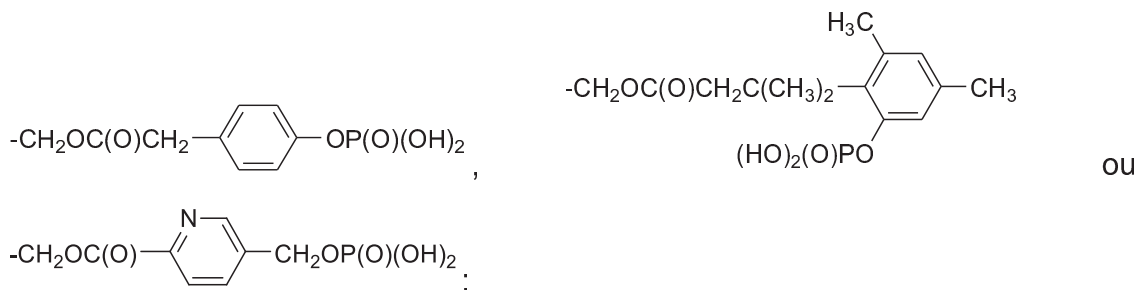
R₂ é -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃ ou -CH₂CH₂CH₂CF₃;

R₃ é H, -CH₃ ou R_x;

R₄ é H ou R_y;

R_x

é: $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}((\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$,



R_y é: $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}_3$
 ou $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$;

Anel A é fenila ou piridinila;

cada R_a é independentemente F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, C_{1-3}
 alquila, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, ciclopropila, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}(\text{ciclopropila})$ e/ou $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

cada R_b é independentemente F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$,
 ciclopropila, e/ou $-\text{OCH}_3$;

y é zero, 1 ou 2; e

z é zero, 1 ou 2

e uma segunda composição que compreende um agente
 terapêutico contra câncer adicional.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7,
 caracterizado pelo fato de que a dita doença proliferativa é uma afecção pré-
 cancerosa ou um distúrbio proliferativo benigno.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8,
 caracterizado pelo fato de que a dita doença proliferativa é um câncer.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9,
 caracterizado pelo fato de que o dito câncer compreende Carcinoma Adenoide
 Cístico (ACC).

11. Método, de acordo com a reivindicação 9,
 caracterizado pelo fato de que o dito câncer compreende um linfoma.

12. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o dito câncer compreende câncer de mama.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o dito câncer de mama compreende câncer de mama triplo negativo.

14. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o dito câncer compreende câncer endometrial.

15. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o dito câncer compreende câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC).

16. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o dito câncer compreende mieloma múltiplo.

17. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o dito câncer compreende leucemia.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a dita leucemia compreende leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) ou leucemia linfoblástica T/linfoma (LLT).

19. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o dito câncer compreende um tumor Desmoide.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 19, caracterizado pelo fato de que a dita primeira composição e/ou a dita segunda composição é administrada por via intravenosa ao dito sujeito.

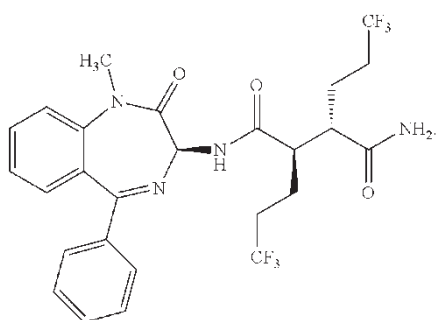
21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 19, caracterizado pelo fato de que a dita primeira composição e/ou a dita segunda composição é administrada oralmente ao dito sujeito.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 21, caracterizado pelo fato de que a dita primeira composição e a dita segunda composição são administradas juntas.

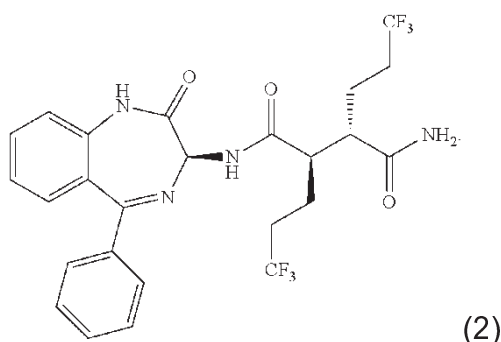
23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 21, caracterizado pelo fato de que a dita primeira composição e a dita segunda composição são administradas em locais separados ou em momentos separados.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a dita primeira composição que compreende a Fórmula (I) é administrada antes e depois novamente após a administração da dita segunda composição que compreende o dito inibidor de mTOR.

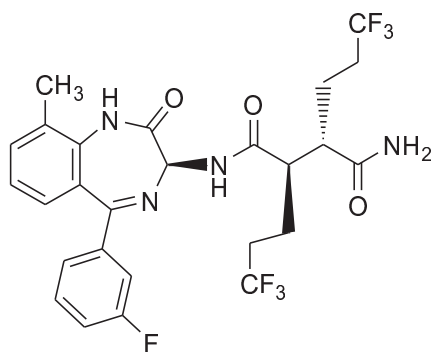
25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 24, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) compreende:



26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 24, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) compreende:



27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 24, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) compreende:



(22).

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 27, caracterizado pelo fato de que o dito agente terapêutico contra câncer adicional compreende um ou mais inibidores do alvo mamífero da rapamicina (mTOR) e cisplatina.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o dito inibidor de mTOR compreende Everolimus.

30. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o dito câncer compreende uma mutação de ativação de Notch.

RESUMO

“COMPOSIÇÕES DE COMBINAÇÃO QUE
COMPREENDEM COMPOSTOS DE BISFLUOROALQUIL-1,4-
BENZODIAZEPINONA E MÉTODOS DE USO DAS MESMAS”

A presente invenção fornece composições que compreendem compostos de bisfluoroalquil-1,4-benzodiazepinona, incluindo compostos de Fórmula (I) ou profármacos dos mesmos; em combinação com um agente terapêutico contra câncer adicional e métodos de uso das mesmas para o tratamento de doenças e distúrbios, como câncer.