

(11) Número de Publicação: **PT 2026775 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/00 (2015.01) **A61K 31/165** (2015.01)
A61P 35/00 (2015.01) **A61P 35/02** (2015.01)
A61P 11/06 (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2007.05.09**

(30) Prioridade(s): **2006.05.09 US 799103 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.02.25**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.04.29**
151/2015

(73) Titular(es):

NOVAREMED LTD.

9 BAREKET ST. POB 7018 4917001 PETAH
TIQWA

IL

(72) Inventor(es):

ELIAHU KAPLAN

IL

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE INIBIDORES DA TIROSINA CINASE SYK PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE PROLIFERAÇÃO CELULAR**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJETO COMPOSTOS E A SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE PROLIFERAÇÃO CELULAR, MAIS ESPECIFICAMENTE, DISTÚRBIOS MEDIADOS PELA TIROSINA CINASE SYK.

DESCRIÇÃO

UTILIZAÇÃO DE INIBIDORES DA TIROSINA CINASE SYK PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE PROLIFERAÇÃO CELULAR

A presente invenção tem por objeto compostos e a sua utilização no tratamento de distúrbios de proliferação celular, mais especificamente, cancro do cólon.

As proteínas tirosina cinases (PTC) são enzimas que catalisam a fosforilação de resíduos de tirosina. Há duas classes principais de PTC: as PTC de receptores e as celulares ou PTC não receptoras. Estas enzimas estão envolvidas nas vias de sinalização celular e regulam funções-chaves das células, tais como proliferação, diferenciação, sinalização anti-apoptótica e crescimento de neurite. A ativação desregulada destas enzimas, através de mecanismos tais como mutações pontuais ou hiper-expressão, podem levar a várias formas de cancro, assim como a estados clínicos proliferativos benignos.

Mais de 70 % dos oncogenes e dos proto-oncogenes conhecidos, envolvidos no cancro, codificam para as PTC. A importância das PTC na saúde e na doença é ainda ressaltada pela existência de aberrações na sinalização de PTC que ocorrem em doenças inflamatórias e na diabetes.

As PTC receptoras possuem um domínio extracelular de ligação do ligando, um domínio de transmembrana e um domínio intracelular catalítico. O domínio de transmembrana ancora o receptor na membrana plasmática, enquanto os domínios extracelulares ligam-se a fatores de crescimento.

Caracteristicamente, os domínios extracelulares são constituídos por um ou mais elementos estruturais identificáveis, incluindo regiões ricas em cisteína, domínios semelhantes a fibronectina III, domínios semelhantes a imunoglobulina, domínios semelhantes ao FCE, domínios semelhantes a caderinas, domínios semelhantes a rosquilhas, domínios semelhantes ao fator VIII, regiões ricas em glicina, regiões ricas em leucina, regiões ácidas e domínios semelhantes a discoidina.

Os domínios intracelulares de cinase, das PTC recetoras, podem ser divididos em duas classes: os que contêm uma fileira de aminoácidos que separa o domínio de cinases e aqueles em que o domínio de cinases é contínuo. Consegue-se a ativação de cinase por meio da ligação do ligando ao domínio extracelular, o que induz a dimerização de recetores. Os recetores ativados desta forma são capazes de auto-fosforilar os resíduos de tirosina fora do domínio catalítico, por via da fosforilação cruzada. Os resultados desta auto-fosforilação são a estabilização da estrutura do recetor ativo e a criação de sítios de fixação de fosfotirosina para proteínas que transduzem sinais dentro da célula. As proteínas de sinalização que se ligam ao domínio intracelular das tirosina-cinases recetoras, de uma forma dependente da fosfotirosina, incluem RasGAP, cinase PI3, fosfolipase C_y, fosfotirosina-fosfatase SHP e proteínas adaptadoras tais como Shc, Grb2 e Crk.

Ao contrário das PTC recetoras, as PTC celulares estão localizadas no citoplasma, no núcleo ou estão ancoradas na folha interior da membrana do plasma. Agrupam-se em oito famílias: SRC, JAK, ABL, FAK, FPS, CSK, SYK e BTK. Com exceção dos domínios homólogos de cinase (homologia 1 de Src ou domínio se SH1) e de alguns domínios de interação de

proteína-proteína (domínios SH2 e SH3), têm, estruturalmente, pouco em comum. Dessa PTC celulares, cujas funções são conhecidas, muitas, tais como as SRC, estão envolvidas no crescimento das células. Pelo contrário, as PTC FPS estão envolvidas na diferenciação, as PTC ABL estão envolvidas na inibição do crescimento e a atividade das FAK está associada à adesão celular. Alguns elementos da via de receptores de citocinas interagem com as JAK, que fosforilam os fatores de transcrição STAT. Ainda outras PTC ativam vias cujas componentes e funções ainda estão por determinar.

A Syk é uma tirosina cinase não receptora relacionada com ZAP-70 que está envolvida na sinalização do receptor de células B e o receptor de IgE. A Syk liga-se a elementos do ITAM dentro destes receptores e inicia a sinalização através das vias de sinalização das cinases Ras, PI 3 e PLCg. A Syk também é largamente expressa nas células hematopoiéticas. Está envolvida no acoplamento de imunoreceptores ativados a eventos de sinalização a jusante que medeiam diversas respostas celulares, incluindo proliferação, diferenciação e fagocitose. A expressão de Syk tem sido referida em linhas de células de origem epitelial, mas a sua função nestas células permanece desconhecida. A Syk é normalmente expressa em tecido normal de mama humana, lesões benignas da mama e linhas celulares de cancro da mama com baixo grau tumorigénico. Crê-se que a Syk seja um regulador potente do crescimento de células epiteliais e um supressor potencial de tumor em carcinomas de mama humana.

A ZAP-70 é uma tirosina cinase não receptora da família das Syk. A ZAP-70 está envolvida na sinalização de receptores de células T através do seu recrutamento para complexos receptores de células T quando as células T são

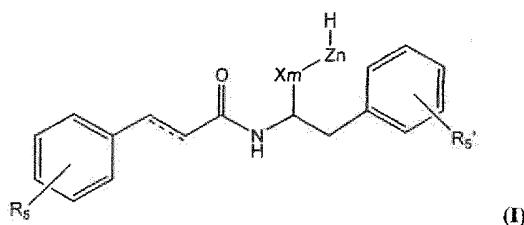
ativadas por células que comportam抗igénios. A ZAP-70, quando ativada, fosforila e ativa vários alvos a jusante, incluindo SLP-76 e LAT. A ZAP-70 tem sido identificada como o mais novo biomarcador para o prognóstico de leucemia linfocítica crónica (LLC).

A patente WO 2005/092305 tem por objeto compostos para serem utilizados no tratamento de doenças virais e infecções. A patente WO 03/000688 tem por objeto compostos para serem utilizados no tratamento de cancro do cólon.

Há uma necessidade na técnica de desenvolver compostos potentes que sejam eficazes no tratamento, prevenção e controlo de distúrbios de proliferação de células e, mais especificamente, distúrbios mediados pela tirosina cinase Syk.

O objeto da presente invenção está definido nas reivindicações.

De acordo com um aspeto da presente invenção, providencia-se assim um composto para ser utilizado no tratamento de um distúrbio de proliferação celular num indivíduo, sendo o referido composto um enantiómero *S* de um composto representado pela estrutura de fórmula I:



em que:

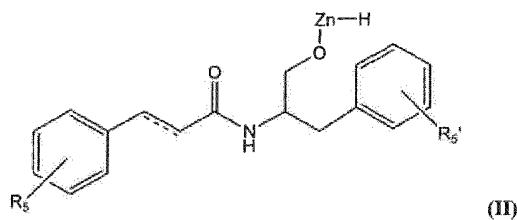
a linha a tracejado representa uma ligação simples ou dupla; e R_5 e R_5' representam, independentemente, H, OH ou OR_6 , em que R_6 representa um alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado; X representa $-CH_2-$, $-O-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_3)CH_2O-$ ou $-CH_2CH(CH_3)O-$; Z representa $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_3)CH_2O-$ ou $-CH_2CH(CH_3)O-$; m representa 1; e n representa um número inteiro de 1-50 ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que o distúrbio de proliferação celular é cancro do cólon.

De acordo ainda com outro aspeto da presente invenção, providencia-se a utilização de um enantiómero S do composto representado pela estrutura de fórmula I definida antes, no fabrico de um medicamento para o tratamento de um distúrbio de proliferação celular, incluindo cancro do cólon.

Nalgumas modalidades, n pode representar um número inteiro de 1-25. Por exemplo, n pode representar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25. Preferencialmente n representa 1, 2 ou 7,

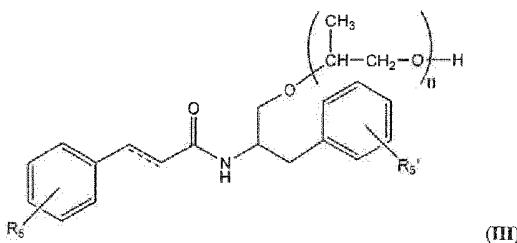
Noutra modalidade, a presente invenção compreende a utilização de sais ou de hidratos do composto de fórmula I. Numa modalidade, X pode representar $-CH_2O$.

Além disso, a presente invenção tem por objeto um composto para ser utilizado no tratamento de um distúrbio de proliferação celular que compreende um cancro do cólon, utilizando um enantiómero S de um composto representado pela estrutura de fórmula II:



em que a linha a tracejado represente uma ligação simples ou dupla; R_5 e R_5' representam, independentemente H, OH ou OR_6 (em que R_6 representa um alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado); Z representa $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$ ou $-CH_2CH(CH_3)O$; e n representa um número inteiro de 1-25. Por exemplo, n pode representar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25. Preferencialmente, n representa 1, 2 ou 7. Noutra modalidade, a presente invenção tem por objeto sais ou hidratos do composto representado pela estrutura de fórmula II. Numa modalidade, Z representa $-CH(CH_3)CH_2O$.

Além disso, a presente invenção tem por objeto um composto para ser utilizado no tratamento de um distúrbio de proliferação celular que compreende um cancro do cólon, utilizando um enantiómero *S* de um composto representado pela estrutura de fórmula III:

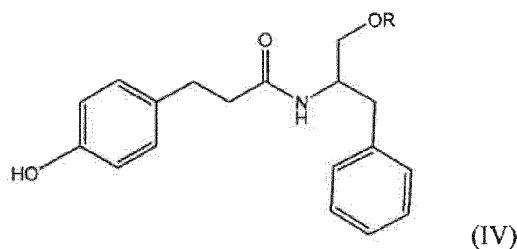


em que a linha a tracejado represente uma ligação simples ou dupla; R_5 e R_5' representam, independentemente H, OH ou OR_6 (em que R_6 representa um alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado); Z representa $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$ ou $-CH_2CH(CH_3)O$; e n representa um número inteiro de 1-25. Por

exemplo, n pode representar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25. Preferencialmente n representa 1, 2 ou 7.

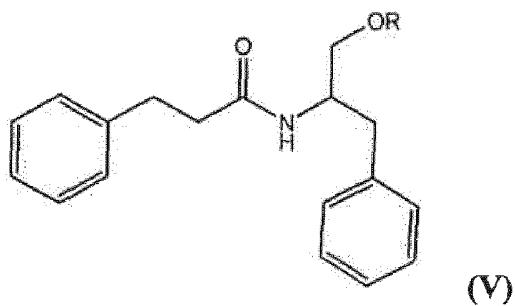
Noutra modalidade, a presente invenção tem por objeto sais ou hidratos do composto representado pela estrutura de fórmula III. Numa modalidade, R₅ representa H. Noutra modalidade, R₅ representa OH. Numa modalidade, R₅' representa H. Noutra modalidade, R₅' representa OH.

Além disso, a presente invenção tem por objeto um composto para ser utilizado no tratamento de um distúrbio de proliferação celular que compreende um cancro do cólon, utilizando um enantiómero S de um composto de fórmula IV:



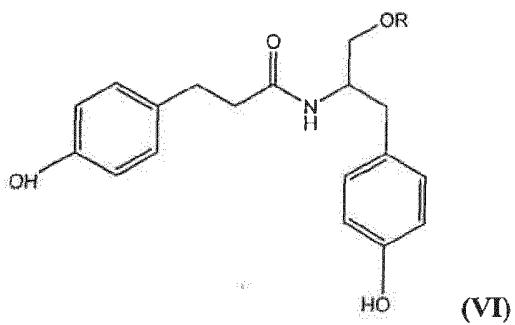
em que R representa um polímero de polialquíleno-glicol com n unidades, n representa um número inteiro de 1-50. Numa modalidade, o polímero de polialquíleno-glicol representa poli-isopropileno-glicol. Noutra modalidade, n representa um número inteiro de 1-25. Por exemplo, n pode representar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25. Preferencialmente n representa 1, 2 ou 7.

Além disso, a presente invenção tem por objeto um composto para ser utilizado no tratamento de um distúrbio de proliferação celular que compreende um cancro do cólon, utilizando um enantiómero S de um composto de fórmula V:



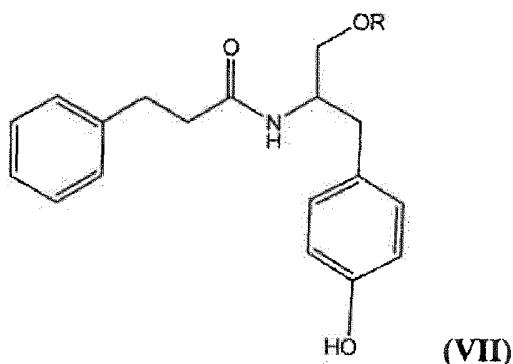
em que R representa um polímero de polialquíleno-glicol com n unidades, sendo n um número inteiro de 1-50. Numa modalidade, o polímero de polialquíleno-glicol representa poli-isopropileno-glicol. n pode representar, *por exemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25. Preferencialmente n representa 1, 2 ou 7.

Além disso, a presente invenção tem por objeto um composto para ser utilizado no tratamento de um distúrbio de proliferação celular que compreende um cancro do cólon, utilizando um enantiómero S de um composto de fórmula VI:



em que R representa um polímero de polialquíleno-glicol com n unidades, sendo n um número inteiro de 1-50. Numa modalidade, o polímero de polialquíleno-glicol representa poli-isopropileno-glicol. n pode representar, *por exemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25. Preferencialmente n representa 1, 2 ou 7.

Além disso, a presente invenção tem por objeto um composto para ser utilizado no tratamento de um distúrbio de proliferação celular, utilizando um enantiómero *S* de um composto de fórmula VII:



em que R representa um polímero de polialquíleno-glicol com n unidades, sendo n um número inteiro de 1-50. Numa modalidade, o polímero de polialquíleno-glicol representa poli-isopropileno-glicol. n pode representar, *por exemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25. Preferencialmente n representa 1, 2 ou 7.

Além disso, numa modalidade, a presente invenção tem por objeto uma composição para ser utilizada no tratamento de um distúrbio de proliferação celular que compreende um cancro do cólon, contendo um ou mais compostos de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII. Noutra modalidade, a presente invenção tem por objeto uma composição para ser utilizada no tratamento de um cancro do cólon, contendo como princípio ativo um ou mais compostos de fórmula I, II, III, IV, V, VI ou VII, em conjunto com um ou mais excipientes ou adjuvantes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Salvo definição em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que é

vulgarmente entendido por um especialista na matéria à qual esta invenção pertence. A seguir descrevem-se os processos e os materiais apropriados.

Além disso, os materiais, processos e exemplos são apenas ilustrativos.

Salvo indicação em contrário, todas as partes e percentagens são em peso.

Definições

Por conveniência, reúnem-se aqui alguns termos utilizados na memória descritiva, nos exemplos e nas reivindicações em anexo.

"Tratamento" inclui qualquer efeito, por exemplo, diminuição, redução, regulação ou eliminação que resulte na melhoria do estado clínico, doença, distúrbio, etc.

A presente invenção tem por objeto compostos e composições farmacêuticas úteis no tratamento de cancro do cólon. A presente invenção ainda tem por objeto um ou mais dos compostos representados pelas estruturas de fórmulas anteriores I, II, III, IV, V, VI ou VII, para se utilizarem no tratamento, prevenção e controlo de cancro do cólon.

As metodologias de síntese para se obter e purificar os compostos estão descritos com detalhe a seguir. Contudo, deve ser evidente para um especialista na matéria que os compostos da presente invenção podem ser preparados por qualquer processo de síntese realizável e que as sínteses aqui indicadas não são, de nenhuma forma, limitativas. Os vários processos de síntese para a preparação e a

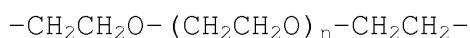
purificação destes compostos serão do conhecimento dos especialistas nesta técnica. Os compostos da presente invenção podem ser ainda modificados conforme seja permitido pelas regras da química. Essas modificações incluem a adição de vários substituintes (por exemplo, por hidroxilação, carboxilação, metilação, etc.) geração de enantiómeros, criação de sais de adição de ácidos ou de bases e similares. Outras modificações incluem a adição de polímeros de polialquíleno-glicol.

Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados como conjugados de polialquilenoglicol (PAG). Os polímeros típicos utilizados para a conjugação incluem polietilenoglicol (PEEG), também conhecido como poli(óxido de etileno) (POE) e polipropilenoglicol (incluindo poli-isopropilenoglicol). Estes conjugados são muitas vezes utilizados para aumentar a solubilidade e a estabilidade e para prolongar o semi-período de vidas das moléculas em circulação no sangue.

Na sua forma mais comum, um polialquilenoglicol (PAG), tal como um PEG, é um polímero linear que termina, em cada um das extremidades, com grupos hidroxilo:



O polímero anterior, o polietilenoglicol dihidroxilado em alfa e ómega, também pode ser representado por HO-PEG-OH, entendendo-se que o símbolo PEG representa a unidade estrutural que se segue:



em que n varia normalmente entre cerca de 4 e cerca de

10 000. PEG é utilizado normalmente como metoxi-PEG-OH ou mPEG, em que um dos terminais é um grupo metoxi relativamente inerte, enquanto o outro terminal é um grupo hidroxilo que é submetido a uma modificação química. Adicionalmente, os copolímeros aleatórios ou em bloco, de diferentes óxidos de alquíleno (por exemplo, óxido de etileno e óxido de propileno), que estão relacionados com o PEG na sua química, podem ser substituídos por PEG em muitas das suas aplicações.

Os PAG são polímeros que normalmente têm propriedades de solubilidade em água e em muitos dissolventes orgânicos, falta de toxicidade e falta de imunogenicidade. Uma das utilizações dos PAG consiste em ligar covalentemente o polímero a moléculas insolúveis para tornar solúvel o "conjugado" resultante de PAG - molécula. Por exemplo, tem-se demonstrado que o fármaco paclitaxel, solúvel em água, quando acoplado a PEG, torna-se solúvel em água. Greenwald, et al., *J. Org. Chem.*, 60: 331-336 (1995).

Os compostos polialquilados normalmente contêm entre 1 e 500 unidades monoméricas. Outros compostos de PAG contêm entre 1 e 200 unidades monoméricas. Ainda outros compostos de PAG contêm entre 1 e 100 unidades monoméricas. Por exemplo, o polímero pode conter 1, 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 unidades monoméricas. Alguns compostos contêm polímeros que incluem entre 5 e 75 ou entre 1 e 50 unidades monoméricas. Por exemplo, o polímero pode conter 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70 ou 75 unidades monoméricas. Preferencialmente n representa 7, 12, 17, 34 ou 69. Os polímeros podem ser lineares ou ramificados.

Deve entender-se que os compostos que foram modificados pela adição de um radical de PAG podem incluir uma mistura de polímeros com um número variável de unidades monoméricas. Normalmente, a síntese do composto modificado com PAG (por exemplo, um conjugado de PAG) poderá produzir uma população de moléculas com uma distribuição de Poisson do número de unidades monoméricas por polímero no conjugado. Assim, um composto descrito como tendo um polímero de $n = 7$ unidades monoméricas refere-se não só aos polímeros reais dessa população que é descrita como tendo $n = 7$ unidades monoméricas, mas também a uma população de moléculas tendo o pico da distribuição em 7. A distribuição das unidades monoméricas numa dada população pode ser determinada, por exemplo, por ressonância magnética nuclear (RMN) ou por espectrometria de massa (EM).

Ao longo desta memória descritiva utiliza-se a terminologia convencional para designar os isómeros, tal como se descrevem a seguir e nos livros de texto apropriados conhecidos dos especialistas na matéria. (ver, por exemplo, *Principles in Biochemistry*, Lehninger (ed.), página 99-100, Worth Publishers, Inc. (1982) New York, NY; *Organic Chemistry*, Morrison and Boyd, 3^a edição, cap. 4, Allyn ed Bacon, Inc., Boston, MA (1978)).

Deve notar-se que a estrutura dos compostos da presente invenção inclui átomos de carbono assimétricos. De acordo com isto, deve entender-se que os isómeros resultantes dessa assimetria (por exemplo, todos os enantiómeros e diastereómeros) estão incluídos no âmbito da presente invenção, salvo indicação em contrário. Esses isómeros podem ser obtidos numa forma praticamente pura por técnicas clássicas de separação e por síntese controlada sob o ponto de vista estereoquímico. Além disso, as

estruturas e outros compostos e radicais discutidos neste pedido de patente também incluem todos os seus tautómeros. Os alcenos podem incluir quer a geometria E quer a Z, quando apropriado.

Um átomo de carbono que contém quatro substituintes diferentes é denominado por centro quiral. Pode ocorrer um centro quiral em duas formas isoméricas diferentes. Estas formas são idênticas em todas as propriedades químicas e físicas com uma única exceção, a direção em que podem causar a rotação da luz polarizada no plano. Estes compostos são referidos como sendo "ativos sob o ponto de vista ótico", isto é, os compostos podem rodar a luz polarizada no plano, numa direção ou na outra.

Os quatro grupos diferentes de substituintes ligados a um carbono podem ocupar dois arranjos diferentes no espaço. Estes arranjos não são imagens sobreponíveis num espelho e são referidos como isómeros óticos, enantiómeros ou estereoisómeros. Uma solução de um estereoisómero de um dado composto irá rodar a luz polarizada num plano para a esquerda e é designado por um isómero levorotativo [designado (-)]; o outro estereoisómero para o composto irá rodar a luz polarizada no plano, na mesma medida, mas para a direita e é designado por isómero dextrorotativo [designado (+)].

O sistema R S foi inventado para evitar ambiguidades quando um composto contém dois ou mais centros quirais. Em geral, o sistema é concebido para ordenar os quatro átomos diferentes do substituinte à volta de um átomo de carbono assimétrico de modo a diminuir o número atómico ou de modo a diminuir a densidade de valências quando o grupo mais pequeno ou o mais baixo da hierarquia está a apontar

diretamente para fora, a partir do observador. Se se verificar que a diminuição da ordem hierárquica se faz na direção dos ponteiros do relógio, a configuração à volta do centro quirral é referida como R; se se verificar que a diminuição da ordem hierárquica se faz na direção contrária à dos ponteiros do relógio, a configuração é referida como S. Cada centro quirral é designado de acordo com a utilização deste sistema.

Pode-se preparar um composto da presente invenção por síntese assimétrica ou por derivação com um auxiliar quirral, em que se separa a mistura diastereomérica resultante e se cliva o grupo auxiliar para se obter o enantiómero S puro. Alternativamente, quando a molécula contém um grupo funcional básico, tal como amino ou um grupo funcional ácido, tal como carboxilo, formam-se sais diastereoméricos com um ácido ou uma base apropriados, ativos sob o ponto de vista ótico, seguido de resolução dos diastereómeros assim formados por cristalização fracionada ou por meios cromatográficos bem conhecidos nesta técnica e a subsequente recuperação do enantiómero puro.

As composições e as composições farmacêuticas da presente invenção podem conter um ou mais dos compostos da presente invenção, quer numa forma pura ou numa forma parcialmente pura. Do mesmo modo, os processos compreendem a utilização de um ou mais compostos, em que os compostos estão numa forma pura ou numa forma parcialmente pura. Preferencialmente, a referida composição farmacêutica pode conter pelo menos 95 % em peso dos referidos compostos da presente invenção, por exemplo, 96 %, 97 %, 98 % ou mais do que 99 % em peso dos referidos compostos.

Nalgumas modalidades, a composição farmacêutica, de acordo com a presente invenção, pode incluir, para além de um ou mais compostos da presente invenção, uma proporção de polialquilenoglicol livre, tal como, por exemplo, polietileno-glicol (PEG) ou polipropileno-glicol (PPG). O referido polialquilenoglicol pode, ele próprio, ser biologicamente ativo. O comprimento da cadeia de polialquilenoglicol pode variar entre 1-50, especialmente entre 1-25. Nalgumas modalidades, o referido polialquilenoglicol pode ter um comprimento de cadeia de 3, 7, 12 e/ou 17 unidades monoméricas. Normalmente, a referida composição farmacêutica pode conter uma quantidade de polietileno-glicol e/ou polipropileno-glicol livres numa mistura de vários comprimentos de cadeia. Nalgumas modalidades, a referida composição farmacêutica, pode conter cerca de 5-60 % em peso de um ou mais dos compostos da presente invenção e cerca de 95-40 % em peso de polialquilenoglicol livre. Normalmente, a referida composição farmacêutica, pode conter cerca de 45-55 % em peso dos referidos um ou mais compostos, de acordo com a presente invenção e cerca de 55-45 % em peso dos referidos um ou mais polialquilenoglicóis livres. Alternativamente, a referida composição farmacêutica, pode conter cerca de 80-95 % em peso dos referidos um ou mais compostos, de acordo com a presente invenção e cerca de 20-5 % em peso dos referidos um ou mais polialquilenoglicóis livres.

Numa modalidade, uma composição da presente invenção comprehende pelo menos um dos compostos da presente invenção, isto é, um ou mais dos compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, V, VI ou VII. Noutra modalidade, uma composição da presente invenção comprehende uma mistura de pelo menos dois dos compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III,

IV, V, VI ou VII. Noutra modalidade, uma composição da presente invenção compreende uma mistura de pelo menos cinco dos compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, V, VI ou VII. Noutra modalidade, uma composição da presente invenção compreende uma mistura de pelo menos dez dos compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, V, VI ou VII.

Verificou-se agora, surpreendentemente, que um ou mais dos compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, V, VI ou VII são eficazes contra o cancro do cólon. Assim, numa modalidade, a presente invenção tem por objeto compostos para o tratamento, prevenção e controlo de cancro do cólon em seres humanos, assim como aplicações veterinárias. Numa modalidade, o tratamento compreende a administração a um indivíduo de um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, V, VI ou VII. Noutra modalidade, o tratamento compreende a administração a um indivíduo de um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, V, VI ou VII.

Os processos de administração são bem conhecidos dos especialistas na matéria. Os processos de administração incluem uma administração feita parentericamente, transdermicamente, intramuscularmente, intravenosamente, intradermicamente, intranasalmente, subcutaneamente, intraperitonealmente, intraventricularmente ou retalmente. Os processos e os meios de administração são conhecidos dos especialistas na técnica, por exemplo, as patentes norteamericanas No. 5 693 622; 5 589 466; 5 580 859; e 5 566 064.

Além disso, a presente invenção tem por objeto uma composição farmacêutica que contém, como princípio ativo, um ou mais compostos da presente invenção, em conjunto com um ou mais excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Tal como se utiliza aqui, "composição farmacêutica" pode significar uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um ou mais dos compostos da presente invenção com excipientes e/ou veículos apropriados, úteis para o tratamento de cancro do cólon.

Uma "quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico", tal como se utiliza aqui, refere-se a uma quantidade que providencia um efeito terapêutico para um dado estado clínico e um dado regime de administração. Essas composições podem ser administradas por um dos processos listados aqui antes.

Um outro aspeto compreende um composto em combinação com outros compostos da presente invenção. Também se pode administrar um composto em combinação com um agente anti-inflamatório, um imunossupressor, um agente antiviral ou similar. Além disso, os compostos podem ser administrados em combinação com um agente quimioterapêutico tal como um agente de alquilação, um anti-metabolito, um inibidor mitótico ou um antibiótico citotóxico, tal como descrito antes. Em geral, serão apropriadas as formas farmacêuticas atualmente disponíveis, dos agentes terapêuticos conhecidos para serem utilizadas nessas combinações serão apropriadas.

"Terapêutica de combinação" (ou "co-terapêutica") inclui a administração de um composto e de pelo menos um segundo agente como parte de um regime específico de tratamento que se pretenda para providenciar o efeito benéfico da co-ação destes agentes terapêuticos. O efeito

benéfico da combinação inclui a co-ação farmacocinética ou farmacodinâmica resultante da combinação de agentes terapêuticos. A administração destes agentes terapêuticos, em combinação, normalmente é feita ao longo de um período de tempo definido (normalmente minutos, horas, dias ou semanas, consoante a combinação selecionada). "Terapêutica de combinação" pode englobar a administração de dois ou mais agentes terapêuticos, como parte de regimes separados de monoterapia que incidentalmente e arbitrariamente resultam na combinação da presente invenção, mas isso geralmente não acontece.

Entende-se que "terapêutica de combinação" engloba a administração destes agentes terapêuticos, de uma forma sequencial, isto é, em que cada agente terapêutico é administrado num momento diferente, assim como a administração destes agentes terapêuticos ou pelo menos dois destes agentes terapêuticos, de uma forma praticamente simultânea. Pode conseguir-se uma administração praticamente simultânea, por exemplo, por administração a um indivíduo de uma única cápsula com uma proporção fixa de cada um dos agentes terapêuticos ou com várias cápsulas únicas, para cada um dos agentes terapêuticos.

A administração sequencial ou praticamente simultânea de cada agente terapêutico pode ser efetuada através de qualquer via apropriada incluindo as vias orais, vias intravenosas, vias intramusculares e por absorção direta através dos tecidos da membrana mucosa. Os agentes terapêuticos podem ser administrados pela mesma via ou por vias diferentes. Por exemplo, pode-se administrar um primeiro agente terapêutico da combinação selecionada, por meio de injeção intravenosa, enquanto os outros agentes terapêuticos da combinação podem ser administrados

oralmente. Alternativamente, por exemplo, todos os agentes terapêuticos podem ser administrados oralmente ou todos os agentes terapêuticos podem ser administrados por injeção intravenosa. A sequência pela qual os agentes terapêuticos são administrados não é muito crítica.

"Terapêutica de combinação" pode englobar também a administração dos agentes terapêuticos descritos antes, em combinação com outros ingredientes, ativos sob o ponto de vista biológico e outras terapêuticas sem fármacos (por exemplo, cirurgia ou tratamento por radiação). Quando a terapêutica de combinação compreende ainda um tratamento sem fármaco, o tratamento sem fármaco pode ser feito em qualquer momento apropriado, desde que se alcancem os efeitos benéficos da co-ação da combinação dos agentes terapêuticos e do tratamento sem fármacos. Por exemplo, em casos apropriados, consegue-se ainda o efeito benéfico quando o tratamento sem fármacos elimina temporariamente a administração dos agentes terapêuticos, durante alguns dias ou mesmo semanas.

Os compostos e os outros agentes, ativos sob o ponto de vista farmacológico, podem ser administrados a um doente simultaneamente, sequencialmente ou em combinação. Deve entender-se que quando se utiliza uma combinação do composto e de outro agente ativo, sob o ponto de vista farmacológico, pode fazer-se no mesmo veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e por isso é administrado simultaneamente. Pode ser em veículos farmacêuticos separados, tal como formas farmacêuticas orais convencionais que são tomadas simultaneamente. O termo "combinação" refere-se ainda ao caso em que os compostos são administrados em formas farmacêuticas separadas e são administrados sequencialmente.

Os compostos podem ser eventualmente administrados numa terapêutica de combinação com outros inibidores de tirosina-cinase, por exemplo, para o tratamento de cancro, incluindo trastuzumab (HERCEPTIN), gefitinib (IRESSA), erlotinib (TARCEVA) e lapatinibe. O inibidor de tirosina cinase pode ser ou não ativo em Syk.

As composições e as terapêuticas de combinação podem ser administradas em combinação com uma variedade de excipientes farmacêuticos incluindo agentes de estabilização, veículos e/ou formulações de encapsulação, tal como descrito aqui.

Numa modalidade, as composições são formuladas sob formas farmacêuticas orais ou parentéricas, tal como comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pílulas, cápsulas, pós, granulados, dispersões ou suspensões. Noutra modalidade, as composições são formuladas para administração intravenosa. Noutra modalidade, os compostos da presente invenção são formulados sob a forma de pomadas, cremes ou géis para administração transdérmica. Noutra modalidade, os compostos são formulados sob a forma de aerossol ou nebulizador para aplicação nasal. Noutra modalidade, as composições são formuladas numa forma farmacêutica líquida. Exemplos de formas farmacêuticas líquidas apropriadas incluem soluções ou suspensões em água, gorduras e óleos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, álcoois e outros dissolventes orgânicos, incluindo ésteres, emulsões, xaropes ou elixires, soluções e/ou suspensões.

Os excipientes e veículos apropriados podem ser sólidos ou líquidos e o tipo é geralmente escolhido com base no tipo de administração que vai ser utilizado. Também

se podem utilizar lipossomas para libertar a composição. Exemplos de veículos sólidos apropriados incluem lactose, sacarose, gelatina e agar. As formas farmacêuticas orais podem conter ligantes, lubrificantes, diluentes, agentes de desintegração, agentes corantes, agentes aromatizantes, agentes que induzem fluxo e agentes de fusão apropriados. As formas farmacêuticas líquidas podem conter, por exemplo, dissolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensão, diluentes, adoçantes, espessantes e agentes de fusão apropriados. As formas parentéricas e intravenosas podem também incluir minerais e outros materiais para as tornar compatíveis com o tipo de injeção ou com o sistema de libertação escolhido.

A seguir dá-se uma descrição das modalidades da presente invenção, a título de exemplo e com referência aos desenhos em anexo.

Nos desenhos:

A **FIG 1** ilustra o efeito inibidor do tratamento de CMSP, ativadas por PHA, com várias concentrações de um composto da presente invenção, AV 61S, num veículo de DMSO.

A **FIG 2** ilustra o efeito inibidor do tratamento de CMSP ativadas por PHA com várias concentrações de um composto da presente invenção, AV 61S, num veículo de STF;

A **FIG 3** ilustra a falta do efeito de AV 61S na sobrevivência de células de Jurkat E6.1 após um período de sete dias;

A **FIG 4** ilustra o efeito de AV 61S e de AV 74S na sobrevivência de células de Jurkat após um período de sete dias;

A **FIG 5** ilustra o efeito do tratamento de CMSP ativadas por PHA com várias concentrações de um composto da presente invenção, AV 61S;

A **FIG 6** ilustra o efeito do tratamento de CMSP ativadas por PHA com várias concentrações de AV 61S;

A **FIG 7** ilustra o efeito do tratamento de CMSP ativadas por PHA com várias concentrações de um composto da presente invenção, AV 74S;

A **FIG 8** ilustra o efeito do tratamento de CMSP ativadas por PHA com várias concentrações de AV 74S;

A **FIG 9** ilustra uma curva de resposta à dose para o composto AV 61S em CMSP ativadas;

A **FIG 10** ilustra uma curva de resposta à dose para o composto AV 74S em CMSP ativadas;

A **FIG 11** ilustra o efeito comparativo do tratamento com AV 61 S e AV 74S em células T e B, em comparação com as suas formas R;

A **FIG 12** ilustra o efeito do tratamento com AV 74S em monócitos.

A **FIG 13** ilustra a falta do efeito inibidor de PPG em células de Jurkat passados dois dias (pode estar

presente uma quantidade de PPG que não reagiu após a síntese do composto);

A **FIG 14** ilustra a falta do efeito inibidor de PPG em células de Jurkat passados quatro dias;

A **FIG 15** ilustra a viabilidade de CMSP tratadas com diferentes concentrações de AV 61S ou AV 74S, passadas 24 horas, em comparação com CMSP tratadas com ciclosporina;

A **FIG 16** ilustra a viabilidade de CMSP tratadas com diferentes concentrações de AV 61S ou AV 74S, passadas 48 horas, em comparação com CMSP tratadas com ciclosporina;

A **FIG 17** ilustra a viabilidade de CMSP tratadas com diferentes concentrações de AV 61S ou AV 74S, passadas 72 horas e com doses combinadas de AV 61S e AV 74S a diferentes concentrações, em comparação com CMSP tratadas com ciclosporina;

A **FIG 18** ilustra a viabilidade de células de Jurkat E6.1 tratadas com diferentes concentrações de AV 61S ou AV 74S, passadas 24 horas, em comparação com células de Jurkat tratadas com ciclosporina;

A **FIG 19** ilustra a viabilidade de células de Jurkat E6.1 tratadas com diferentes concentrações de AV 61S ou AV 74S, passadas 48 horas, em comparação com células de Jurkat tratadas com ciclosporina.

As **FIGS 20A-I** ilustram as curvas de resposta à dose para AV 74S quando ensaiado em função de nove painéis diferentes de linhas de células.

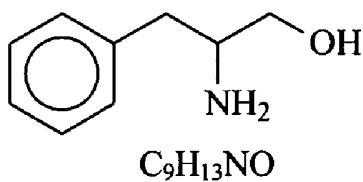
A **FIG 21** ilustra as curvas de resposta à dose para o composto AV 74S para todas as linhas de células das **FIGs 20A-I**.

DESCRIÇÃO 1: Síntese de compostos de polialquíleno-glicol

Os compostos de polialquíleno-glicol foram geralmente sintetizados pela preparação do composto de álcool apropriado (por exemplo, um dos compostos descritos no exemplo 1 ou um seu derivado hidroxilado) seguido da conjugação do álcool com um polímero de polialquíleno-glicol (PAG) (por exemplo, polietilenoglicol (PEG) ou polipropilenoglicol (PPG)) com o comprimento desejado.

Composto 1, fenil-alaninol

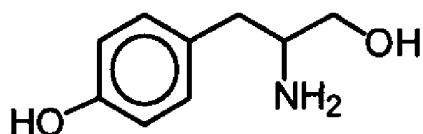
Adicionou-se 1,2 g, de LiAlH₄ 32 mM, a 2,3 g, de cloridrato de éster etílico de fenil-alanina 10 mM, em 50 ml de éter anidro. Após agitação, durante 2 horas, à temperatura ambiente, adicionou-se água e KOH e extraiu-se o produto reacional com acetato de etilo. Após a evaporação, obteve-se 0,8 g do composto 1, um óleo amarelo claro.



Peso mol.: 151,21

O composto 1 cristalizou após repouso. Pf -70. RNM CDCl₃ 7,30 (5H, m), 3,64 (1H, dd, J=10,5,3,8 Hz) 3,40 (1H, dd, J=10,5, 7,2 Hz) 3,12 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J=13,2, 5,2 Hz), 2,52 (1H, dd, J=13,2, 8,6 Hz) RMN acetona d₆ 7,30 (5H, m), 3,76 (1H, dt) 3,60 (1H, m) 3,30 (1H, t), 2,85 (2H, m). Helv. Chim. Acta, 31, 1617 (1948). Biels. -E3, Vol. 13, p 1757).

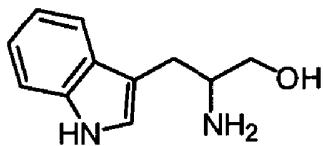
Composto 2 Tirosinol



Peso mol.: 167,21

A 3 g de cloridrato de éster etílico de L-tirosina 12 mM, em 50 ml de éter anidro, adicionou-se 1,2 g de LiAlH₄ 32 mM. Após agitação, durante 3 horas, à temperatura ambiente, adicionou-se água e KOH e extraiu-se o produto reacional com acetato de etilo. A evaporação originou 1,1 g de um óleo amarelo claro, com um rendimento de 54 %, que cristalizou após repouso. pf - 85. RMN CDCl₃ 7,20 (4H, AB q, J=8,6 Hz), 3,50 (2H, m) 3,20 (1H, m), 2,81 (2H, m). RMN CDCl₃ base isenta de éter etílico de tirosina 7,0, 6,56 (4H, AB q, J=8,8 Hz), 4,20 (2H, q, J=7, 0 Hz), 3,70, 3,0, 2,80 (3H, 12 linha ABXm), 1,28. (3H, t, J=7,0 Hz). JACS 71, 305 (1949). Biels. -E3, Vol. 13, p 2263.

Composto 3 Triptofanol



C₁₁H₁₄N₂O

Peso mol.: 190,24

A 3 g de cloridrato de éster metílico de L-triptofano 12,9 mM, em 50 ml de éter anidro, adicionou-se 1,2 g de LiAlH₄ 32 mM. Após agitação, durante 6 horas, à temperatura ambiente, adicionou-se água e KOH e extraiu-se o produto reacional com acetato de etilo. A evaporação originou 1,23 g de um óleo amarelo claro, com um rendimento de 50 %. Cristalizou em repouso. Pf - 65.

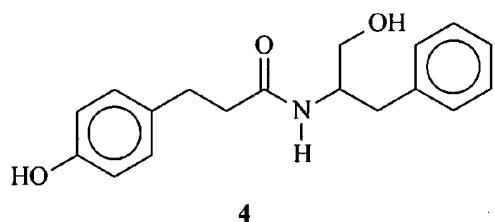
RMN CDCl₃ 7,30 (5H, m), 3,64 (1H, dd, J=10,5, 3,8 Hz) 3,40 (1H, dd, J=10,5, 7,2 Hz) 3,12 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J=13,2, 5,2 Hz), 2,52 (1H, dd, J=13,2, 8,6 Hz) J. Het. Chem., 13, 777 (1976). Biels. -E5, 22, Vol. 12, p 90.

Composto 4, AV 22

Fez-se o refluxo, durante 2 horas, de 0,66 g de ácido 4-hidroxi-hidrocinâmico e 4 ml de cloreto de tionilo em 30 ml de ciclo-hexano. Após evaporação, obteve-se um sólido branco, ao qual se adicionou 0,65 g de óleo do **composto 1** (4,3 mM) em 30 ml de diclorometano e 0,4 ml de trietilamina. Após agitação, durante 2 horas, à temperatura ambiente, adicionou-se água e KOH para neutralizar o pH. Extraiu-se o produto da reação com diclorometano. A evaporação originou 0,8 g do composto 4, um óleo viscoso amarelo claro. Triturou-se parte deste produto que

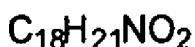
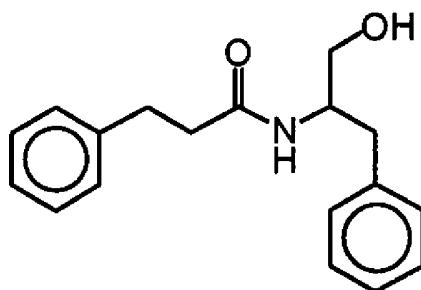
recristalizou em etanol para se obter um sólido branco. Pf = 149.

RMN CDCl_3 7,30-6,9 (9H, m), 3,50 (2H, m) 3,30 (2H, t, $J=7,2$ Hz) 2,90 (3H, m), 2,60 (2H, t, $J=7,2$ Hz).



Peso mol. 299,36

Composto 5, AV 57

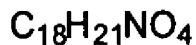
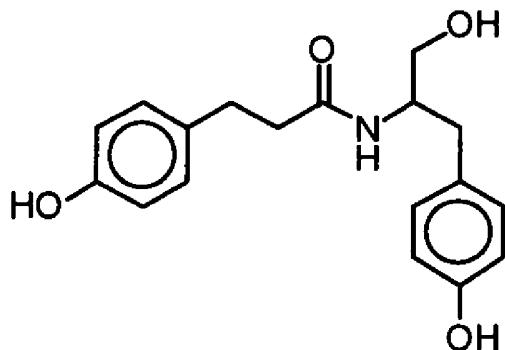


Peso mol.: 283,36

Fez-se o refluxo, durante 2 horas, de 0,75 g de ácido hidrocinâmico 5 mM e 4 ml de cloreto de tionilo em 30 ml de ciclo-hexano. A evaporação originou um sólido branco ao qual se adicionou 0,83 g de fenil-alaninol 5,5 mM em 30 ml de diclorometano e 0,5 ml de trietil-amina. Após agitação, durante 3 horas, à temperatura ambiente, adicionou-se água e KOH a pH neutro e extraiu-se o produto reacional com diclorometano. A evaporação originou 0,57 g de um óleo viscoso amarelo, com um rendimento de 40 %.

RMN CDCl_3 7,40-7,10 (10H, m), 3,60 (2H, m) 3,35 (2H, t, $J=7,2$ Hz) 2,95 (3H, m), 2,50 (2H, t, $J=7,2$ Hz).

Composto 6, AV 58

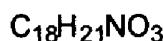
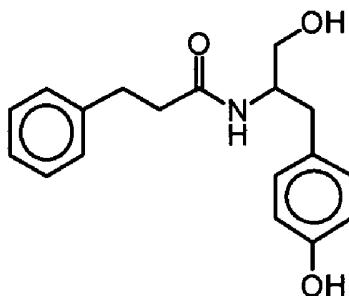


Peso mol.: 315,36

Fez-se o refluxo, durante 3 horas de 0,66 g de ácido 4-hidroxi-hidrocinâmico 4 mM e 4 ml de cloreto de tionilo em 30 ml de ciclo-hexano. A evaporação originou um sólido amarelo claro ao qual se adicionou 0,72 g de tirosinol 4,3 mM em 30 ml de diclorometano e 0,5 ml de trietil-amina. Após agitação, durante 3 horas, à temperatura ambiente, adicionou-se água e KOH a pH neutro e extraiu-se o produto reacional com diclorometano. A evaporação originou 0,53 g de um óleo viscoso amarelo claro, com um rendimento de 42 %.

RMN CDCl_3 7,30, 7,20 (8H, ABq, $J=8,6$ Hz), 3,40 (2H, m) 3,30 (2H, t, $J=7,2$ Hz) 2,90 (3H, m), 2,60 (2H, t, $J=7,2$ Hz).

Composto 8, AV 72



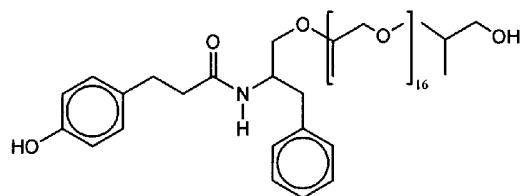
Peso mol.: 299,36

Fez-se o refluxo, durante 2 horas, de 0,45 g de ácido hidrocinâmico 3 mM e 3 ml de cloreto de tionilo em 30 ml de ciclo-hexano. A evaporação originou um sólido amarelo claro ao qual se adicionou 0,58 g de tirosinol 3,5 mM em 30 ml de diclorometano e 0,4 ml de trietil-amina. Após agitação, durante 2,5 horas, à temperatura ambiente, adicionou-se água e KOH a pH neutro e extraiu-se o produto reacional com diclorometano. A evaporação originou 0,57 g de um óleo viscoso amarelo claro, com um rendimento de 63 %.

RMN $CDCl_3$ 7,40-7,10 (9H, m), 3,60 (2H, m) 3,35 (2H, t, $J=7,2$ Hz) 2,95 (3H, m), 2,50 (2H, t, $J=7,2$ Hz).

Composto 10

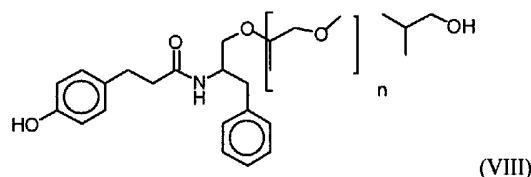
Adicionou-se 0,3 g do composto 4 (AV 22), 0,8 g de trifenil-fosfina e 0,55 g de diazo-carboxilato de etilo a 1 g de polipropilenoglicol (peso molecular médio aproximado de 1000) em 60 ml de diclorometano. A agitação, durante 2 horas, à temperatura ambiente, a evaporação e a cromatografia originaram 0,65 g do composto 10 sob a forma de um óleo viscoso.



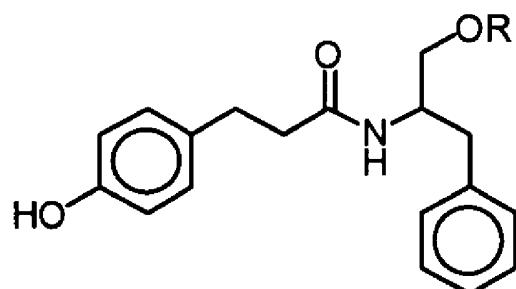
10

Compostos sintetizados a partir de fenil-alaninol

Estes compostos incluem os representados pela estrutura de fórmula (VIII):



Este composto também pode ser representado pela fórmula A, em que R representa um polímero de polipropilenoglicol e n representa o número total de monómeros de polipropileno no polímero.



Fórmula A

AV 61S:

R=PPG (polipropilenoglicol); n=7; PM - 706

Adicionou-se 0,3 g de **AV 22** (1 mM), 0,8 g de trifenil-fosfina 3 mM e 0,55 g de diazo-carboxilato de etilo 3,2 mM

a 1 g de poli(propilenoglicol) (peso molecular médio 424, N=7) em 60 ml de diclorometano. Depois de se agitar durante 4 horas, à temperatura ambiente, a evaporação e a cromatografia originaram 0,55 g de um óleo viscoso, rendimento de 73 %. RMN CDCl_3 7,30-6,9 (9H, m), 4,1-3,0 (m), 2,60 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 1,2-1,1 (m). Colocou-se 0,1 g, 0,33 mmole deste produto, carbonato de potássio (0,069 g, 0,5 mmole, finamente moído) e THF (3 mL, secou-se com peletes de KOH) num frasco de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um tubo de secagem com CaCl_2 . Arrefeceu-se a mistura num banho de sal gelado (-10 °C) e introduziu-se, gota a gota, uma solução pré-arrefecida de dicarbonato de di-terc-butilo (0,066 g, 0,30 mmole) em 2 mL de THF (anidro). Deixou-se a mistura em agitação à temperatura do gelo, durante 1 hora e depois durante 2 dias à temperatura ambiente. Depois a mistura reacional evaporou-se, introduziu-se água (5 ml) e extraiu-se o produto com duas porções de 10 ml de acetato de etilo. Secaram-se os extractos combinados com sulfato de magnésio anidro filtrou-se através de papel e eliminou-se o dissolvente. Triturou-se o resíduo oleoso com uma pequena quantidade de n-hexano e recuperou-se o sólido formado por filtração em vácuo (rendimento 0,12 g, 90,1 %). Alternativamente, pode-se dissolver o resíduo oleoso numa mistura de acetato de etilo e hexano a 1:2 e o produto recristaliza.

AV 62

R= PPG n=12 PM - 996

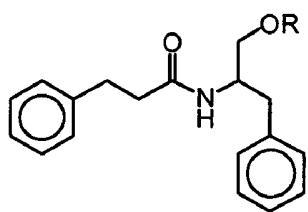
Preparou-se tal como antes, a partir de 0,2 g de AV 22 para se obter 0,3 g, rendimento de 46 %.

AV 60S

R= PPG n=17 PM - 1 286

Preparou-se utilizando o procedimento anterior utilizado para **AV 61S**, com a substituição de PPG 7 por PPG 17.

Compostos sintetizados a partir do composto 5, AV 57



Fórmula B

AV 86

R= PPG n=7 PM - 690

Preparou-se tal como antes, a partir de 0,22 g de AV 57 para se obter 0,25 g, rendimento de 47 %.

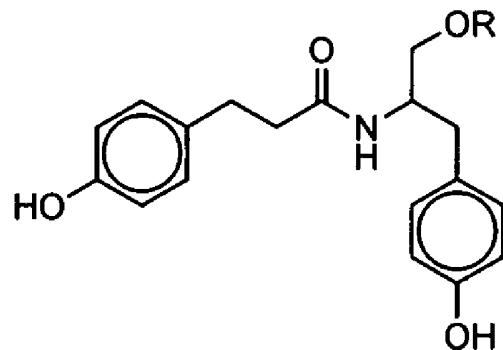
AV 87

R= PPG n=17 PM - 1 270

Preparou-se tal como antes, a partir de 0,2 g de AV 57 para se obter 0,33 g, rendimento de 33 %.

Compostos sintetizados a partir de tirosinol

Compostos sintetizados a partir do composto 6, AV 58



Fórmula D

AV 64

R= PPG n=7 PM - 722

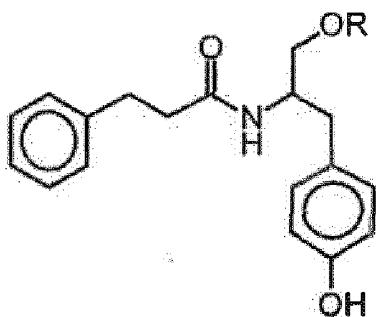
Preparou-se tal como antes, a partir de 0,2 g de **AV 58** para se obter 0,21 g, rendimento de 46 %.

AV 65

R= PPG n=17 PM - 1 302

Preparou-se tal como antes, a partir de 0,23 g de AV 58 para se obter 0,28 g, rendimento de 29 %.

Compostos sintetizados a partir do composto 8, AV 72



Fórmula E

AV 74S

R= PPG n=7 PM - 706

a. Mesilação de PPG.

Fez-se reagir 106 mg de PPG₄₂₅ (0,25 mmole) com 90 mole por cento de cloreto de mesilo (26 mg, 2 gotas) e 0,4 mmole piridina (31,6 mg, 2 gotas) para se obter a PPG mono-mesilada (A). Depois da combinação de PPG, cloreto de mesilo e piridina, realizou-se a reação de mesilação, a 0 °C, ao longo de 30 minutos, enquanto se agitava e depois a reação continuou durante mais 60 minutos, à temperatura ambiente. Durante a mistura, a mistura reacional tornou-se incolor até a uma cor branca leitosa. Depois dissolveu-se a mistura em 5 ml de cloreto de metileno e lavou-se a fase orgânica, duas vezes, com uma solução de HCl 1 M, depois duas vezes com uma solução de NaOH 1 N e uma vez com água. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro filtrou-se e eliminou-se o dissolvente.

b. Ativação com sódio.

Dissolveu-se 0,1 g do produto anterior (0,25 mmole) em 5 ml de etanol absoluto e depois fez-se reagir com uma quantidade equimolar de etóxido de sódio em etanol absoluto (previamente preparada por reação de 0,25 mg de átomos de sódio com um excesso de etanol absoluto). O etanol das soluções combinadas evaporou-se até à secagem total para se obter o sal de sódio (**B**).

a. Reação de **A** e **B**

Dissolveu-se A em 5 mL de hidróxido de potássio - acetonitrilo anidro e introduziu-se a solução num frasco de fundo redondo com um agitador magnético. Introduziu-se 5 mL da solução de acetonitrilo anidro de **B** no frasco, seguido de uma quantidade catalítica (alguns cristais) de iodeto de potássio. Ligou-se ao reator um condensador de refluxo e um equipamento para fazer borbulhar gás no seu topo e deixou-se a mistura reacional em refluxo, em atmosfera de azoto, ao mesmo tempo que se agitava, durante 24 h. Depois filtrou-se em papel a mistura reacional e eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em 2 ml de acetato de etilo e depois passou-se através de uma coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo para a eluição. O ponto luminoso de absorção de UV da CCF (eluição com acetato de etilo) a $R_f = 0,55$ resultou em termos de conter o produto desejado 3 (uma mistura de moléculas contendo sub-unidades de PPG de diferentes comprimentos), contendo, contudo, algumas PPG que não tinham reagido. Outras frações continham a PPG mesilada que não tinha reagido e a PPG duplamente mesilada.

R= PPG n=17 PM - 1000

Utilizou-se o mesmo procedimento utilizado antes para **AV 74S**, com a substituição de PPG 7 por PPG 17.

EXEMPLO 1

As experiências que se seguem foram realizada para demonstrar a utilidade dos compostos da presente invenção no tratamento de cancro do cólon.

As proteínas tirosina-cinases providenciam um mecanismo central de ligação nas vias de transdução de sinal em células, na medida em que estão envolvidas em muitos processos celulares tais como proliferação, metabolismo, sobrevivência e apoptose. Algumas PTC são conhecidas por serem ativadas em células de cancro e originarem o crescimento do tumor e a progressão da doença. O bloqueio da atividade da tirosina-cinase representa assim uma abordagem racional à terapêutica do cancro.

Verificou-se inicialmente que a tirosina-cinase do baço é expressa apenas em células hemopoiéticas como as células mieloides, macrófagos, eritrócitos, plaquetas e células B, mas verificou-se agora que são expressas em células não hemopoiéticas e que medeiam a sinalização de várias citocinas. Assim, a Syk é essencial para o desenvolvimento e a função do sistema imunitário e para a manutenção da integridade vascular. Foi recentemente demonstrado que a Syk desempenha um papel importante na tumorigenicidade de vários tumores tais como os da mama, do cólon, cancros dos pulmões de células não pequenas, assim

como eventos hematológicos malignos tais como LMC (leucemia mielóide crónica), LMA (leucemia mieloblastica crónica) e linfoma de células B.

A **Fig. 4** mostra que as células de Jurkat contendo Syk são mortas (quase a 100 %) por AV 74S a uma concentração tão baixa quanto 10 μ g/ml; por 61S a 50 μ g/ml; 74R tem um efeito de matar (aproximadamente 85 %) a uma concentração de 100 μ g/ml e um efeito menor a 50 μ g/ml; AV 61R tem um efeito de matar a ~70 % tanto com concentrações de 100 μ g/ml como de 50 μ g/ml. A linha E6.1 de Jurkat é uma linha deficiente em Syk; de facto, AV 61 S, passados 7 dias, não tem nenhum efeito nesta linha de células (i.e., nem apoptose nem inibição, ver **Fig. 3**). Além disso, estas células são viáveis, como se pode ver pelas figuras 18 e 19 e nenhum dos compostos (AV 61 S e AV 74S) as mata. O estudo de viabilidade foi realizado passadas 24 e 48 horas de incubação, com 3 avaliações de cada vez; nos períodos de 1, 3 e 6 horas. A **Fig 18** mostra os resultados passadas 24 h de incubação, passadas 6 horas, a **Fig. 19** mostra os resultados depois de 48 h de incubação e passada 1 hora. Estas experiências demonstram que quando Syk está presente numa célula transformada (por exemplo, uma célula de Jurkat de leucemia de células T), os compostos de AV matam a célula. Os compostos de AV não têm o efeito de matar células normais (tal como as CMSP), colhidas sempre de dadores diferentes. Realizaram-se os diferentes bio-ensaios de proliferação de linfócitos pelo menos quatro (4) vezes, de dadores diferentes, mas particularmente interrompendo um ciclo celular (provavelmente antes da fase S, dado que a incorporação de timidina no ciclo celular ocorre na fase S). Quando na célula transformada falta Syk, os compostos de AV não têm nenhum efeito, nem mesmo um efeito inibidor.

Duas outras experiências confirmaram esta observação. Em primeiro lugar, as células HL 60 (uma linha de células humanas de leucemia promielocítica) contêm Syk, enquanto as células CCRF, uma linha de células de leucemia de células T - que não contém proteínas tirosina cinase - foram tratadas com os compostos AV 60S e AV 78S da presente invenção, ao longo de um período de quatro dias. Nos dados ilustrados no quadro 1, vê-se que AV 60S e AV 78S inibem as células HL-60, enquanto parecem não ter efeito na linha de células CCRF.

Em segundo lugar, o efeito dos compostos da presente invenção pode ser comparado com o inibidor natural de Syk, piceatanol. Como se mostra no quadro 2, o piceatanol bloqueia pelo menos parcialmente o efeito inibidor de AV 74S quando presente numa concentração de 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, enquanto 74S bloqueia o efeito inibidor de piceatanol a 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e a 30 $\mu\text{M}/\text{ml}$.

Sem pretender estar limitado pelo que se segue, parece que os compostos da presente invenção atuam (inibem Syk em condições mediadas pela tirosina-cinase) por meio do bloqueio do crescimento das células (isto é, param o ciclo das células) em vez de matar as células (apoptose). As fig. 15-19 ilustram experiências realizadas com este objetivo, utilizando ciclosporina (CsA) como comparação. Em comparação, como se vê nas fig. 18 e 19, este efeito não se vê significativamente nas células de Jurkat.

A eficácia dos compostos da presente invenção está particularmente demonstrada com referências às fig. 5-8. A fig. 5 mostra o efeito do tratamento de CMSP ativadas por PHA com várias concentrações de um composto da presente invenção, AV 61S, em que a fig. 6 mostra o efeito do

tratamento de CMSP ativadas por PHA com várias concentrações de AV 61R. A fig. 7 mostra o efeito do tratamento de CMSP ativadas por PHA com várias concentrações de um composto da presente invenção, AV 74S, em que a fig. 8 mostra o efeito do tratamento de CMSP ativadas por PHA com várias concentrações de AV 74R. Como se pode ver nas figuras anteriores, a forma S dos respectivos compostos (isto é, os compostos da presente invenção) são de longe melhores inibidores das células CMSP do que as suas contra-partes R.

As fig. 1 e 2 mostram o efeito do diluente nos compostos da presente invenção. A fig. 1 mostra o efeito inibidor do tratamento de CMSP ativadas por PHA com várias concentrações de um composto da presente invenção, AV 61S num veículo de DMSO, em que a fig. 2 mostra um menor efeito inibidor do mesmo composto num veículo de STF.

As fig. 11 e 12 comparam o efeito dos compostos da presente invenção - AV 61S e AV 74S - em células T e B humanas de CMSP (FIG 11) versus monócitos de CMSP humanas (FIG 12). As figuras demonstram que o efeito dos compostos da presente invenção é mais profundo nos monócitos (que contêm Syk), em comparação com as células T e B. As células T contêm ZAP-70, em vez de Syk, mas os linfócitos B não contêm Syk. PPG 7 e PPG 17 (isto é, os compostos da presente invenção que não são de AV) não parecem ser inibidores. Como tal, crê-se que o efeito verificado nas células B e T seja devido à atividade nas células B e não nas células T.

As concentrações apropriadas para administração para se obter um efeito inibidor variam entre cerca de 20 µg/ml e 100 µg/ml.

Por isso os compostos da presente invenção podem ser utilizados para tratar tumores dependentes de tirosina cinase (Syk) e outras doenças em que a Syk está envolvida.

Quadro 1.

**Efeito de AV 78S e AV 60S na viabilidade das células HL-60
após 4 dias - processo XTT (% de controlo)**

	HL 60 (1) %	HL 60 (2) %	CCRF (1) %	CCRF (2) %
60s (1 µg/ml)	88	86	100	98
60s (3 µg/ml)	94	69	89	100
60s (10 µg/ml)	71	65	94	96
60s (30 µg/ml)	40	36	92	80
60s (50 µg/ml)	43	31	83	79
78 s (1 µg/ml)	95	75	94	97
78 s (3 µg/ml)	88	68	80	94
78 s (10 µg/ml)		66	88	69
78 s (30 µg/ml)	41	24	75	79
78 s (50 µg/ml)	4	4	53	23
PPG (1 µg/ml)		84	97	100
PPG (3 µg/ml)	100	71	92	83
PPG (10 µg/ml)	90	47	98	100
PPG (30 µg/ml)	80	52	96	100
PPG (50 µg/ml)	52	43	84	95
1. Ensaiaram-se células HL-60 a uma concentração de 3×10^5 , na presença e na ausência das moléculas de AV, durante 4 dias.				
2. A concentração de DMSO no sistema foi de 0,1 %				
3. No fim do período de incubação, determinou-se a viabilidade das células pelo processo XTT e fez-se a leitura num leitor de ELISA.				

Quadro 2.

Efeito de AV 74S e AV 61S na viabilidade das células HL-60 após 3 dias - processo XTT (% de controlo)									
	controlo	74S (50 µg/ml)	74S (100 µg/ml)	61 (50 µg/ml)	61 (100 µg/ml)				
Controlo	100	58	17	81	36				
Pic 10 µM	89	71	56	97	59				
Pic 30 µM	79	82	31	83	23				
		XTT - viabilidade							
		Controlo 100 %							
		PPG 10 µg/ml 100 %							
		PPG 30 µg/ml 100 %							
		PPG 50µg/ml 84%							
		PPG 100µg/ml 56%							
Apoptose de células HL-60 passados 2 dias									
	Controlo	74S (50 µg/ml)	74S (100 µg/ml)	74S (50 µg/ml)	74S (100 µg/ml)				
Controlo	3%	15%	22%	6%	7%				
Pic. 10 µM	20%	5%	15%	9%	1%				
Pic. 30 µM	33%	3 %	20 %	13 %	26 %				
		Viabilidade - Azul de tripano		% de apoptose					
		Controlo 100 %		3 %					
		PPG 10 µg/ml ND		ND					
		PPG 30 µg/ml							
		PPG 50 µg/ml 69 %		5 %					
		PPG 100 µg/ml 70 %		7 %					
Pic.: Piceatanol									
ND: Não determinado									

EXEMPLO 2

Fez-se o ensaio do composto AV 74S em função de nove painéis diferentes de linhas de células, de acordo com a triagem de descoberta de fármacos anti-cancro da NCI, *in vitro* (ver capítulo 3, "The NCI Human Tumor Cell Line (60-Cell) Screen: Concept, Implementation and Applications", por Michael R. Boyd na parte I de "Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials and Approval (2^a edição)", editado por B. Teicher, Humana Press, Totowa, New Jersey, 2004). Os nove painéis consistiram nas respetivas linhas de células que se seguem:

Leucemia	Cancro do pulmão	Cancro de células não pequenas	Cancro do cólon
CCRF-CEM	EKVVX		COLO 205
HL-60 (TB)	HOP-62		HTC-2998
MOLT-4	HOP-92		HCT-16
RPMI-8226	NCI-H226		HCT-15

SR	NCI-H23	HT29
	NCI-H322M	KM12
	NCI-H460	SW-620
	NCI-H522	

Cancro do SNC Melanoma Cancro do ovário

SF-268	LOX IMVI	IGROV1
SS-295	MALME-3M	OVCAR-3
SS-539	M14	OVCAR-4
SNB-19	SK-MEL-2	OVCAR-5
SNB-75	SK-MEL-28	OVCAR-8
U251	SK-MEL-5	SK-OV-3
	UACC-257	
	UACC-62	

Cancro do rim Cancro da próstata Cancro da mama

786-0	PC-3	MCF7
A498	DU-145	NCI/ADR-RES
ACHN		MDA-MB-231/ATCC
CAKI-1		HS 578T
RXF 393		MDA-MB-435
SN12C		BT-549
TK-10		T-47D
UO-31		

Inoculararam-se as linhas do painel numa série de placas micro-tituladoras normalizadas de 96 poços, no dia 0, a cerca de 20 000 células/poço e depois fez-se a pré-incubação na ausência do composto, durante 24 horas. Depois adicionou-se AV 74S a cinco, partindo de diluições de 10 vezes, a partir de uma concentração de \log_{10} de -4,0 (correspondendo a 70,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ou 100 $\mu\text{mole}/\text{ml}$) e fez-se uma nova incubação, durante 48 horas. A seguir, fixaram-se as células *in situ*, lavaram-se e secaram-se. Adicionou-se sulforodamina B (SRB), seguido de mais lavagem e secagem da massa de células aderentes coradas. Solubilizou-se o

corante ligado e mediu-se por espetrofotometria. Os resultados estão ilustrados no quadro 3 e ilustrados graficamente nas fig. 20A-I dos desenhos em anexo.

Quadro 3

Concentração Log 10																
	Tempo		Densidades óticas médias						Percentagem de crescimento							
	Zero	Ctrl	-8,0	-7,0	-6,0	-5,0	-4,0	-8,0	-7,0	-6,0	-5,0	-4,0	G150	TGI	LC50	
Painel/Linha celular																
Leucemia																
CCRF-CEM	0,141	0,738	0,771	0,794	0,797	0,796 I	0,437	106	109	110	110	50	9,83E-5	>1,00E-4	>1,00E-4	
HL-60 (TB)	0,468	1,443	1,616	1,690	1,643	1,822	0,814	118	125	120	139	35	7,23E-5	>1,00E-4	>1,00E-4	
MOLT-4	0,473	1,363	1,435	1,502	1,521	1,656	0,814	108	116	118	133	38	7,52E-5	>1,00E-4	>1,00E4	
RPMM-8226	0,404	1,301	1,292	1,393	1,414	1,399	0,719	99	110	113	111	35	6,35E-5	>1,00E-4	>1,00E-4	
SR	0,494	1,317	1,375	1,473	1,482	1,507	0,286	107	119	120	123	-42	2,77E-5	5,56E-5	>1,00E-4	
Cancro do pulmão de células não pequenas																
EKVK	0,474	1,656	1,745	1,775	1,742	1,744	1,157	108	110	107	107	58	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
HOP-62	0,404	1,104	1,128	1,174	1,183	1,224	1,018	103	110	111	117	88	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
HOP-92	0,752	1,198	1,230	1,213	1,179	1,145	0,946	107	103	96	88	43	7,14E-5	>1,00E-4	>1,00E-4	
NCI-H226	0,619	1,178	1,194	1,213	1,161	1,157	1,014	103	106	97	96	71	E1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
NCI-H23	0,511	1,458	1,489	1,560	1,550	1,568	1,069	103	111	110	112	59	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
NCI-H322M	0,628	1,594	1,646	1,659	1,684	1,687	1,527	105	107	109	110	93	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
NCI-H460	0,270	2,135	2,208	2,272	2,180	2,278	1,547	104	107	102	108	68	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
NCI-H522	0,779	1,924	1,948	2,024	1,983	1,938	1,546	102	109	105	101	67	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
Cancro do cólon																
COLO205	0,239	1,175	1,146	1,225	1,237	1,136	0,483	97	105	107	96	26	4,54E-5	>1,00E-4	>1,00E-4	
HCC-2998	0,451	1,573	1,579	1,703	1,882	1,660	1,261	101	112	128	108	72	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
HCT-116	0,195	1,715	1,730	1,763	1,703	1,827	0,855	101	103	99	107	43	7,89E-5	>1,00E-4	>1,00E-4	
HCT-15	0,523	2,507	2,470	2,514	2,555	2,619	1,877	98	100	102	106	68	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
HT29	0,246	1,610	1,630	1,677	1,674	1,601	0,439	101	105	105	99	14	3,79E-5	>1,00E-4	>1,00E-4	
KM12	0,339	1,354	1,439	1,418	1,406	1,409	1,075	108	106	105	105	73	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
SW-620	0,131	1,023	1,023	1,064	0,957	1,032	0,579	100	105	93	101	50	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
Cancro do SNC																
SF-268	0,346	1,126	1,174	1,210	1,199	1,299	0,996	106	111	109	113	83	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
SF-295	0,764	1,914	2,002	2,013	1,990	1,994	1,663	108	109	107	107	78	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
SF-539	0,336	1,275	1,331	1,367	1,290	1,308	1,000	106	110	102	104	71	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
SNB-19	0,318	1,258	1,307	1,348	1,325	1,338	1,088	105	110	107	109	82	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	
SNB-75	0,652	1,102	1,129	1,137	1,116	0,987	0,929	106	108	103	74	61	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4	

U251	0,218	1,342	1,390	1,437	1,382	1,367	0,819	104	108	104	102	53	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
Melanoma															
LOX IMVI	0,248	1,656	1,830	1,772	1,757	1,705	1,007	112	108	107	103	54	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4
MALME-3M	0,499	0,992	1,022	1,021	1,018	1,024	0,922	106	106	105	106	86	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
M14	0,434	1,668	1,744	1,727	1,724	1,800	1,434	106	105	105	111	81	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
SK-MEL-2	0,337	0,878	0,847	0,924	0,850	0,868	0,755	94	109	95	98	77	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
SK-MEL-28	0,394	1,397	1,428	1,397	1,409	1,431	1,228	103	100	101	103	83	> 1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4
SK-MEL-5	0,246	2,136	2,202	2,235	2,191	2,168	0,843	104	105	103	102	32	5,46E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4
UACC-257	0,777	1,991	2,075	2,071	2,092	2,056	1,631	107	107	108	105	70	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
UACC-62	0,513	2,111	2,241	2,264	2,284	2,188	1,575	108	110	111	105	66	> 1,00E-4	> 1,00E4	> 1,00E-4
Cancro do ovário															
IGROV1	0,183	0,895	1,019	0,949	0,917	0,869	0,623	117	108	103	96	62	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
OVCAR-3	0,538	1,620	1,683	1,689	1,709	1,736	1,083	106	106	108	111	50	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
OVCAR-4	0,443	1,219	1,288	1,301	1,297	1,293	0,796	109	111	110	110	45	8,49E-5	> 1,00E-4	> 1,00E-4
OVCAR-5	0,346	0,82	0,903	0,935	0,942	0,952	0,845	102	108	109	111	91	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
OVCAR-8	0,315	1,583	1,607	1,654	1,476	1,567	1,109	102	106	92	99	63	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
SK-OV-3	0,442	1,004	1,029	1,100	1,052	1,055	1,005	104	117	109	109	100	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
Cancro do rim															
786-0	0,303	1,385	1,449	1,478	1,513	1,629	1,183	106	109	112	123	81	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
A498	0,852	1,614	1,632	1,721	1,699	1,708	1,472	102	114	111	112	81	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
ACHN	0,335	1,357	1,420	1,476	1,462	1,395	1,123	106	112	110	104	77	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
CAKI-1	0,542	0,876	0,886	0,886	0,893	0,912	0,795	103	103	105	111	76	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
RXF 393	0,835	1,579	1,639	1,678	1,591	1,588	1,309	108	113	102	101	64	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
SN12C	0,506	1,268	1,239	1,252	1,209	1,266	1,017	96	98	92	100	67	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
TK-10	0,484	1,124	1,213	1,245	1,240	1,265	1,107	114	119	118	122	97	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
UO-31	0,482	1,687	1,685	1,818	1,716	1,645	1,151	100	111	102	96	56	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
Cancro da próstata															
PC-3	0,306	1,262	1,283	1,298	1,249	1,177	0,879	102	104	99	91	60	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
DU-145	0,134	0,771	0,757	0,751	0,721	0,749	0,632	98	97	92	97	78	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
Cancro da mama															
MCF7	0,440	2,170	2,258	2,276	2,300	2,415	1,476	105	104	108	114	60	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
NCI/ADR-RES	0,302	0,947	0,982	1,021	0,990	0,980	0,651	105	111	107	105	54	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4
MDA-MB-231/ATCC	0,513	1,458	1,452	1,509	1,340	1,436	1,296	99	105	88	98	83	> 1,00E-4	> 1,00E-4	> 1,00E-4

HS 578T	0,513	1,270	1,261	1,284	1,267	1,263	1,074	99	102	100	99	74	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4
MDA-MB-435	0,871	2,632	2,657	2,661	2,673	2,688	2,330	108	108	108	109	88	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4
BT-549	0,606	1,391	1,423	1,468	1,406	1,445	1,108	104	110	102	107	64	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4
T-47D	0,632	1,678	1,782	1,795	1,763	1,702	1,171	110	111	108	102	51	>1,00E-4	>1,00E-4	>1,00E-4

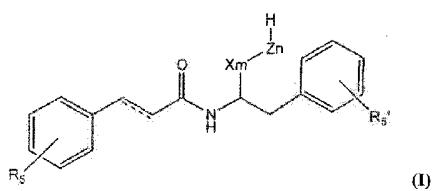
As curvas de resposta à dose para AV 74S, em função de todas as linhas de células, estão ilustradas na fig. 21.

AV 74S exibiu uma GI_{50} em \log_{10} inferior a -4,00 para onze das linhas de células ensaiadas.

Lisboa, 29 de Junho de 2015.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto para ser utilizado num indivíduo, no tratamento de um distúrbio de proliferação celular, caracterizado pelo facto de o referido composto ser o enantiómero S de fórmula I:



em que:

a linha a tracejado representa uma ligação simples ou dupla;

R_5 e R_5' representam, independentemente, H ou OH;

X representa $-CH_2O$, $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$ ou $-CH_2CH(CH_3)O$;

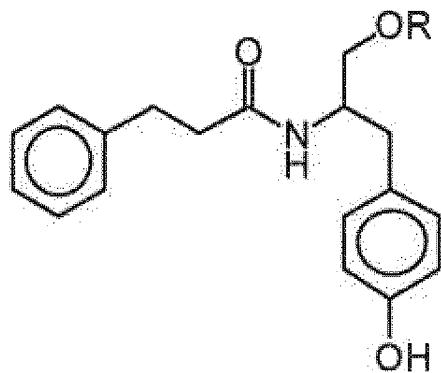
Z representa $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$ ou $-CH_2CH(CH_3)O$;

m representa 1; e

n representa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50; ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que o distúrbio de proliferação celular é cancro do cólon.

2. Composto para ser utilizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de Z representar $-CH_2CH_2O$.

3. Composto para ser utilizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de um de R_5 e R_5' representar -OH e o outro R_5 e R_5' representar -H.
4. Composto para ser utilizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de tanto R_5 como R_5' representarem -OH.
5. Composto para ser utilizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de X representar $-\text{CH}_2\text{O}$.
6. Composto para ser utilizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de Z representar $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$.
7. Composto para ser utilizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de m representar 1.
8. Composto para ser utilizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de n representar 1, 2 ou 7.
9. Composto para ser utilizado de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o composto ser o enantiómero S da fórmula (II) que se segue, em que R representa PPG e n representa 7



10. Composição farmacêutica, para ser utilizada no tratamento de um distúrbio de proliferação celular, caracterizada pelo facto de conter um composto tal como reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1-9 e um ou mais excipientes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que o distúrbio de proliferação celular comprehende cancro do cólon.
10. Utilização de um composto, tal como reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento de um distúrbio de proliferação celular comprehendendo cancro do cólon.

Lisboa, 29 de Junho de 2015.

RESUMO

UTILIZAÇÃO DE INIBIDORES DA TIROSINA CINASE SYK PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE PROLIFERAÇÃO CELULAR

A presente invenção tem por objeto compostos e a sua utilização no tratamento de distúrbios de proliferação celular, mais especificamente, distúrbios mediados pela tirosina cinase Syk.

Efeito de PPG7 e 61S (dissolvido em DMSO) sobre CMSP
ativadas por PHA

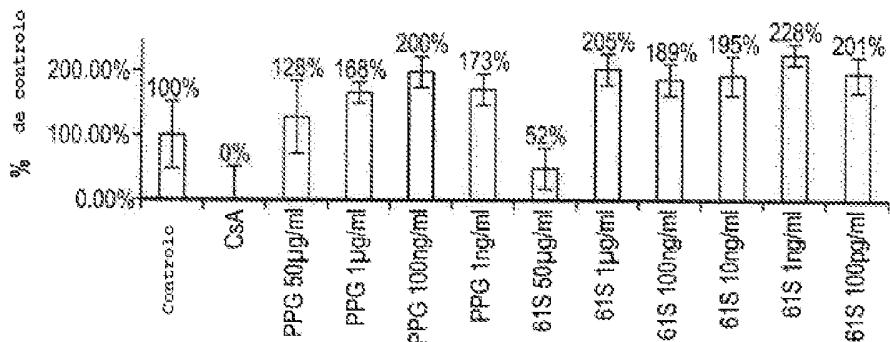


FIG. 1

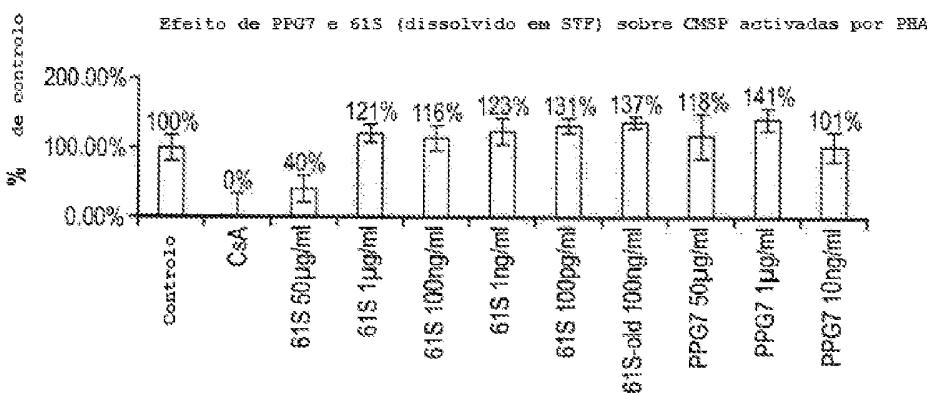


FIG. 2

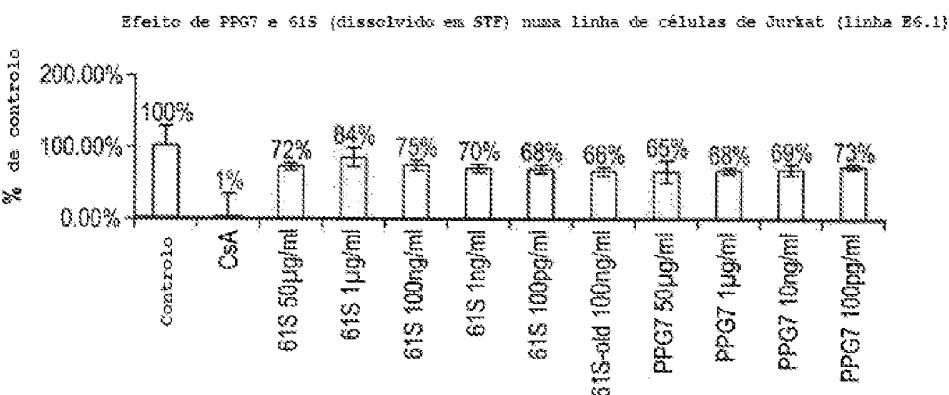


FIG. 3

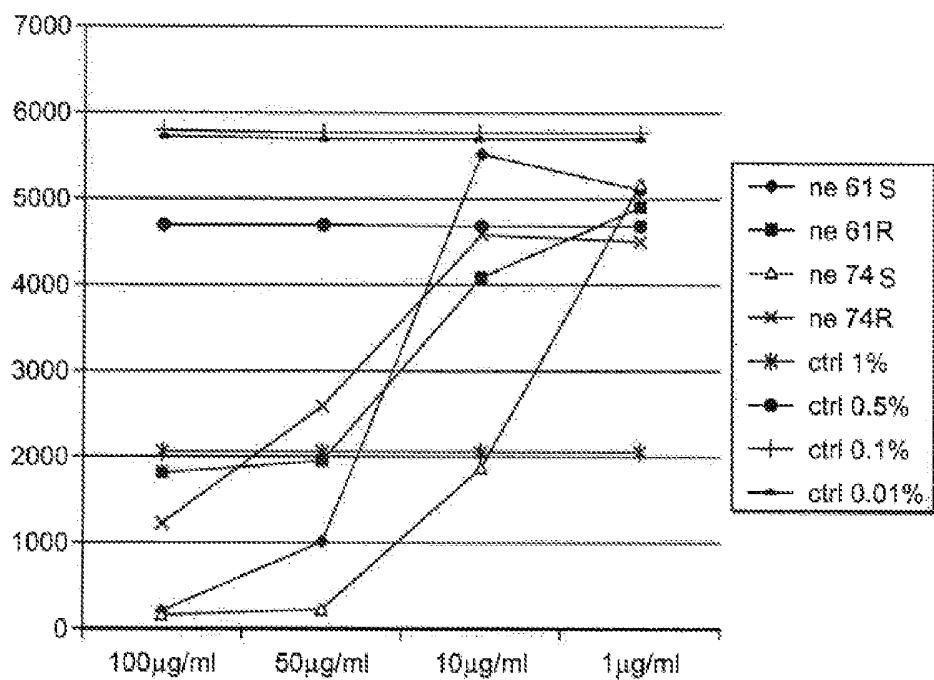


FIG. 4

Efeito de SIS (dissolvido em DMSO) em CMSP activadas por PHA

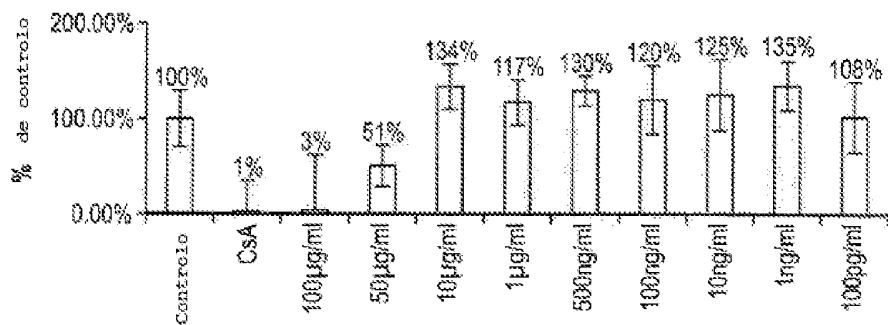


FIG. 5

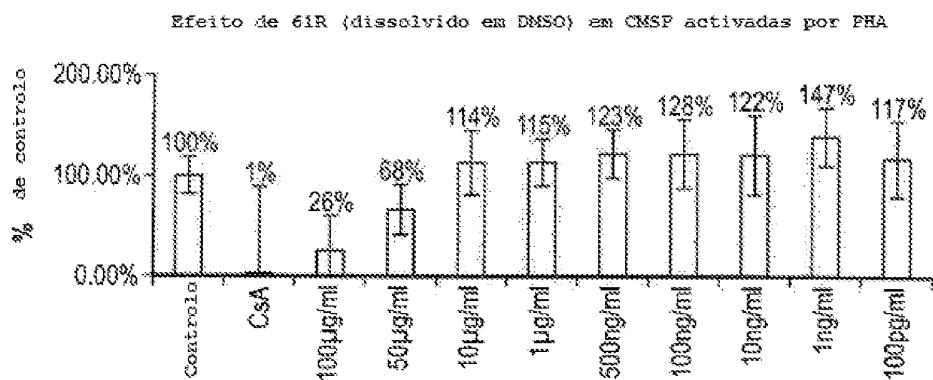


FIG. 6

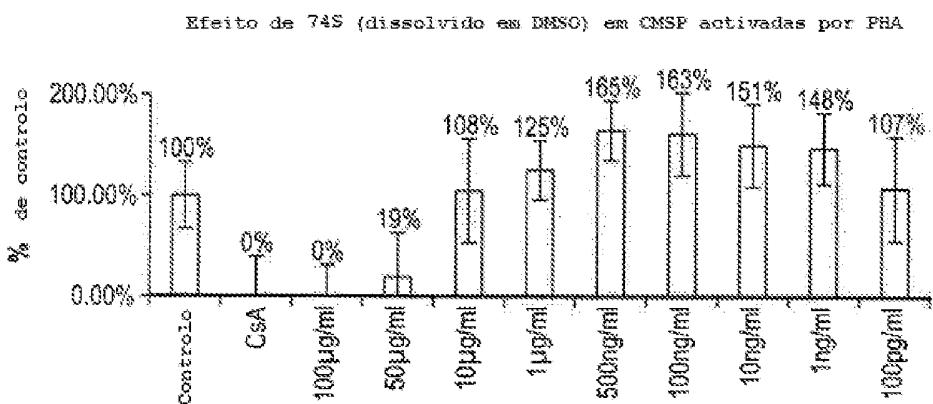


FIG. 7

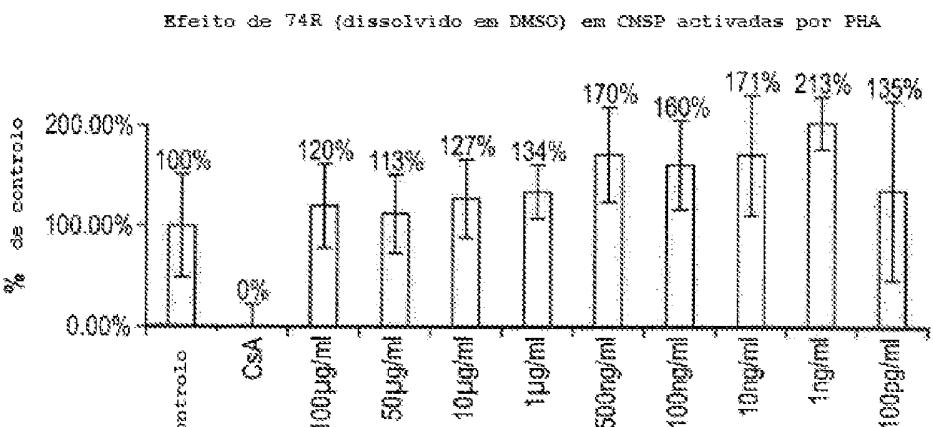


FIG. 8

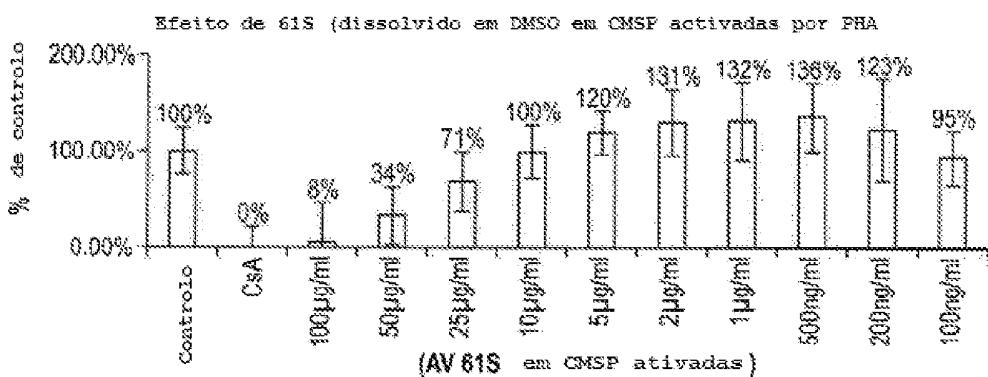


FIG. 9

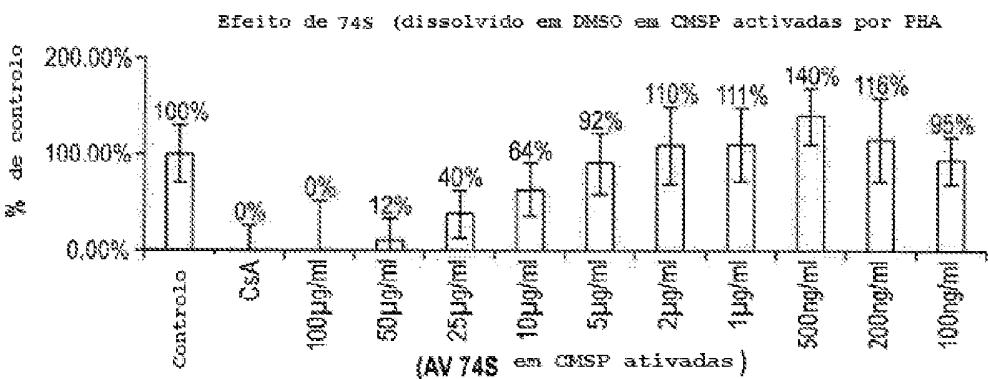


FIG. 10

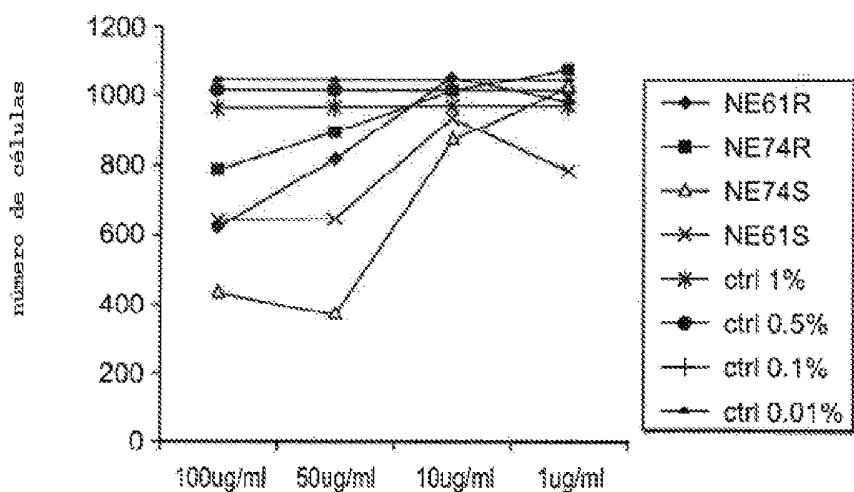


FIG. 11

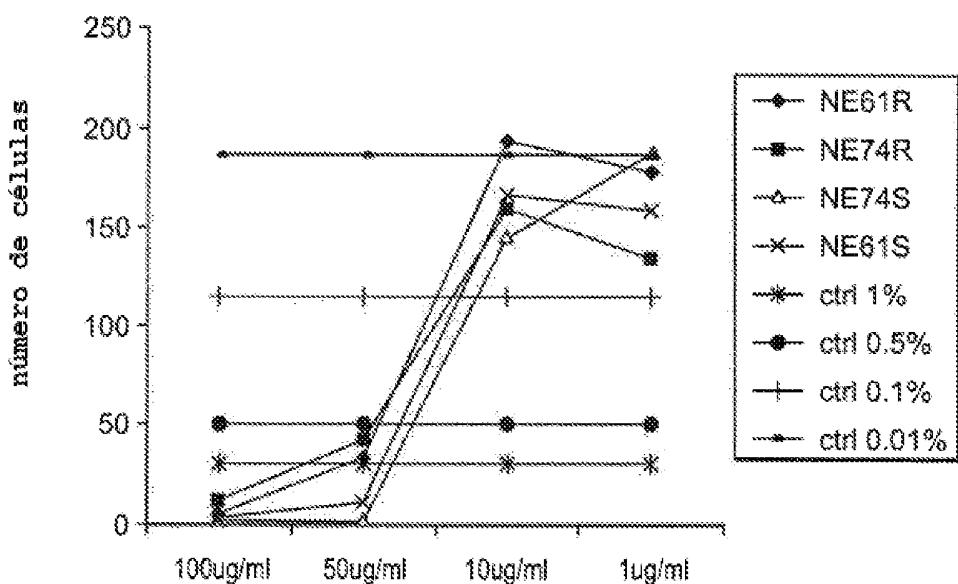


FIG. 12

Passados 2 dias

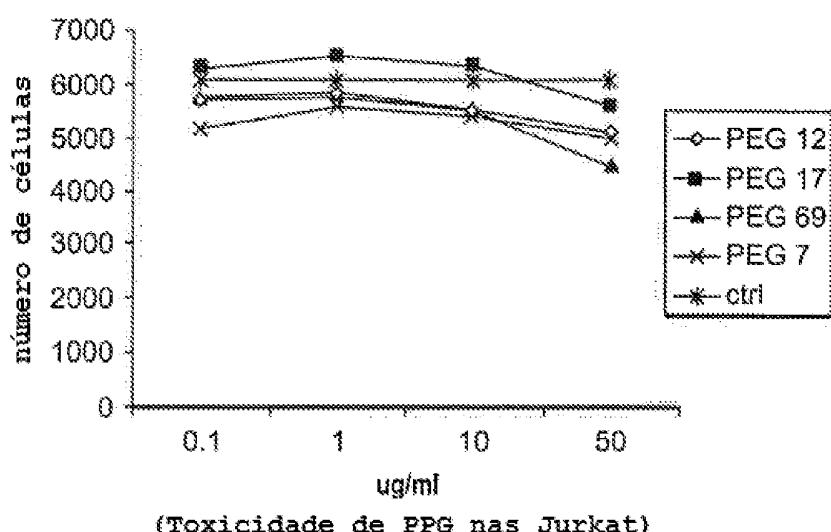


FIG. 13

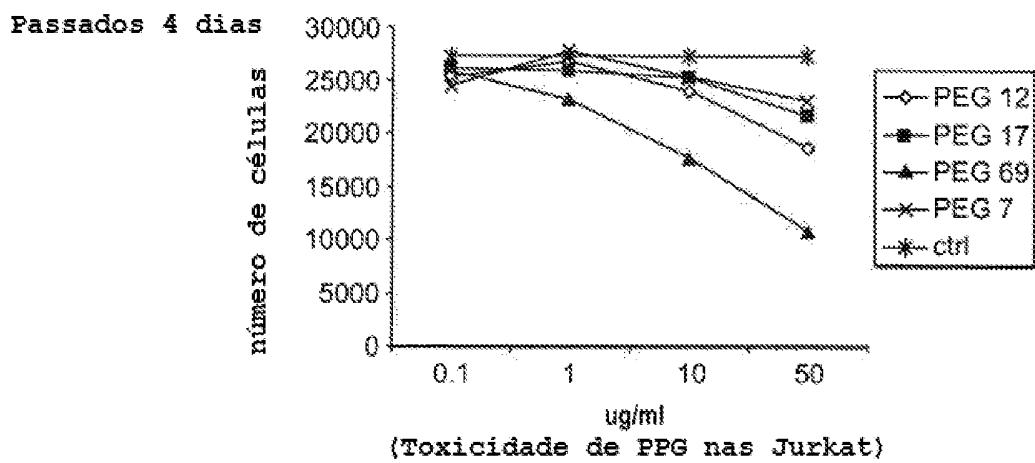


FIG. 14

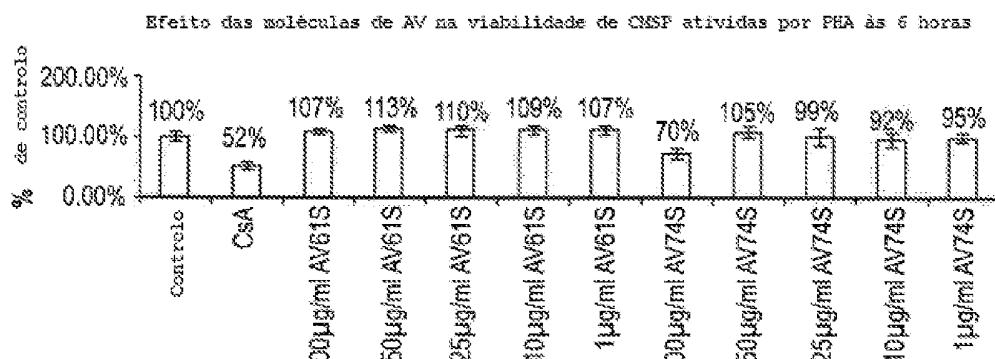


FIG. 15

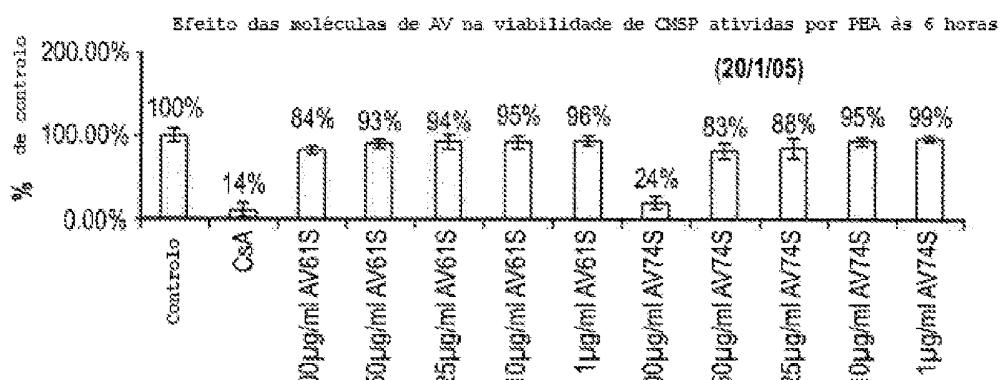


FIG. 16

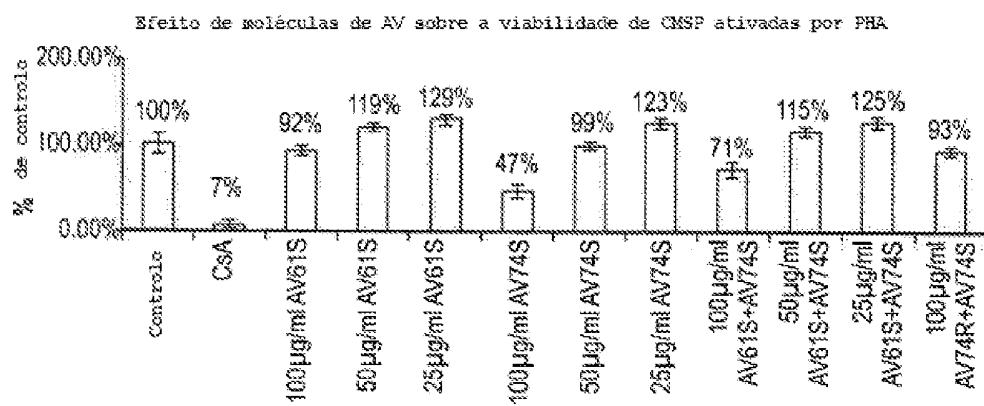


FIG. 17

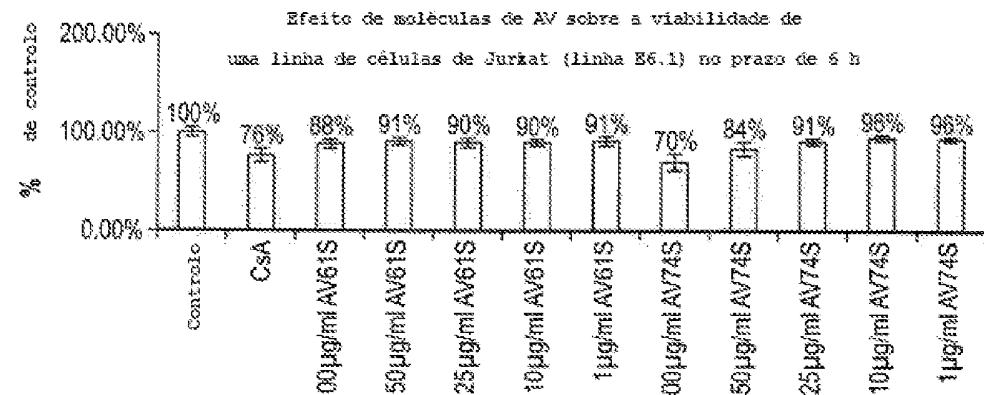


FIG. 18

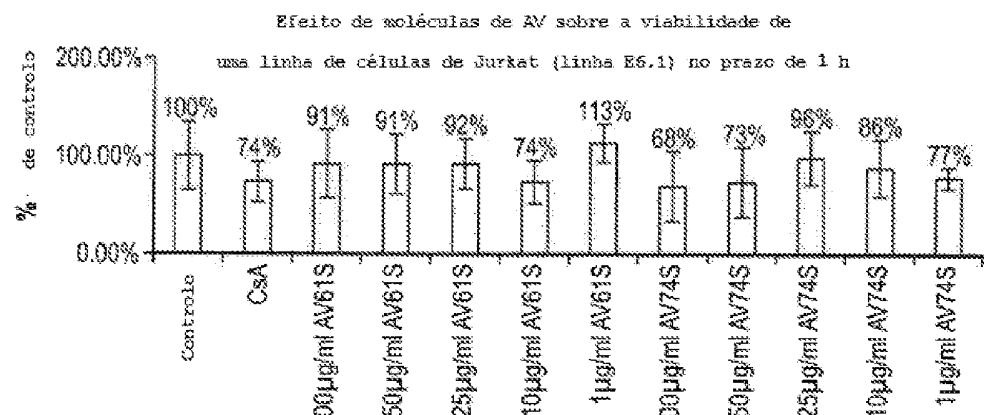


FIG. 19

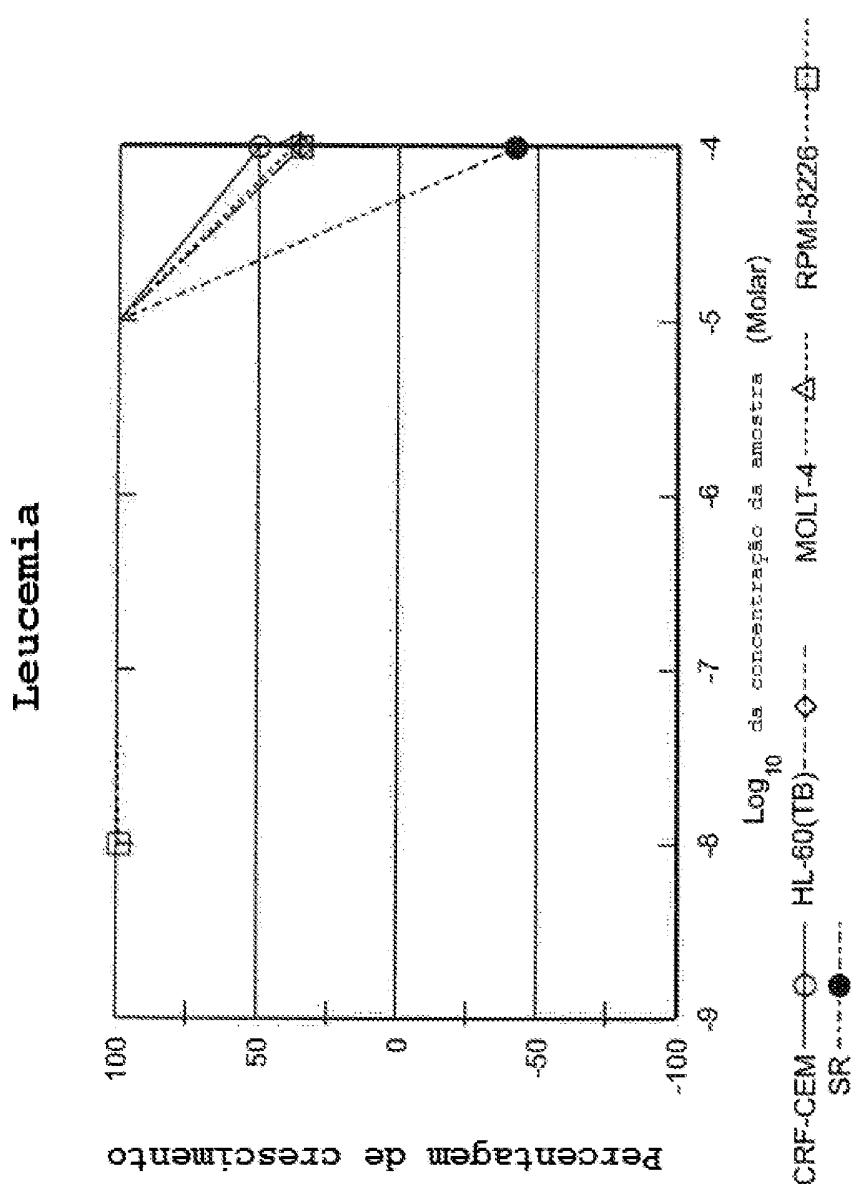


FIG. 20A

Câncro do pulmão de células não pequenas

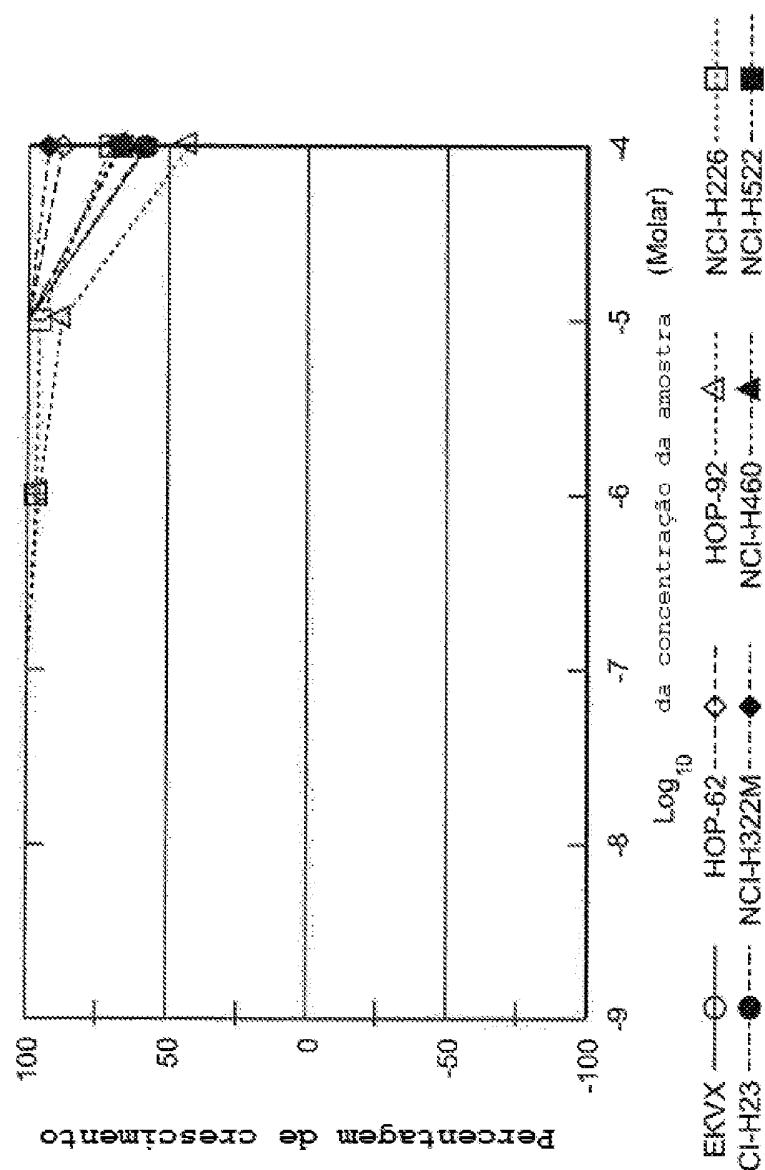


FIG. 20B

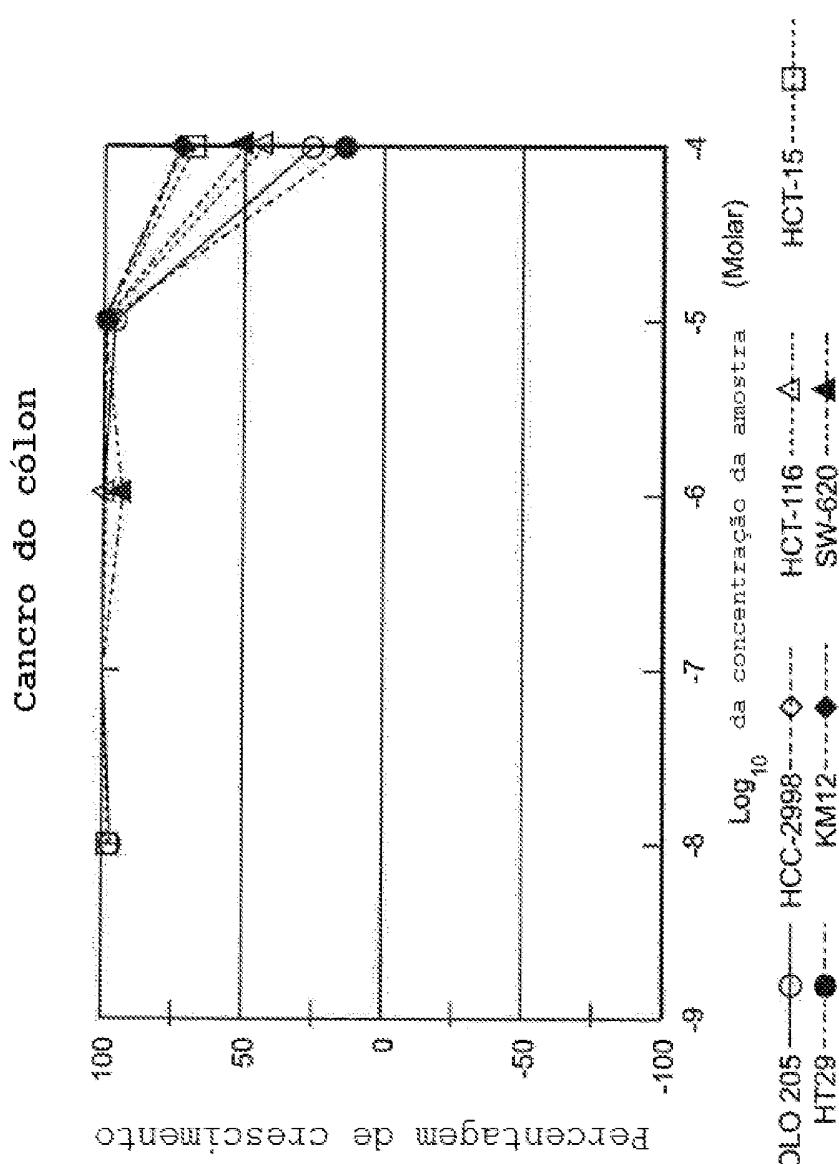


FIG. 20C

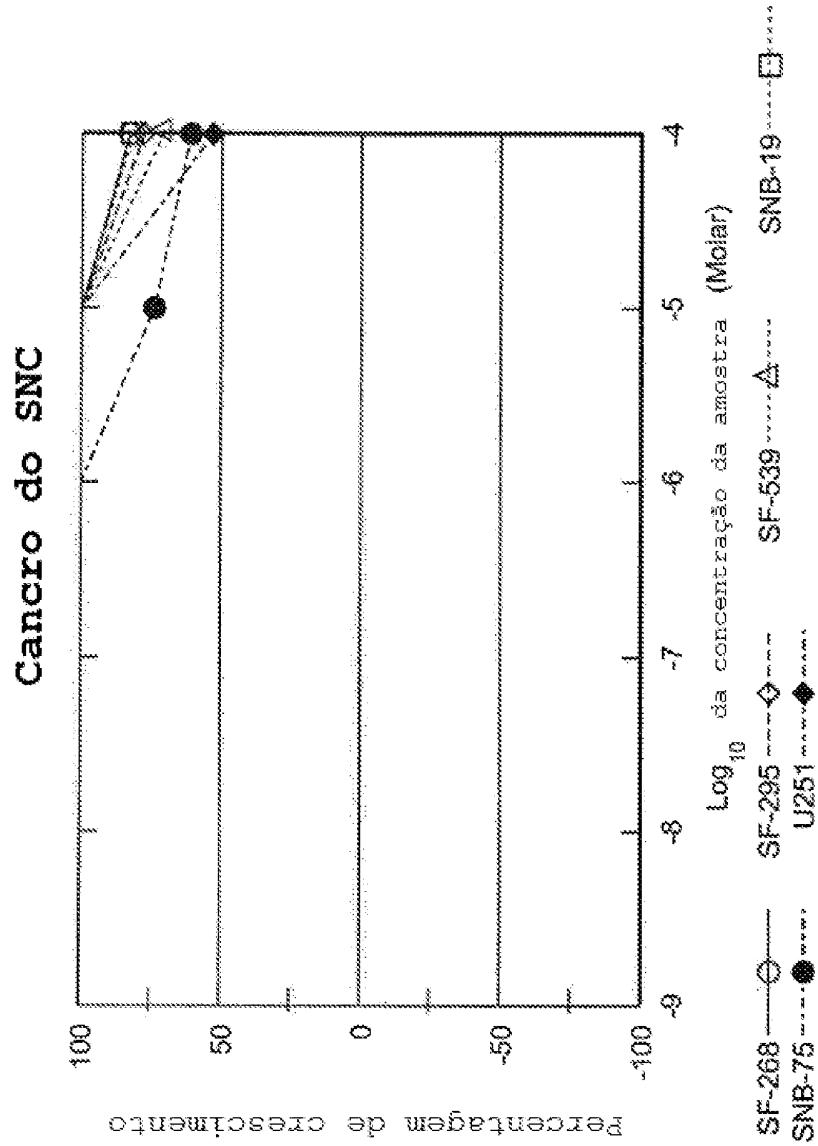


FIG. 20D

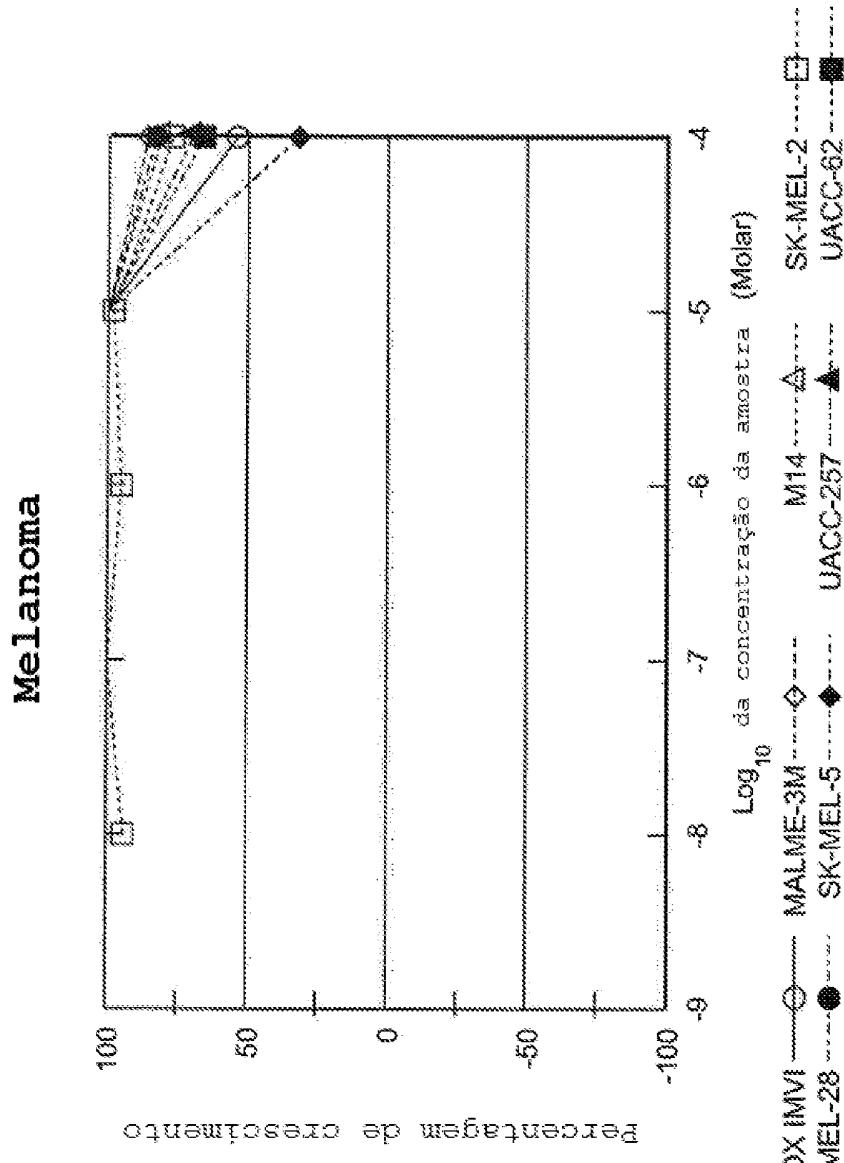


FIG. 20E

Cancro do ovário

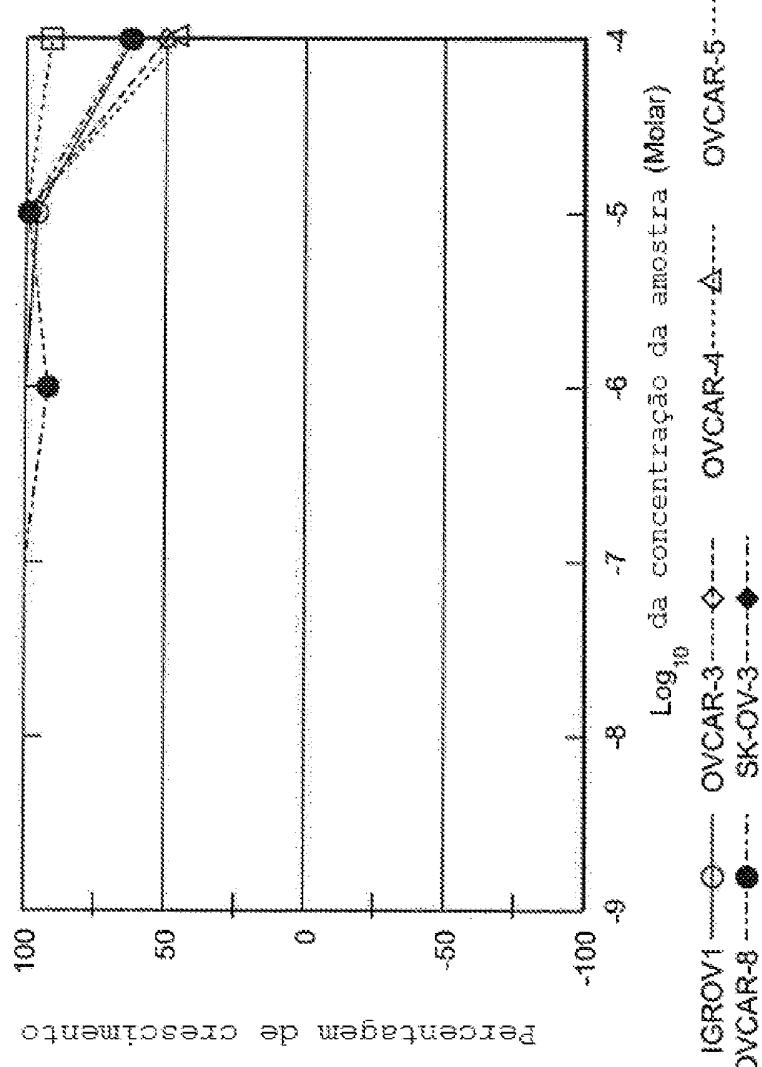


FIG. 20F

FIG. 20G

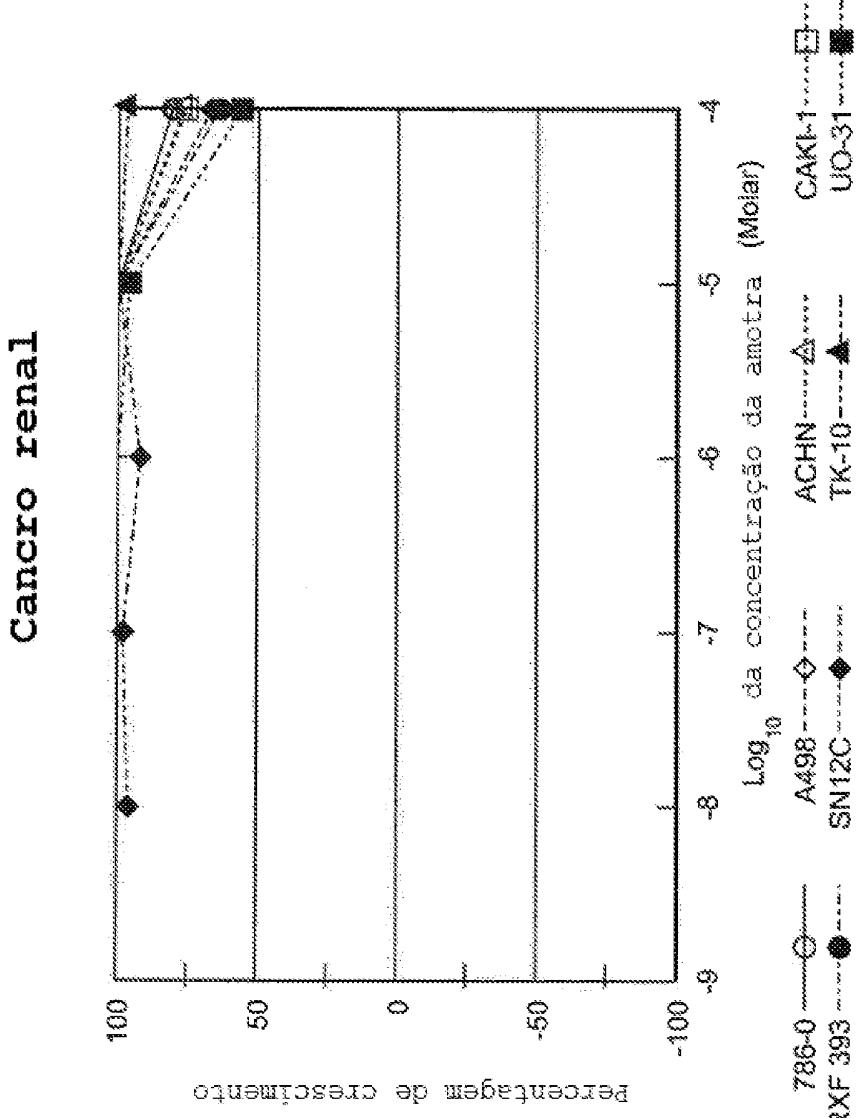
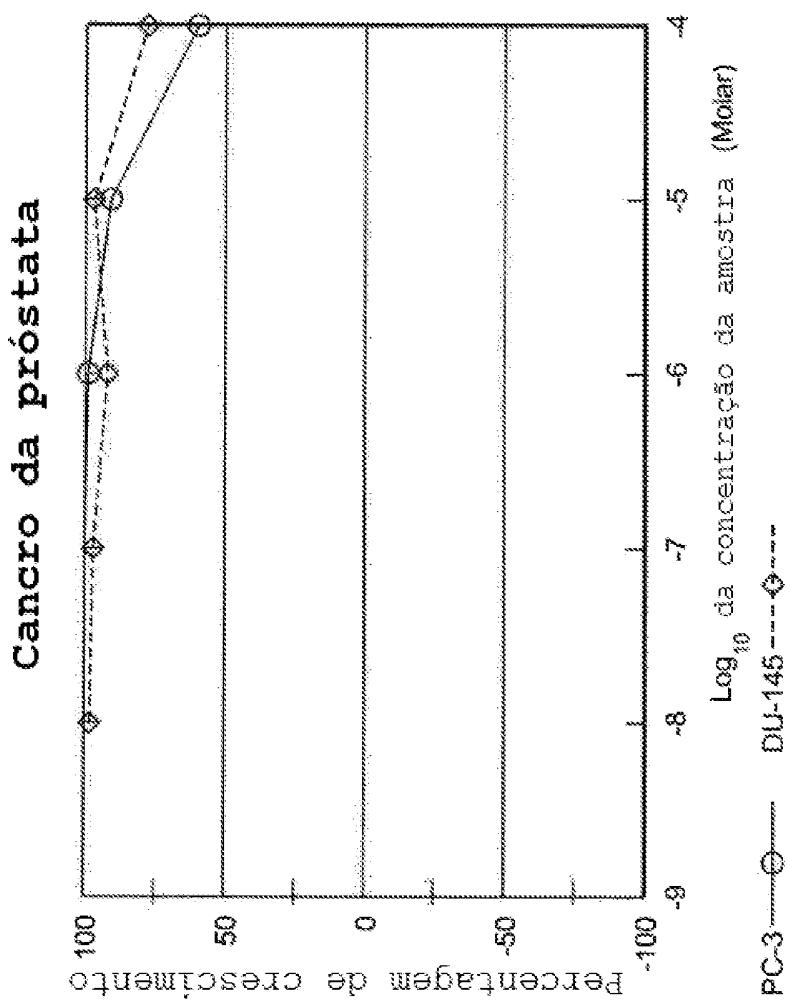


FIG. 20H



Cancro da mama

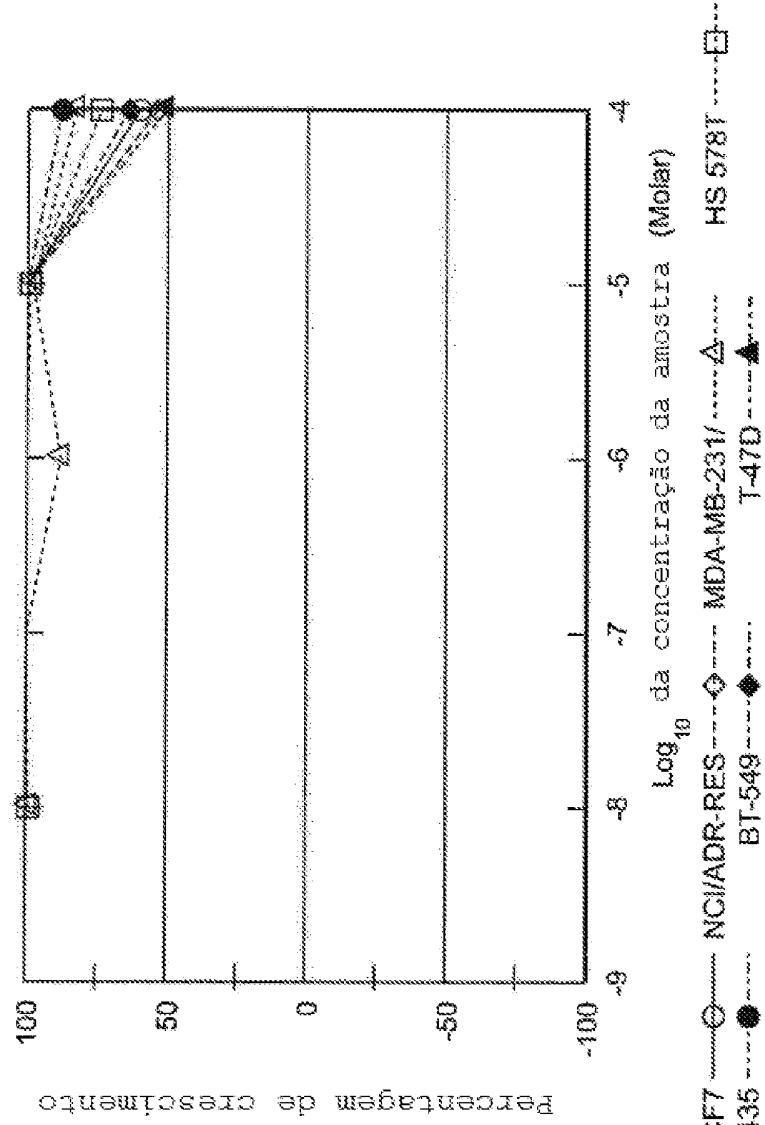


FIG. 20

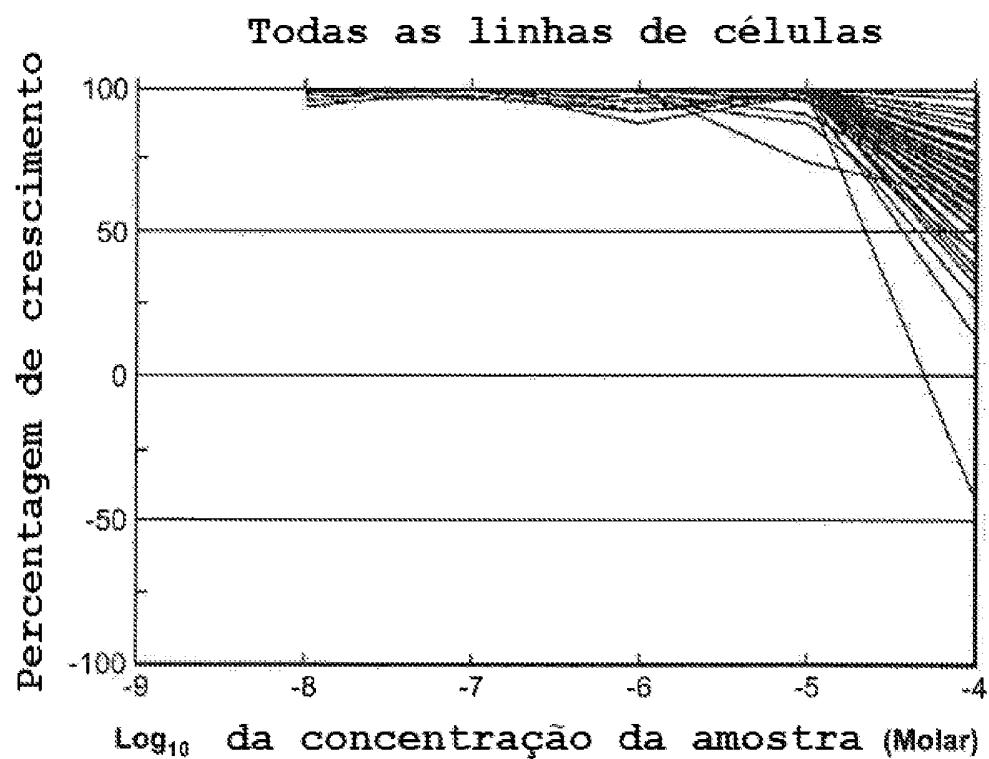


FIG. 21