

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0711769-8 A2**

(22) Data de Depósito: 18/05/2007
(43) Data da Publicação: 13/12/2011
(RPI 2136)



(51) *Int.Cl.*:
A01N 37/00
A61K 31/21

(54) Título: COMPOSTOS CONTENDO FÓSFORO INCLUINDO ÉSTERES TRIFENILMETILFOSFONATO PARA O TRATAMENTO DE MELANOMA E OUTROS CÂNCERES

(30) Prioridade Unionista: 19/05/2006 US 60/747.747

(73) Titular(es): The Board Of Trustees Of The University Of Illinois

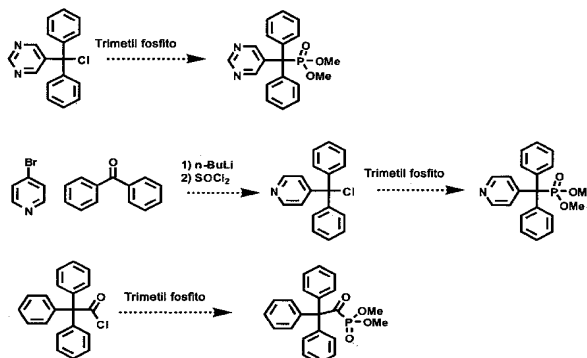
(72) Inventor(es): Karson S. Putt, Paul J. Hergenrother, Rahul Palchaudhuri, Vitaly Nesterenko

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2007069307 de 18/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/137200de 29/11/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS CONTENDO FÓSFORO INCLUINDO ÉSTERES TRIFENILMETILFOSFONATO PARA O TRATAMENTO DE MELANOMA E OUTROS CÂNCERES. Compostos e métodos relacionados para síntese e o uso de compostos e terapias de combinação para o tratamento de câncer e modulação de apoptose em células são divulgados. São particularmente divulgados os ésteres fosfonatos. Compostos, métodos de fazer os compostos, medicamento e métodos de produção de medicamentos e métodos terapêuticos com aplicações contra câncer incluindo câncer de mama, melanoma, de cólon, leucemia e linfoma, e outras células cancerosas são descritas.



COMPOSTOS CONTENDO FÓSFORO INCLUINDO ÉSTERES
TRIFENILMETILFOSFONATO PARA O TRATAMENTO DE MELANOMA E
OUTROS CÂNCERES

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

5 O câncer é uma doença multifacetada que ataca milhões de pessoas todos os anos. Como há muitas variedades de tipos de célula normalmente diferenciada, há uma grande proporção de anormalidades que se tornam clinicamente importantes em humanos e animais. Por exemplo, melanoma é
10 um tipo de câncer particularmente devastador com uma taxa de sobrevivência de cinco anos projetada para ser menos de 5%. Há apenas uma droga de agente único aprovada para o tratamento de melanoma; sua taxa de efetividade é estimada em apenas 10%.

15 Em contraste, o início de certos cânceres foi rastreado a um sinal apoptótico perdido (Johnstone, R. W.; Ruefli, A. A.; Lowe, S. W. Cell 2002, 108, 153-164). Nestes casos, os compostos que induzem apoptose (tal como etoposida, doxorubicina e camptotecina) têm provado serem
20 agentes quimioterapêuticos poderosos. Entretanto, para um composto ser medicinalmente útil, é importante que esta indução apoptótica seja seletiva para células cancerosas versus células não cancerosas. Realmente, é raro descobrir compostos que possuem a seletividade necessária para
25 merecer séria consideração como agentes quimioterapêuticos (Haskell, C. M. Cancer Treatment Ed.; W.B. Saunders Company, 62-87).

 A apoptose ou morte celular programada é um processo altamente conservado usado por organismos multicelulares
30 para liberar eles mesmos de células não desejadas ou

danificadas (Blatt, N. B., Glick, G. D. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 1371-1384; Newmeyer, D. D.; Ferguson-Miller, S. Cell 2003, 112, 481-490; Huang, Z. Chem. Biol. 2002, 9, 1059-1072). Características distintas de apoptose incluem
5 crescimento de bolhas na membrana celular, clivagem de certas nucleases e polimerases, e ativação de proteases de cisteína conhecidas como caspases. De uma perspectiva medicinal, pequenas moléculas que ou inibem ou induzem a apoptose possuem significativo potencial terapêutico (Reed,
10 J. C. Nat. Rev. Drug Dis. 2002, 1, 111-121; Makin, G.; Dive, C. Trends Mol. Med. 2003, 9, 251-255). Além de câncer, acredita-se que doenças degenerativas tais como doença de Alzheimer e de Parkinson resultem de um aumento anômalo na apoptose (Hartmann, A. e outros, Proc. Natl.
15 Acad. Sci. 2000, 97, 2875-2880; Mattson, M. P. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2000, 1, 120-129; Marx, J. Science 2001, 293, 2192-2194). Em alguns casos, os inibidores apoptóticos detêm considerável promessa medicinal.

Há, claramente, uma enorme necessidade de desenvolver
20 composições e métodos mais bem capazes de tratar cânceres. A identificação de bibliotecas quimicamente baseadas de compostos, compostos individuais, combinações de compostos, e métodos para aplicações no tratamento e estudo de câncer e a modulação de apoptose são de valor significativo.

25 As Patentes U. S. de números 3.847.866 e 3.702.879 (ambas por Bredereck, Iliopulos e Wieder) podem descrever certos compostos de éster fosfonato. A invenção em parte relaciona-se aos compostos de éster trifenilmetilfosfonato e métodos de produção e uso destes no contexto
30 surpreendente de aplicações a células cancerosas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção fornece compostos e métodos relacionados para modulação da apoptose e o tratamento de célula cancerosas. A invenção também fornece métodos para terapias de combinação onde os compostos da invenção são usados com um ou mais agentes quimioterapêuticos.

Sem desejar estar preso por uma teoria particular, acredita-se que os compostos da invenção possam atuar através do mecanismo de modulação da apoptose ou morte programada de célula para serem efetivos nos tratamento de células cancerosas. É previsto que os compostos e métodos da invenção podem ser efetivos no tratamento de câncer sem necessariamente envolver o mecanismo de apoptose. Em uma modalidade preferida, a modulação da apoptose é por indução da apoptose. Em uma outra modalidade, a modulação da apoptose é por inibição da apoptose.

Em uma modalidade, um composto da invenção é um indutor de morte celular em uma célula cancerosa. Em uma outra modalidade, um composto aqui é um indutor de morte celular em uma pluralidade de células cancerosas. Em uma modalidade, a indução da morte celular ocorre *in vitro*, *in vivo* ou *ex vivo*. Em uma modalidade, um composto da invenção é capaz de regular o desenvolvimento celular, a diferenciação e/ou viabilidade.

Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em pelo menos um de uma célula de linfoma, célula de leucemia, célula de câncer de pulmão de célula não pequena, célula de câncer de colo, célula de câncer de cérebro ou de sistema nervoso central (CNS), célula de melanoma, célula de câncer de ovário,

célula de câncer renal e célula de câncer de mama.

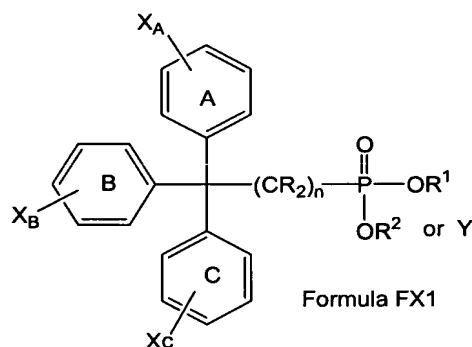
Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em um linfoma. Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em uma célula de leucemia. Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em uma célula de melanoma. Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em uma célula de câncer de mama. Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em um tipo de célula de um grupo de seleção de 60 membros usados pelo National Cancer Institute.

Em uma modalidade, um composto ou biblioteca da invenção é útil na seleção para identificar um composto que possua atividade contra uma célula cancerosa.

Esta invenção relaciona-se amplamente a composições químicas incluindo compostos descritos geralmente como ésteres fosfonato e aqueles descritos como ácido fosfonoclorídrico, e particularmente aqueles que contêm grupos trifenilmetil opcionalmente substituído. Tais compostos da invenção são úteis, por exemplo, para indução de morte celular. Em modalidades particulares da invenção, a indução da morte celular ocorre através de apoptose. Os compostos da invenção são também úteis para benefício terapêutico no tratamento clínico de câncer. Os compostos da invenção são também úteis particularmente para benefício terapêutico no tratamento clínico de câncer que são altamente metastáticos, incluindo melanoma. Certos compostos da invenção foram testados em uma ou mais linhas

de célula cancerosa e podem exibir capacidade seletiva para matar células cancerosas.

Ésteres fosfonato desta invenção incluem aqueles da fórmula **FX1**:



5 onde:

Anéis de aril A, B e C, independentemente um do outro, são selecionados a partir do grupo consistindo de anéis fenil ou anéis aromáticos de seis membros onde um ou dois átomos de carbono são substancialmente com nitrogênios e
10 que são opcionalmente substituídos em um ou mais carbonos do anel;

X_A , X_B , X_C representam um ou mais hidrogênios ou substituintes do anel que não hidrogênio independentemente selecionados a partir do grupo consistindo halogênios,
15 hidróxidos, alquil, alquenil, alquinil, alcóxido, tiol, tioalcóxido, éter, tioéter, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiociano, isotiociano, amina ($-N(R')_2$), grupos $R'-CO-$, $R'O-CO-$, $(R')_2N-CO-$, $R'O-COO-$, $(R')_2N-COO-$, $(R')_2N-CONR'$, $R'SO_2-$, R'_2NSO_2- , onde os átomos
20 de carbono destes grupos substituintes são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênio, hidróxidos, tióis, grupos nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato ou isotiociano, onde R' , independente de outro R' na molécula, são selecionados a partir de H, alquil,

alquenil, alquinil, heterocíclico, aril, heteroaril, todos os quais podem sucessivamente ser opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, hidróxidos, alquil, alquenil, alquinil, alcóxido, tiol, tioalcóxido, éter, tioéter, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato, isotiociano, amina ($-N(R')_2$), grupos $R''-CO-$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, $(R'')_2N-CONR''$, $R''SO_2-$, R''_2NSO_2- , onde R'' , independentemente de outro R'' na molecular, são selecionados a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, heterocíclico, aril, ou heteroaril, opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, alquil, alquenil, alquinil, aril, hidróxido, tiol, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato ou isotiociano;

a substituição de X_A , X_B , X_C nos anéis A, B e C pode também incluir uma metade de ligação entre dois dos anéis de aril, onde a metade da ligação pode ser uma metade de $-O-$, $-S-$, $-NH-$ ou $-CR_2'''-$, onde cada R''' , independentemente de qualquer outro R''' , é selecionado a partir do grupo consistindo de H ou grupos alquil possuindo de 1 a 6 átomos de carbono;

OR^2 é opcionalmente substituído com Y que é um halogênio, preferivelmente cloro ou flúor;

R^1 e R^2 , independentemente um do outro, são selecionados a partir do grupo consistindo de alquil, alquenil, alquinil, éter, tioéter, heterocíclico, aril, heteroaril, que são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, hidróxidos, alquil, alquenil, alquinil, alcóxido, tiol, tioalcóxido, éter, tioéter, amina ($-N(R')_2$), nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato,

tiociano, isotiociano, $R'-CO$, $R'O-CO-$, $(R')_2N-CO-$, $R'O-COO-$,
 , $(R')_2N-COO-$, $(R')_2N-CONR'$, $R'SO_2-$, ou R'_2NSO_2- , onde R' é
 conforme definido acima e onde R^1 e R^2 juntos podem formar
 um alquilenos ou alquilenos opcionalmente substituído
 5 possuindo 2 ou mais átomos de carbono ligados entre dois
 oxigênios na fórmula **FX1** que são sucessivamente ligados ao
 fósforo (aqui, os "dois oxigênios" se referem aos átomos de
 oxigênio conectados ao fósforo por uma ligação única);

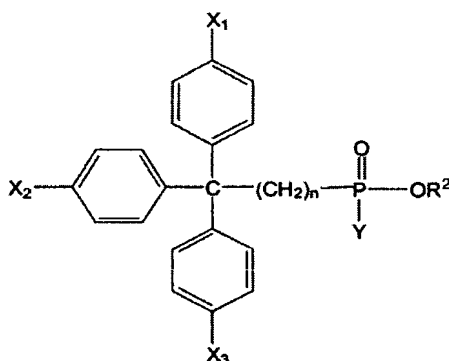
cada R , independente de outro R na molecular, é
 10 selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio,
 hidróxido, halogênio, alquil, alcóxido, onde os átomos de
 carbono destes substituintes são opcionalmente substituídos
 com um ou mais halogênios, hidróxidos, tiol, nitro, ciano,
 isociano, cianato, isocianato, tiocianato ou isotiocianato;
 15 e n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Em uma modalidade da fórmula **FX1**, todos os anéis aril
 A, B e C são anéis de fenil e os compostos contêm
 opcionalmente grupos de trifenilmetil substituído. Em uma
 modalidade de **FX1**, R_2 é H, e portanto $(CR_2)_n$ é $(CH_2)_n$. Em
 20 uma modalidade de **FX1**, n é 0 então (CR_2) está ausente. Em
 uma modalidade de **FX1**, todos os anéis aril A, B e C são
 anéis de fenil e n é 0 e os compostos são opcionalmente
 trifenilmetilfosfonatos substituídos.

Em modalidades específicas $-OR^2$ é substituído por Y na
 25 fórmula **FX1** e Y é um halogênio e particularmente Y é F ou
 Cl.

Em modalidades específicas onde a substituição X_A , X_B ,
 X_C nos anéis A, B e C pode também incluir uma porção de
 ligação entre dois dos anéis aril, a porção da ligação é -
 30 O-.

Em modalidades mais específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3C**:



onde:

Y é cloro ou OR^1 ;

5 n é 0 ou 1;

R^1 e R^2 , independentemente um do outro, são selecionados a partir do grupo consistindo de grupos alquil, alquenil, ou alquinil não substituídos possuindo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 X_1 , X_2 e X_3 , independentemente um do outro, são H, grupos alquil possuindo de 1 a 6 átomos de carbono ou grupos alcóxido possuindo de 1 a 6 átomos de carbono.

Em modalidades específicas de **FX3C**, Y é cloro e n é 0. Em outras modalidades específicas, Y é OR^1 e n é 0.

15 Em modalidades específicas de **FX3C**, R^1 e R^2 são grupos alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou grupos alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono. Em modalidades adicionais, R^1 e R^2 são grupos alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou grupos alquinil

20 possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e X_1 , X_2 e X_3 são hidrogênios ou grupos alcoxi possuindo de 1 a 3 átomos de carbono. Em modalidades adicionais, R^1 e R^2 são grupos alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou grupos

alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e X_1 , X_2 e X_3 são hidrogênios ou grupos metoxi.

Em modalidades específicas de **FX3C**, Y é cloro e R^2 é um grupo alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou
5 um grupo alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono. Em modalidades adicionais, Y é cloro e R^1 é um grupo alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou um grupo alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e X_1 , X_2 e X_3 são hidrogênios ou grupos alcoxi possuindo de 1 a 3 átomos de
10 carbono. Em modalidades adicionais, Y é cloro e R^1 é um grupo alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou um grupo alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e X_1 , X_2 e X_3 são hidrogênios ou grupos metoxi.

Em modalidades específicas de **FX3C**, R^1 e/ou R^2 são
15 grupos propil, butil, pentil ou hexil incluindo todos os isômeros destes. Em modalidades mais específicas de **FX3C**, R^1 e/ou R^2 são grupos n-propil, isopropil, n-butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, n-pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 1-etilpropil, n-hexil, 1-
20 metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 3-etilbutil, 1,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 1,1-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil ou 3,3-dimetil butil. Em modalidades específicas, R^1 e/ou R^2 são grupos que não grupos metil, etil, isopropil ou neopentil.

25 Em modalidades específicas dos compostos aqui, R^1 e/ou R^2 são grupos que não grupos metil, etil, isopropil ou neopentil. Em modalidades específicas dos compostos aqui, quando R^1 é um grupo metil, etil, isopropil ou neopentil, Y é um halogênio, particularmente um cloro. Em modalidades
30 específicas aqui quando tanto R^1 quanto R^2 são grupos

metil, etil, isopropil ou neopentil, pelo menos um de X_1 , X_2 ou X_3 é um substituinte que não H, OH ou OCH_3 . Em modalidades específicas dos compostos aqui, quando tanto R^1 quanto R^2 são grupos alquil, pelo menos um de X_1 , X_2 ou X_3 é um substituinte que não H, OH ou OCH_3 .

Em modalidades específicas, a invenção fornece compreendendo de fórmulas **FX2, FX2A, FX2B, FX3, FX3A, FX3B, FX4, FX4A, FX5, FX5A, FX5B, FX5C** e/ou um ou mais compostos do Esquema 1. Em modalidades específicas, a invenção fornece novos compostos de qualquer uma das fórmulas aqui.

Em uma modalidade específica, a invenção fornece composições farmacêuticas. Em uma modalidade, uma composição farmacêutica compreende um composto que fornecer benefício terapêutico onde o composto é selecionado a partir de: um ou mais compostos de fórmulas descritas aqui, especificamente as fórmulas **FX1, FX2, FX2A, FX2B, FX3, FX3A, FX3B, FX3C, FX4, FX4A, FX5, FX5A, FX5B, FX5C** e/ou um ou mais compostos do Esquema 1. Uma composição farmacêutica pode também compreender um ou mais de um veículo, excipiente, tampão e etc., conforme será compreendido na técnica. Em modalidades específicas, o veículo farmaceuticamente aceitável é um veículo que não água ou uma solução aquosa. A invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável, etc. e um ou mais compostos da invenção presentes na composição em uma quantidade ou quantidade combinada que forneça um benefício terapêutico desejado. A invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto descrito aqui dissolvido em uma formulação aquosa. Em uma modalidade, uma composição farmacêutica compreende

uma quantidade efetiva, conforme definido aqui, de um composto da invenção.

A invenção fornece compostos, conforme aqui descrito, para uso em terapia médica. Tal terapia pode incluir, por exemplo, o uso na indução da apoptose, modulação da atividade da caspase, indução da morte celular ou tratamento de câncer, preferivelmente para uso no tratamento de câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata, outras formas de câncer, linfoma e leucemia, tal como, por exemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), e outras doenças de proliferação. Tal terapia pode incluir também o uso de tais compostos para a produção de um medicamento para induzir a apoptose, modular a atividade da caspase, induzir a morte celular, ou tratamento câncer, preferivelmente para uso no tratamento de câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata, CML, ALL, AML, outras formas de câncer ou leucemia, e outras doenças de proliferação, em um mamífero, tal como um humano. Os compostos da invenção são também úteis para o tratamento em doenças em que a apoptose é um dos sintomas, tal como, por exemplo, condições do coração, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e etc.

A invenção fornece métodos para induzir a apoptose ou morte em uma célula compreendendo contatar a célula *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*, com uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme aqui descrito. Em uma modalidade preferida, uma célula a ser tida como alvo por uma composição ou método da invenção pode ser qualquer tipo de célula câncer, por exemplo uma célula de leucemia,

célula de linfoma e células de vários tipos de tecido e em vários estágios de diferenciação.

A invenção também fornece um método para tratar câncer ou induzir apoptose em um mamífero em necessidade de tal
5 tratamento compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme descrito aqui.

Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de qualquer uma das fórmulas **FX1, FX2, FX2A, FX2B, FX3, FX3A,**
10 **FX3B, FX4, FX4A, FX5, FX5A, FX5B, FX5C** capaz de alcançar um valor, conhecido como uma concentração inibitória (IC_{50}) em um ensaio de citotoxicidade, onde tal valor de IC_{50} é menor que 300 μM . Em uma modalidade preferida, tal valor de IC_{50} é menor que 100 μM . Em uma modalidade mais preferida, tal
15 valor de IC_{50} é menor que 50 μM . Em modalidades ainda mais preferidas, tal valor é menor que 20 micromolares. Em modalidades altamente preferidas, tal valor é menor que 10 micromolares e/ou menor que 1 micromolar. Em modalidades específicas, valores de IC_{50} são determinados empregando-se
20 o ensaio de sulforodamina B para avaliar a morte da célula.

A invenção também fornece um método para ativar uma caspase em uma célula compreendendo contatar a célula, *in vitro* ou *in vivo*, com uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme aqui descrito.

25 A invenção também fornece um método para impedir ou tratar uma condição patológica ou sintoma em um mamífero, tal como um humano, associada com a ativação da caspase (por exemplo, caspase 3) compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal terapia, uma quantidade
30 moduladora de caspase efetiva de um composto da invenção

conforme descrito aqui.

A invenção também fornece um método terapêutico para induzir a morte celular compreendendo contatar uma célula *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*, com uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme aqui descrito. Em uma modalidade, a indução da morte da célula é pelo menos parcialmente seletiva para células cancerosas.

A invenção também fornece um método para induzir a morte celular em um mamífero em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme descrito aqui.

A invenção também fornece um método para tratar câncer (por exemplo, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata, ALL, AML, tumores sólidos, outras formas de câncer ou leucemia, e outras doenças de proliferação) em um mamífero em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme aqui descrito.

A invenção fornece métodos de tratamento de uma célula cancerosa compreende contatar a referida célula com uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma combinação de um composto da invenção e um agente quimioterapêutico. Em uma modalidade preferida, o agente quimioterapêutico é um que não o composto da presente invenção. Em uma modalidade específica, o agente quimioterapêutico que é combinado com um composto desta invenção é um que atua por um mecanismo que é diferente daquele de um composto da invenção. Em uma modalidade específica, o agente quimioterapêutico que é combinado com um composto desta invenção é um que atua

causando dano ao DNA. Em uma modalidade específica, o agente quimioterapêutico que é combinado com um composto desta invenção é um que afeta a mitose e finalmente resulta na captura de G2/M. A invenção fornece métodos de tratamento de câncer em um indivíduo compreendendo a administração de uma quantidade de um agente quimioterapêutico e uma quantidade de um composto da invenção, onde as quantidades combinadas de agente quimioterapêutico e o referido composto são efetivas para tratar câncer em um indivíduo. Em uma modalidade, o agente compreende dacarbazina, etoposida, doxorubicina, camptotecina ou análogos ou derivados deste ou outro agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, os componentes de uma terapia de combinação possuem um efeito aditivo. Em uma outra modalidade, os componentes de uma terapia de combinação possuem um efeito sinérgico ou potencializador. Em uma modalidade, um composto da invenção e um agente quimioterapêutico são administrados sequencialmente, ou simultaneamente, onde a administração incluindo a ordem dos componentes é opcionalmente selecionada para resultados clínicos.

A invenção fornece métodos para selecionar um agente de modulação que quando combinado com um agente terapêutico anticâncer aumenta a apoptose em células cancerosas. Em uma modalidade, o agente de modulação é um composto da invenção. A invenção também fornece métodos para selecionar agentes terapêuticos anticâncer adequados para terapia de combinação com um composto da invenção.

A invenção fornece métodos de geração de uma biblioteca de compostos químicos. Em uma modalidade, a

biblioteca e combinatorial.

A invenção fornece métodos para síntese de compostos da invenção.

Em uma modalidade, um composto da invenção é fornecido na forma purificada e/ou substancialmente pura. Em uma modalidade, pró-drogas possível e composições farmacêuticas, incluindo sais possíveis, são fornecidas em conexão com os compostos da invenção.

Outros aspectos e modalidades das invenções serão aparentes em consideração das figuras, descrição detalhada e os exemplos aqui fornecidos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 ilustra métodos de síntese para compostos, incluindo esquemas que podem ser usados para síntese de compostos TPMP de potência particular tal como CX1, CX2 e CX4.

A Figura 2 ilustra métodos de síntese para compostos incluindo esquemas para síntese de vários derivados hidroxil.

A Figura 3 ilustra métodos de síntese incluindo esquemas para derivados de TMMP.

A Figura 4 ilustra métodos adicionais de síntese incluindo esquemas para derivados de para-trihidroxil TMMP adicionais.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em geral, os termos e frases usados aqui possuem seu significado reconhecido na técnica, que podem ser encontrados por referência aos textos padrões, referência em diários e contextos conhecidos daqueles habilitados na técnica. As seguintes definições são fornecidas para

clarificar seu uso específico no contexto da invenção.

O termo agente quimioterapêutico aqui se refere a qualquer substância capaz de reduzir ou impedir o crescimento, proliferação ou espalhamento de uma célula cancerosa, uma população de células cancerosas, tumores ou outro tecido maligno. O termo é objetivado também para abranger qualquer agente antitumor ou anticâncer. Agentes quimioterapêuticos exemplares incluem entre outros cisplatina, etoposídeo, irrinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, taxotere, taxol, tamoxifen, 5-fluorouracil, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778.123, BMS 214662, IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (hidrocloreto de erlotinib), anticorpos para EGFR, GLEEVEC™ (imatinib), intron, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mustarda de uracil, clormetina, ifosfamida, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilenemelamina, trietilenotiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, doxorubicina, dactinomicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-Asparaginase, teniposida 17-alfa-etinilestradiol, Dietilstilbestrol, testosterona, prednisone, fluoximesterona, dromostanolona propionato, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, chlorotrianisena, hidroxyprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesterona acetato, leuprolida, flutamida,

toremifeno, goserelina, carboplatina, hidroxiuréia, amsacrina, procarbazona, mitotana, mitoxantrona, levamisol, navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Porfimer, Erbitux™ (cetuximab), Liposomal, Thiotepa, Altretamine, Melphalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225 e Campath e mais geralmente qualquer agente citostático reconhecido na técnica. Agentes quimioterapêuticos incluem análogos e derivados dos agentes quimioterapêuticos especificamente listados acima, os quais exibem função para reduzir ou impedir o crescimento, proliferação ou espalhamento de uma célula cancerosa, uma população de células cancerosas, tumor, ou outro tecido maligno, incluindo, por exemplo, análogos e derivados de dacarbazina, etoposida, doxorubicina e camptotecina. Será avaliado por qualquer um habilitado na técnica e é objetivado aqui que o termo "agentes quimioterapêuticos" refere-se a tal agente que é presentemente reconhecido na técnica e também àqueles agentes que serão aprovados para tais usos no futuro.

Em geral, os compostos desta invenção podem ser empregados em combinação com qualquer agente quimioterapêutico reconhecido na técnica. Em geral, o tratamento de um indivíduo com qualquer um ou mais dos componentes desta invenção pode ser combinado com qualquer tratamento quimioterapêutico reconhecido na técnica. Em uma modalidade específica, um ou mais compostos desta invenção pode(m) ser empregado(s) com um ou mais agentes

quimioterapêuticos que causam dano ao DNA, tal como, por exemplo, cisplatina, doxorubicina ou ciclofosfamida (ou análogos ou derivados destes). Em uma modalidade específica, um ou mais compostos desta invenção pode(m) ser
5 empregado(s) com um ou mais agentes quimioterapêuticos, tal como, por exemplo, etoposida, taxol ou colquicina (ou análogos ou derivados destes).

O termo quantidade efetiva, quando aqui usado, é objetivado para abranger contextos tal como uma quantidade
10 farmacologicamente efetiva ou quantidade terapeuticamente efetiva. Em uma modalidade particular, será aparente que o contexto irá permitir que qualquer um habilitado na técnica reconheça, determine ou estabeleça uma quantidade efetiva. Por exemplo, uma quantidade efetiva no contexto de induzir
15 a morte celular ou de outra forma regular o desenvolvimento celular, diferenciação e/ou viabilidade terá um impacto funcional em um ou mais parâmetros mensuráveis. Uma quantidade terapeuticamente efetiva será compreendida, por exemplo, para afetar vantajosamente uma condição clínica
20 tal como a doença de câncer e sua progressão; tal quantidade pode fornecer pelo menos uma melhora temporária e/ou parcial da condição.

A invenção fornece modalidades de medicamentos e métodos de produção de medicamentos compreendendo um ou
25 mais compostos da invenção. A invenção fornece composições compreendendo um ou mais compostos para uso na produção de medicamentos. A invenção fornece métodos de uso de um ou mais compostos da invenção em uma célula. Em uma modalidade, tal uso é *in vitro*, *in vivo* ou *ex vivo*.

30 Quando aqui usado, o termo "célula cancerosa" é

objetivado para abranger definições conforme amplamente compreendido na técnica. Em uma modalidade, o termo refere-se a uma célula anormalmente regulada que pode contribuir para uma condição clínica de câncer em um humano ou animal.

5 Em uma modalidade, o termo pode ser referir a uma linha de célula em cultura ou uma célula dentro ou derivada de um humano ou corpo de animal. Uma célula cancerosa pode ser de uma ampla variedade de células diferenciadas, tecido, ou tipos de órgãos como é compreendido na técnica. Uma célula
10 cancerosa pode estar ao logo de uma série contínua ou espectro de desenvolvimento ou diferenciação e pode incluir uma forma de estágio anterior que é considerada pré-cancerosa.

O termo "alquil" refere-se a um monorradical de um
15 hidrocarboneto saturado ramificado ou não ramificado (de cadeia linear) e inclui grupos cicloalquil possuindo um ou mais anéis. A menos que de outra forma indicado, grupos alquil preferidos possuem de 1 a 30 átomos de carbono e mais preferidos são aqueles que contém de 1 a 22 átomos de
20 carbono. Grupos alquil pequenos são aqueles que possuem de 1 a 6 átomos de carbono incluindo grupos metil, etil, propil, butil, pentil e hexil, incluindo todos os isômeros destes. Grupos alquil longos são aqueles que possuem de 8 a 30 átomos de carbono e preferivelmente aqueles que possuem
25 de 12 a 22 átomos de carbono assim como aqueles de possuem de 12 a 20 átomos de carbono e aqueles que possuem de 16 a 18 átomos de carbono. O termo "cicloalquil" refere-se aos grupos alquil cíclicos possuindo preferivelmente de 3 a 30 átomos de carbono possuindo um único anel cíclico ou
30 múltiplos anéis. Grupos cicloalquil incluem, por meio de

exemplo, estruturas de anel único tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil e etc., ou estruturas de anéis múltiplos tais como adamantanil e etc.

O termo "alquenil" refere-se a um monorradical de um grupo hidrocarboneto insaturado ramificado ou não ramificado e a grupos cicloalquenil possuindo um ou mais anéis onde pelo menos um anel contém uma ligação dupla. A menos que de outra forma indicado, grupos alquil preferidos possuem de 1 a 30 átomos de carbono e mais preferidos são aqueles que contém de 1 a 22 átomos de carbono. Grupos alquenil podem conter uma ou mais ligações duplas ($C=C$) que pode(m) ser conjugada(s) ou não conjugada(s). Grupos alquenil preferidos são aqueles que possuem 1 ou 2 ligações duplas e incluem grupos ômega-alquenil. Grupos alquenil pequenos são aqueles que possuem de 2 a 6 átomos de carbono incluindo grupos etileno (vinil), propileno, butileno, pentileno e hexileno, incluindo todos os isômeros destes. Grupos alquenil longos são aqueles que possuem de 8 a 30 átomos de carbono e preferivelmente aqueles que possuem de 12 a 22 átomos de carbono assim como aqueles de possuem de 12 a 20 átomos de carbono e aqueles que possuem de 16 a 18 átomos de carbono. O termo "cicloalquenil" refere-se a grupos alquenil cíclicos de 3 a 30 átomos de carbono possuindo um único anel cíclico ou múltiplos anéis condensados em que pelo menos um anel contém uma ligação dupla ($C=C$). Os grupos cicloalquenil incluem, por meio de exemplo, estruturas de anel único tais como ciclopropenil, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclo-octenil, ciclo-octadienil e ciclo-octatrienil.

O termo "alquinil" refere-se a um monorradical de um

hidrocarboneto insaturado possuindo uma ou mais ligações triplas (C=C). A menos que de outra forma indicado, grupos alquil preferidos possuem de 1 a 30 átomos de carbono e mais preferidos são aqueles que contém de 1 a 22 átomos de carbono. Os grupos alquinil incluem etinil, propargil e etc. Grupos alquinil pequenos são aqueles que possuem de 2 a 6 átomos de carbono, incluindo todos os isômeros destes. Grupos alquinil longos são aqueles que possuem de 8 a 22 átomos de carbono e preferivelmente aqueles que possuem de 12 a 22 átomos de carbono assim como aqueles de possuem de 12 a 20 átomos de carbono e aqueles que possuem de 16 a 18 átomos de carbono.

Grupos alquil, alquenil e alquinil podem ser substituídos ou não substituídos. Grupos alquil, alquenil e alquinil podem ser opcionalmente substituídos conforme descrito e que podem conter substituintes que não hidrogênio dependentes do número de átomos de carbono no grupo e do grau de insaturação do grupo. A menos que de outra forma indicado, os grupos alquil, alquenil e alquinil substituídos preferivelmente contêm de 1 a 10, e mais preferivelmente de 1-6, e mais preferivelmente de 1, 2 ou 3 substituintes que não hidrogênio.

O termo geral hidrocarboneto é aqui usado como ele é compreendido na técnica para se referir a um composto ou grupo que consiste apenas dos elementos carbono (C) e hidrogênio (H).

O termo "alcoxi" (ou alcóxido) refere-se a um grupo (alquil)-O-, onde os grupos alquil são conforme definido acima. O termo alquenoxi (alquenóxico) refere-se a um grupo -O-alquenil onde os grupos alquenil são conforme definidos

acima e onde uma ligação dupla é preferivelmente não posicionada no carbono ligado ao oxigênio. O termo alquinoxí (alquinoxido) refere-se a um grupo -O-alquinil onde os grupos alquinil são conforme definidos acima e onde
5 uma ligação tripla é preferivelmente não posicionada no carbono ligado ao oxigênio.

O termo "alquilenos" refere-se a um dirradical de uma cadeia de hidrocarboneto saturada ramificada ou não ramificada, que a menos que de outra forma indicado, pode
10 ser de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 1 a 6 átomos de carbono ou de 2 a 4 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), mais geralmente $-(\text{CH}_2)_n-$, onde n varia de 1 a 10 ou mais preferivelmente de 1 a 6, ou n é 2, 3 ou
15 4. Grupos alquilenos podem ser ramificados, por exemplo, por substituição com substituintes de grupo alquil. Os grupos alquilenos podem ser opcionalmente substituídos conforme descrito acima. Os grupos alquilenos podem ter até dois substituintes que não hidrogênio por átomo de carbono.
20 Grupos alquilenos substituídos preferidos possuem 1, 2, 3 ou 4 substituintes que não hidrogênio. Grupos alquilenos substituídos com hidroxí são aqueles substituídos com um ou mais grupos OH. Grupos alquilenos substituídos com halogênio são aqueles substituídos com um ou mais halogênios, por
25 exemplo, um ou mais flúor. Os termos "alquilenos" e "alquinilenos" referem-se respectivamente a um dirradical de um alqueno ou alquino ramificado ou não ramificado. Grupos alquilenos, alquilenos e alquinilenos podem formar um anel quando ligados a um átomo ou entre dois átomos em uma
30 molécula.

O termo "heteroalquil" ou "heteroalquilenos" em geral refere-se a um grupo alquil ou grupo alquilenos (isto é, um dirradical), respectivamente, em que uma ou mais metades de CH_2 , CHR ou CR_2 (onde R é um substituinte que não hidrogênio) são substituídas por O, NR' , N, S, P, PR' , PO_3^- ou outros átomos que não carbono (isto é, heteroátomos) onde R' é hidrogênio, ou um grupo alquil, alquênil, alquinil ou aril opcionalmente substituído. Os termos "heteroalquênil" e "heteroalquinil" referem-se analogamente a grupos alquênil e alquinil, respectivamente, em que uma ou mais metades de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}-$ ou $-\text{CR}_2-$ (onde R é um substituinte que não hidrogênio) são substituídas com um heteroátomo. Os termos "heteroalquênileno" e "heteroalquinileno" referem-se aos dirradicais correspondentes.

O termo "heterocíclico" refere-se geralmente a um alcano cíclico, alqueno, alquino ou composto aril em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ (ou $-\text{CHR}-$ ou $-\text{CR}_2$) ou grupos de anel aril $-\text{CH=}$ (ou $-\text{CR=}$) são substituídos com um heteroátomo ou grupo de heteroátomos (por exemplo, $-\text{N=}$, $-\text{NR}'-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{P}-$, $-\text{PR}'-$ ou $-\text{PO}_3^-$). Anéis heterocíclicos exemplares estão ilustrados nos dirradicais heterocíclicos exemplares Mb-Mp (acima). Monorradicais heterocíclicos exemplares incluem aqueles em que uma das ligações abertas dos dirradicais Mb-Mp está ligada a H ou um substituinte que não hidrogênio.

O termo "aril" refere-se a um radical derivado formalmente pela remoção de um hidrogênio de uma molécula aromática. Uma molécula aromática é uma molécula que contém pelo menos um anel aromático, que é tipicamente um anel de 5 ou 6 membros. O termo "aromático" é usado tão amplamente

quanto ele é compreendido na técnica. Um anel aromático é tipicamente descrito como um anel planar (de carbonos e heteroátomos) em que $4n + 2$ pi elétrons são deslocados sobre o anel. Um grupo aril pode conter dois ou mais anéis

5 aromáticos fundidos que compartilham um par de carbonos ou heteroátomos. Grupos aril possuindo pelo menos um heteroátomo no anel aromático são designados grupos "heteroaril" Exemplos representativos de grupos aril são benzenos, alquilbenzenos, pirróis, furano, tiofenos,

10 piridinas, pirimidinas, piridazinas, pirazóis, imidazóis e pirazinas. Naftaleno (um anel aromático fundido) e quinolina (um anel heterocíclico aromático fundido) são exemplos adicionais. O termo "arilalquil" refere-se a um grupo alquil que é substituído com um ou mais grupos aril.

15 Mais geralmente, o grupo alquil pode carregar substituintes adicionais e o grupo aril é opcionalmente substituído conforme descrito aqui, grupos arilalquil exemplares são os grupos trifenilmetil ou um grupo metil substituído com fenil. O termo "alquilaril" refere-se a um grupo aril que é

20 substituído com um ou mais grupos alquil, conforme exemplificado por um grupo fenil substituído com metil (por exemplo, o grupo parametilfenil).

O termo "arileno" refere-se a um dirradical derivado formalmente pela remoção de dois hidrogênios de uma

25 molécula aromática. "Heteroarileno" refere-se a um dirradical formalmente derivado pela remoção de dois hidrogênios de uma molécula hetero-aromática (uma molécula heteroaril).

O termo "grupo éter" também "alcóxialquil" refere-se a

30 um grupo alquil em que um ou mais grupos $-CH_2-$ são

substituídos com -O-. A menos que de outra forma especificado, grupos alcóxialquil preferidos possuem de 3 a 30 átomos de carbono e mais preferivelmente possuem de 6 a 22 átomos de carbono. Grupos éter incluem grupos da fórmula: $-(\text{CH}_2)_a\text{-O-}]_b\text{-CH}_3$ onde a varia de 1 a 10, b varia de 1 a 6. Mais especificamente, a pode ser 2, 3 ou 4 e b pode ser 1, 2 ou 3. O termo "grupo tioéter" ou "tioalcoxialquil" refere-se a um grupo alquil em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ são substituídos com -S-. A menos que de outra forma especificado, grupos tioalcoxialquil preferidos possuem de 3 a 30 átomos de carbono e mais preferivelmente possuem de 6 a 22 átomos de carbono. Grupos tioalcoxialquil incluem grupos da fórmula: $-(\text{CH}_2)_a\text{-S-}]_b\text{-CH}_3$ onde a varia de 1 a 10, b varia de 1 a 6. O termo tioéter também inclui grupos "ditioalcoxialquil" que refere-se a um grupo alquil em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ são substituídos com -S-S- (ou dois grupos $-\text{CH}_2-$ adjacentes são substituídos com -S-). A menos que de outra forma especificado, grupos ditioalcoxialquil preferidos possuem de 3 a 30 átomos de carbono e mais preferivelmente possuem de 3 a 22 átomos de carbono. Grupos ditioalcoxialquil incluem grupos da fórmula: $-(\text{CH}_2)_a\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_b\text{-CH}_3$, onde a pode variar de 1 a 15 e b varia de 0 a 25. Grupos alcóxialquil, tioalcoxialquil e ditioalcoxialquil podem ser ramificados por substituição de um ou mais carbonos do grupo com grupos alquil.

O termo "alcoxialquilenos" refere-se a um dirradical de uma cadeia de hidrocarboneto saturada ramificada ou não ramificada em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ são substituído com -O-, que a menos que de outra forma indicado, pode ter

de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 1 a 6 átomos de carbono ou de 2 a 4 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ e mais geralmente $-\{(\text{CR}''_2)_a-\text{O}-\}_b-(\text{CR}''_2)_c$, onde R'' é hidrogênio ou alquil, a varia de 1 a 10, b varia de 1 a 6 e c varia de 1 a 10 ou mais preferivelmente a e c variam de 1 a 4 e b varia de 1 a 3. Grupos alcóxialquilenos podem ser ramificados, por exemplo, por substituição com substituintes de grupo alquil. O termo "tioalcóxialquileno" refere-se a um dirradical de uma cadeia de hidrocarboneto saturada ramificada ou não ramificada em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ são substituídos com $-\text{S}-$, que a menos que de outra forma indicado, pode ter de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 1 a 6 átomos de carbono ou de 2 a 4 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ e mais geralmente $-\{(\text{CR}''_2)_a-\text{S}-\}_b-(\text{CR}''_2)_c$, onde R'' é hidrogênio ou alquil, a varia de 1 a 10, b varia de 1 a 6 e c varia de 1 a 10 ou mais preferivelmente a e c variam de 1 a 4 e b varia de 1 a 3. Grupos tioalcóxialquilenos podem ser ramificados, por exemplo, por substituição com substituintes de grupo alquil. O termo "ditioalcóxialquileno" refere-se a um dirradical de uma cadeia de hidrocarboneto saturada ramificada ou não ramificada em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ são substituídos com $-\text{S}-\text{S}-$, que a menos que de outra forma indicado, pode ter de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 1 a 6 átomos de carbono ou de 2 a 4 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e mais

geralmente $-(\text{CR}''_2)_a\text{-S-S-}(\text{CR}''_2)_c$, onde R'' é hidrogênio ou alquil, a varia de 1 a 15 e c varia de 1 a 15 ou mais preferivelmente a e c variam de 1 a 6. Grupos ditioalcoxialquilenos podem ser ramificados, por exemplo,
 5 por substituição com substituintes de grupo alquil. Grupos ditioalcoxialquilenos preferíveis possuem um grupo -S-S- .

O termo "amino" refere-se ao grupo -NH_2 ou ao grupo $\text{-NR}'\text{R}'$ onde cada R' é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil,
 10 alquenil, cicloalquenil, alquinil, aril, heteroaril e heterocíclico, todos os quais são opcionalmente substituídos desde que ambos R' s não sejam hidrogênio.

Os termos "aminoalquil", "aminoalquenil" e "aminoalquinil" referem-se a grupos alquil, alquenil e
 15 alquinil, respectivamente, portando um ou mais substituintes amino. Estes termos também se aplicam a grupos alquil, alquenil e alquinil, respectivamente, em que um ou mais grupos -CH_3 , $\text{-CH}_2\text{-}$, -CH- ou -CH= são substituídos com $\text{-NR}'\text{R}'$, $\text{-NR}'\text{-}$, -N- ou -N= , onde R' é
 20 conforme definido acima.

O termo "aminoaril" refere-se a um grupo aril que é substituído com um ou mais grupos amino.

Os grupos alquil, alquenil, alquinil e aril são opcionalmente substituídos conforme discutido aqui e podem,
 25 dependendo do tamanho do grupo alquil, ter preferivelmente de 1 a 10 grupos substituintes. Grupos alquil substituídos incluem aqueles que carregam de 1 a 8 substituintes, de 1 a 5 substituintes, de 1 a 3 substituintes e 1 ou 2 substituintes. Grupos aril podem ser opcionalmente
 30 substituídos com grupos alquil, alquenil ou alquinil e os

grupos alquil, alquenil ou alquinil podem ser opcionalmente substituídos com grupos aril. É bem compreendido na técnica que a substituição de certos substituintes em certos átomos de carbono em grupos alquil, alquenil, alquinil e aril não é possível porque as espécies substituídas resultantes são instáveis à decomposição ou reação ou simplesmente porque não há método útil para síntese das espécies substituídas. As substituições dos grupos nos compostos desta invenção incluem apenas aquelas substituições que podem ser preparadas por métodos conhecidos ou por fácil adaptação de métodos conhecidos e que irão resultar em um composto substituído que possua realmente vida útil.

"Haloalquil" refere-se a alquil, conforme definido aqui, substituído por um ou mais haletos (por exemplo, F-, Cl-, I-, Br-) conforme definido aqui, que podem ser os mesmos ou diferentes. Um grupo haloalquil pode ser perhalogenado no qual todos os hidrogênios são substituídos por haletos. Um grupo haloalquil pode, por exemplo, conter de 1 a 10 substituintes de haleto. Os grupos haloalquil também incluem aqueles contendo de 1 a 5 haletos, aqueles contendo de 1 a 3 haletos e aqueles contendo 1 haleto. Grupos haloalquil representativos incluem, por meio de exemplo, trifluorometil, pentafluoroetil, 3-fluorododecil, 12,12,12-trifluorododecil, 2-bromooctil, fluorociclohexil, 3-bromo-6-cloroheptil e etc. Grupos haloalquil incluem grupos fluoroalquil e grupos perfluoroalquil. Similarmente, "haloalquenil" e "haloalquinil", referem-se respectivamente a grupos alquenil e grupos alquinil portando um ou mais substituintes de haleto. Estes grupos podem, por exemplo, conter de 1 a 10 substituintes de haleto. Estes grupos

também incluem aqueles contendo de 1 a 5 haletos, aqueles contendo de 1 a 3 haletos e aqueles contendo 1 haleto. Grupos haloalquenil e haloalquinil representativos incluem, por meio de exemplo, trifluoroetileno, tricloroetileno, 5 3,3,3-trifluoro-1,2-propeno e trifluoropropino ($-C=C-CF_3$). Grupos haloalquenil e haloalquinil incluem fluoroalquenil e perfluoroalquenil assim como grupos fluoroalquinil.

"Haloaril" refere-se a aril, conforme definido aqui, substituídos por um ou mais haletos (por exemplo, F-, Cl-, 10 I-, Br-) conforme definido aqui, que podem ser os mesmos ou diferentes. Um grupo haloaril pode ser perhalogenado no qual todos os hidrogênios são substituídos por haletos. Qualquer um ou mais dos hidrogênios em um grupo aril pode ser substituído com um haleto. Um anel fenil pode, por 15 exemplo, ter até cinco substituintes de halogênio no anel. Grupos haloaril incluem aqueles que possuem de 1 a 10 haletos, aqueles possuindo de 1 a 5 haletos, aqueles possuindo de 1 a 3 haletos e aqueles possuindo 1 ou 2 haletos. Grupos haloaril incluem grupos fluoroaril e grupos 20 perfluoroaril. Grupos haloaril representativos incluem para-clorofenil, para-fluorofenil, orto,orto-difluorofenil, meta,meta-diclorofenil, orto,orto,meta-trifluorofenil.

"Hidroxiálquil", "hidroxiálquenil" e "hidroxiálquinil" referem-se a grupos alquil, alquenil e alquinil, 25 respectivamente, substituídos com um ou mais hidróxidos (grupos hidroxil). Estes grupos podem conter de 1 a 10 substituintes hidróxido. Estes grupos também incluem aqueles contendo de 1 a 5 hidróxidos, aqueles contendo de 1 a 3 hidróxidos e aqueles contendo 1 ou 2 hidróxidos. Grupos 30 "hidroxiálquil", "hidroxiálquenil" e "hidroxiálquinil"

representativos incluem, entre muito outros, 3-hidroxipropil, 2, 3-dihidroxipropil, 2,4-dihidroxibutil, 3,4-dihidroxi-3-metilbutil, 4-hidroxi-2, 3-butenil, 2-hidroxi-4, 5-pentenil e 5-hidroxi-2,3-pentinil.

5 "Hidroxiaril" refere-se a grupos aril conforme aqui definido, substituído por um ou mais hidróxidos, que podem ser os mesmos ou diferentes. Qualquer um ou mais dos hidrogênios em um grupo aril pode ser substituído com um hidróxido. Um anel fenil pode, por exemplo, ter até cinco
10 substituintes hidróxidos no anel. Grupos hidroxiaril incluem aqueles que possuem de 1 a 10 hidróxidos, aqueles possuindo de 1 a 5 hidróxidos, aqueles possuindo de 1 a 3 hidróxidos e aqueles possuindo 1 ou 2 hidróxidos. Grupos hidroxiaril representativos incluem para-hidroxifenil,
15 orto,orto-dihidroxifenil, meta,para-dihidroxifenil, orto,orto,para-trihidroxifenil.

Como para quaisquer dos grupos acima que contêm um ou mais substituintes, é compreendido que tais grupos não contêm qualquer substituição ou padrões de substituição que
20 são estericamente não razoáveis e/ou sinteticamente não factíveis. Além disso, os compostos desta invenção incluem todos os isômeros estereoquímicos que surgem da substituição destes compostos.

Os compostos desta invenção podem conter um ou mais
25 centros quirais. Conseqüentemente, esta invenção é objetivada para incluir misturas racêmicas, diastereômeros, enanciômeros e misturas enriquecidas em um ou mais estereoisômeros. O escopo da invenção conforme descrito e reivindicado abrange as formas racêmicas dos compostos
30 assim como os enanciômeros individuais e misturas não-

racêmicas destes. Enantiômeros preferidos podem ser isolados de misturas racêmicas por qualquer método conhecido daqueles habilitados na técnica, incluindo cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e a
5 formação e cristalização de sais quirais ou preparados por métodos aqui descritos. Veja, por exemplo, Jacques, e outros, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., e outros, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of*
10 *Carbon Compounds* (McGraw-Hill, N.Y., 1962); Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind. 1972).

A invenção relaciona-se geralmente aos compostos de
15 fórmula **FX1**, acima, onde as variáveis da fórmula estão definidas acima. A invenção também se relaciona a composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêutica de um ou mais compostos de fórmula **FX1** em combinação com um veículo ou excipiente farmacêuticamente
20 aceitável. A invenção relaciona-se ao uso de um ou mais compostos de fórmula **FX1** sozinhos ou em combinação entre si para modulação de morte celular e/ou apoptose em uma célula alvo. A invenção usa um ou mais compostos de fórmula **FX1** sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes
25 quimioterapêuticos que não um composto de fórmula **FX1**.

A invenção relaciona-se ao uso de um ou mais compostos de fórmula **FX1** sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêuticos que não um composto de fórmula **FX1** para inibição do crescimento e/ou metástase de células
30 cancerosas.

Em modalidades específicas, a invenção fornece ésteres fosfonato, incluindo aqueles onde Y é um halogênio, particularmente cloro, de fórmula FX1 onde os anéis A, B e C são opcionalmente substituídos por anéis fenil. Mais especificamente, os anéis A, B e C são anéis fenil ou anéis fenil portando um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 3 átomos de carbono) ou pequenos grupos alcóxido (possuindo de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 3 átomos de carbono).

Em modalidades específicas, a invenção fornece ésteres fosfonato, incluindo aqueles onde Y é um halogênio, particularmente cloro, de fórmula FX1 onde um ou mais dos anéis A, B e C são anéis piridil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

Em modalidades específicas, a invenção fornece ésteres fosfonato, incluindo aqueles onde Y é um halogênio, particularmente cloro, de fórmula FX1 onde um ou mais dos anéis A, B e C são anéis pirimidil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

Em modalidades específicas, a invenção fornece ésteres fosfonato, incluindo aqueles onde Y é um halogênio, particularmente cloro, de fórmula FX1 onde um ou mais dos

anéis A, B e C são anéis piridazil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

Em modalidades específicas, a invenção fornece ésteres fosfonato, incluindo aqueles onde Y é um halogênio, particularmente cloro, de fórmula **FX1** onde um ou mais dos anéis A, B e C são anéis pirazil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

Em modalidades específicas, um ou mais de X_A , X_B ou X_C são átomos de halogênio, grupos hidróxido, pequenos grupos alquil ou pequenos grupos alcóxido.

Em modalidades específicas, um de X_A , X_B ou X_C é um átomo de halogênio, um grupo hidroxil, pequeno grupo alquil ou pequeno grupo alcóxido.

Em modalidades específicas, X_A , X_B ou X_C representam um ou mais substituintes que não hidrogênio nas posições *meta* e/ou *para* nos anéis A, B ou C.

Em modalidades específicas, cada um de X_A , X_B e/ou X_C representa um substituinte que não hidrogênio único em um anel. Mais especificamente, cada um de X_A , X_B e/ou X_C representa um único substituinte de halogênio, hidróxido, pequeno alquil ou pequeno alcóxido em um anel. Em modalidades mais específicas, cada um de X_A , X_B e/ou X_C representa um único substituinte na posição *para* do anel, e particularmente representa um único substituinte de

halogênio, hidróxido, pequeno alquil ou pequeno alcóxido em uma posição *meta* no anel. Em modalidades mais específicas, cada um de X_A , X_B e/ou X_C representa um único substituinte na posição *meta* do anel, e particularmente representa um
5 único substituinte de halogênio, hidróxido, pequeno alquil ou pequeno alcóxido em uma posição *meta* no anel.

Em modalidades específicas, n é 0.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1** onde Y é OR^1 , mas
10 excluem aqueles em que um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo OH na posição *para* no anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção onde Y é OR^1 são aqueles da fórmula **FX1** onde Y é OR^1 , mas excluem aqueles em que um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C
15 representam um único grupo alcóxido na posição *para* no anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1** onde Y é OR^1 , mas excluem aqueles em que um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C
20 representam um único grupo metóxido ou etóxido na posição *para* no anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1** onde Y é OR^1 , mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos
25 grupos alquil não substituídos e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo OH na posição *para* no anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos alquil não
30 substituídos e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um

único grupo alcóxico na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos alquil não
5 substituídos e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo metóxico ou etóxico na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos metil,
10 etil ou propil e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo OH na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos metil,
15 etil ou propil e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo alcóxico na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos metil,
20 etil ou propil e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo metóxico ou etóxico na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos alquil não
25 substituídos e cada um de X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênio.

Em modalidades específicas, OR^2 não é substituído com um halogênio.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde R^1 e R^2 são
30 grupos que não grupos etil ou metil.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde R^1 e R^2 são grupos que não grupos alquil possuindo de 1 a 3 átomos de carbono.

5 Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde n é 0, cada um de X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênios e R^1 e R^2 são grupos que não grupos alquil possuindo de 1 a 3 átomos de carbono.

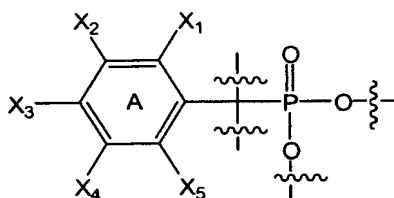
10 Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde n é 0, cada um de X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênios e R^1 e R^2 são grupos que não grupos etil e metil.

15 Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde R^1 e R^2 são grupos que não grupos fenil não substituído.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde n é 0 e R^1 e R^2 são grupos que não grupos fenil não substituído.

20 Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde n é 0, cada um de X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênios e R^1 e R^2 são grupos que não grupos fenil não substituído.

25 As posições do anel nos anéis A, B e C da fórmula **FX1** são definidas como as posições *orto*, *meta* ou *para* do anel em relação à ligação que conecta o anel ao átomo de carbono conforme ilustrado para o anel A:



onde os substituintes X_1 e X_5 são substituintes orto, os substituintes X_2 e X_4 são substituintes meta e o substituinte X_3 é o substituinte para. Será avaliado que outras convenções de nomenclatura podem ser empregadas para
5 designar as posições de substituintes em um dado anel.

Em modalidades específicas, onde X_A , X_B e/ou X_C representam substituintes de anel diferentes de hidrogênio, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquil, alcóxido, tiol, tioalcóxido, amina
10 $(-N(R')_2)$, $R'-CO-$, $R'O-CO-$, $(R')_2N-CO-$, $R'O-COO-$, $(R')_2N-COO-$, éter, tioéter, alquenil, alquinil, onde os átomos de carbono dos grupos podem ser opcionalmente substituídos, os grupos X_A , X_B , X_C contém de 1 a 6 átomos de carbono. Em outras modalidades específicas, R' de tais grupos de
15 substituinte são selecionados de hidrogênio, metil, etil, propil, butil, pentil ou hexil que podem ser opcionalmente substituídos. Em modalidades específicas, X_A , X_B e/ou X_C representam substituintes de anel diferentes de hidrogênio, selecionados a partir do grupo consistindo de grupos
20 alquil, alcóxido, $R'-CO-$, $R'O-CO-$, $R'O-COO-$, éter, alquenil, e/ou alquinil onde R' é hidrogênio ou grupos alquil opcionalmente substituídos. Em modalidades específicas, átomos de carbono de um ou mais substituintes de X_A , X_B e/ou X_C são substituídos com um ou mais átomos de
25 halogênio e/ou um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, X_A , X_B e/ou X_C são selecionados a partir do grupo consistindo de grupos flúor, cloro, hidróxido, alquil fluoretado, alcoxi fluoretado, alquenil fluoretado, alquinil fluoretado, alquil clorado,
30 alcoxi clorado, alquenil clorado e/ou alquinil clorado.

Em modalidades específicas, X_A , X_B e/ou X_C são selecionados a partir do grupo consistindo de grupos alquil, grupos alquenil e/ou grupos alquinil e particularmente aqueles possuindo de 1 a 6 átomos de carbono e particularmente aqueles em que os grupos alquil, alquenil ou alquinil são substituídos com um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, X_A , X_B e/ou X_C são selecionados a partir do grupo consistindo de grupos hidrogênio, hidróxido e/ou alquil que são substituídos com um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C contêm de 1 a 6 átomos de carbono. Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C contêm de 3 a 8 átomos de carbono. Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C contêm de 8 a 12 átomos de carbono. Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C contêm mais de 10 átomos de carbono.

Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C são selecionados a partir do grupo consistindo de amina ($-N(R'')_2$), $R''CO-$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$ e $(R'')_2N-COO-$, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios ou hidróxidos. Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C são selecionados a partir do grupo consistindo de amina ($-N(R'')_2$), $R''CO-$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$ e $(R'')_2N-COO-$, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos aril opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios ou hidróxidos.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 , independentemente

um do outro, são selecionados a partir do grupo consistindo de grupos alquil, alquenil, alquinil, éter, tioéter ou aril não substituídos. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil, éter, tioéter, ou aril, que são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos de halogênio, hidróxido, alquil ou alcóxido.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são os mesmos grupos. Em outras modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos diferentes.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, alquenil ou alquinil halogenados. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, alquenil ou alquinil fluoretados. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil fluoretados. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil fluoretados compreendendo uma porção $-CF_3$.

Em modalidades específicas, pelo menos um de R^1 ou R^2 é $[(-CH_2)_m-M-R_3]$:

----- $(CH_2)_m-M$ ----- R_3

Onde m é 0 ou um inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2), M é um alquilenos cíclico, alquenileno cíclico, alquilenos heterocíclico, arileno ou heteroarileno e R_3 é um grupo alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil ou aril possuindo de 2 a 20 átomos de carbono. R_3 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes diferentes de hidrogênio selecionados a partir do grupo consistindo de opcionalmente substituído com um ou mais grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, amina, $(-N(R''))_2$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$

, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano.

5 Em modalidades específicas, R_3 é um grupo $-(CH_2)_r-COOR_5$ onde r é um inteiro variando de 1 a 20 (incluindo 1 a 3, 1 a 6, 1 a 10, 8 a 20, entre outros) e R_5 é hidrogênio ou um grupo alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil ou aril.

10 Em modalidades específicas, pelo menos um de R^1 ou R^2 é um grupo alquil substituído com um $R'O-CO-$, $(R')_2N-CO-$, $R'O-COO-$ ou $(R')_2N-COO-$ onde R' é definido acima e é, particularmente, um grupo alquil. Mais especificamente pelo menos um de R^1 ou R^2 é um grupo alquil substituído com um
15 $R'O-CO-$ onde R' é hidrogênio ou um grupo alquil.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos metil, etil ou propil. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, que não grupos metil. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, que não grupos
20 etil.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil possuindo de 3 a 6 átomos de carbono que são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, particularmente flúor ou grupos hidróxido. Em modalidades específicas, R^1
25 e R^2 são grupos alquil possuindo de 6 a 10 átomos de carbono que são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, particularmente flúor ou grupos hidróxido. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil possuindo mais de 10 átomos de carbono que são
30 opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios,

particularmente flúor ou grupos hidróxido. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil ramificados opcionalmente substituídos com um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquenil contendo uma única ligação dupla que são
5 opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, particularmente flúor ou um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquinil contendo uma única ligação tripla que são
10 opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, particularmente flúor ou um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 juntos formam um alquilenos opcionalmente substituído, ou dirradical alquenileno possuindo 2 átomos de carbono. Em modalidades
15 específicas, R^1 e R^2 juntos formam um alquilenos, ou grupo alquenileno possuindo 2 átomos de carbono que é substituído com um ou dois grupos $R'-OCO-$ onde R' é hidrogênio ou um grupo alquil, particularmente um grupo alquil possuindo de 1 a 6 átomos de carbono.

20 Em modalidades específicas, n na fórmula **FX1** é 0 e nas outras modalidades n é 1.

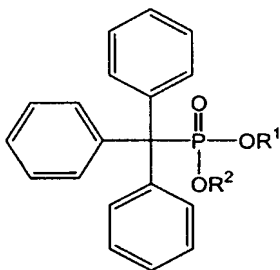
Nas modalidades específicas, nenhum de R^1 ou R^2 é ou contém um nucleosídeo. Nas outras modalidades específicas, nenhum de R^1 ou R^2 é ou contém um aminoácido ou um
25 peptídeo.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 não são ambos grupos metil. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 não são ambos grupos etil. Em modalidades específicas, quando um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C é hidróxido, então ambos R^1 e R^2 não
30 podem ser metil. Em outras modalidades específicas, quando

um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C é substituinte para-hidróxido, então ambos R^1 e R^2 não podem ser metil. Em modalidades específicas, quando um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C é/são hidróxido, então ambos R^1 e R^2 não podem ser etil. Em
 5 outras modalidades específicas, quando um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C é/são substituinte para-hidróxido, então ambos R^1 e R^2 não podem ser etil.

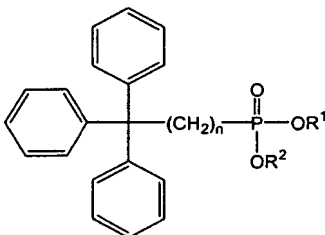
Em modalidades específicas, Y é cloro.

Em modalidades específicas, a invenção fornece
 10 compostos de fórmula **FX2**:



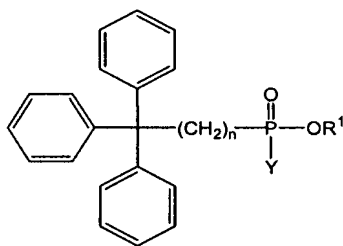
onde R^1 e R^2 são conforme definido acima e, particularmente, são grupos alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em modalidades específicas, a invenção
 15 fornece compostos da fórmula **FX2** onde R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos metil, etil ou propil. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil substituídos com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

Em outras modalidades específicas, a invenção fornece
 20 compostos de fórmula **FX2A**:



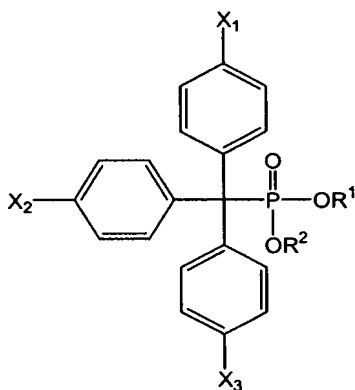
onde n varia de 1 a 6, preferivelmente 1 a 2; e R^1 e R^2 são conforme definidos acima e, particularmente, são grupos alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em 5 modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil substituídos com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

Em outras modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX2B**:



10 onde Y é um halogênio, particularmente Cl ou F; n varia de 1 a 6, preferivelmente 1 a 2; e R^1 é conforme definido acima e, particularmente, é um grupo alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em modalidades 15 específicas, R^1 é um grupo alquil substituído com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3**:



onde grupos X_{1-3} podem ser qualquer um dos grupos listados acima para X_{A-C} e R^1 e R^2 são conforme definidos acima. Em modalidades específicas, qualquer um ou mais de X_{1-3} são halogênios, particularmente flúor ou são hidróxidos e o restante de X_{1-3} são hidrogênios. Em outras modalidades, todos de X_{1-3} são halogênios, particularmente flúor, ou todos de X_{1-3} são hidróxidos.

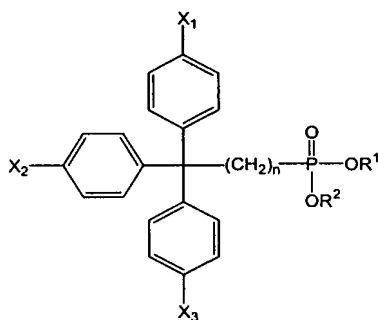
Em outras modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil substituídos com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos da fórmula **FX3**, onde R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos alquil. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos da fórmula **FX3**, onde R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos metil, etil ou propil. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos da fórmula **FX3**, onde dois ou três de X_1 , X_2 e X_3 são outros grupos que não grupos OH ou grupos alcóxi. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos da fórmula **FX3**, onde dois ou três de X_1 , X_2 e X_3 são outros grupos que não grupos OH, metoxi ou etoxi. Em modalidades específicas, um ou dois de X_{1-3} são grupos OH e os outros de X_{1-3} são outros grupos que não hidrogênios. Em modalidades específicas, um ou dois de X_{1-3} são grupos OH e os outros de X_{1-3} são outros grupos que não halogênios. Em modalidades específicas, um ou dois de X_{1-3} são grupos OH e os outros de X_{1-3} são outros grupos que não cloro. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3** em que todos de

X_{1-3} são grupos OH ou grupos alcóxi. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3** em que todos de X_{1-3} são grupos OH, grupos metoxi ou grupos etoxi. Em modalidades específicas, a invenção fornece

5 compostos de fórmula **FX3** onde um ou dois de X_{1-3} são grupos OH, metoxi ou etoxi e R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos metil, etil ou propil. Em modalidades específicas.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3A**:

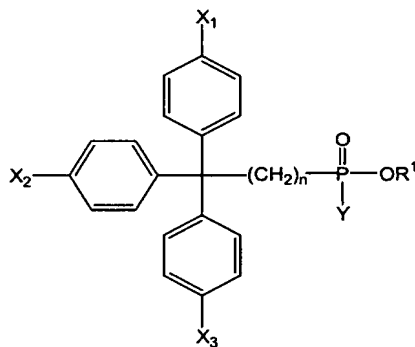


10 onde n varia de 1 a 6 ou particularmente 1 ou 2; grupos X_{1-3} podem ser qualquer um dos grupos listados acima para X_{A-C} e R^1 e R^2 são conforme definidos acima. Em modalidades específicas, qualquer um ou mais de X_{1-3} são

15 halogênios, particularmente flúor ou são hidróxidos e o restante de X_{1-3} são hidrogênios. Em outras modalidades, todos de X_{1-3} são halogênios, particularmente flúor, ou todos de X_{1-3} são hidróxidos. Em outras modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais

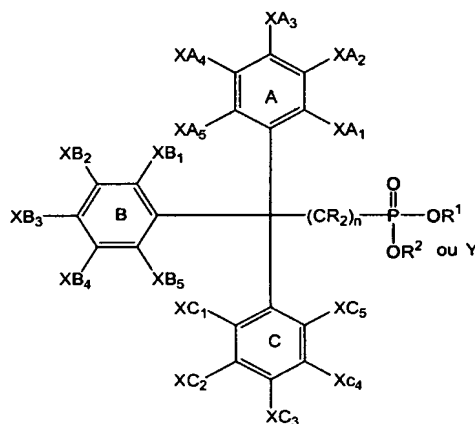
20 de 10 átomos de carbono. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil substituídos com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3B**:



onde Y é um halogênio, particularmente cloro ou flúor;
 n é 0 ou variar de 1 a 6, ou particularmente 0 ou 1 ou 2;
 grupos X_{1-3} podem ser qualquer um dos grupos listados acima
 para X_{A-C} e R^1 é conforme definido acima. Em modalidades
 5 específicas, qualquer um ou mais de X_{1-3} são halogênios,
 particularmente flúor ou são hidróxidos e o restante de X_{1-3}
 são hidrogênios. Em outras modalidades, todos de X_{1-3} são
 halogênios, particularmente flúor, ou todos de X_{1-3} são
 hidróxidos. Em outras modalidades específicas, R^1 é um
 10 grupo alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a
 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em
 modalidades específicas, R^1 é um grupo alquil substituído
 com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

A invenção também fornece ésteres fosfonato de fórmula
 15 **FX3D**:



onde R, n, R^1 , R^2 , Y, anéis de aril A, B e C em geral
 possuem as definições conforme acima ou qualquer combinação

das definições acima e onde XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} são substituintes nos anéis A, B e C, respectivamente. Note que dependendo da estrutura do anel A, B ou C, o anel pode acomodar menos de 5 substituintes. Em modalidades

5 específicas, todos de XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} podem ser hidrogênios, de modo que os anéis sejam não substituídos. Os anéis A, B e C podem ser substituídos da mesma forma ou diferencialmente substituídos. Cada um de XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} pode ser o mesmo substituinte ou substituintes diferentes.

10 Em geral, cada um de XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} pode assumir qualquer uma das definições listadas acima para os grupos X_A , X_B ou X_C . Cada anel pode conter um, dois, três, quatro ou cinco substituintes que não hidrogênio dependendo da estrutura do anel e particularmente dependendo do número de

15 carbonos ou heteroátomos no anel que pode carregar um substituinte. Anéis A, B e C substituídos preferidos possuem um, dois ou três substituintes. Em uma modalidade específica, os anéis A, B e C substituídos carregam um único substituinte para (XA_3 , XB_3 ou XC_3). Em modalidades

20 específicas, um, dois ou três de XA_3 , XB_3 ou XC_3 pode(m) ser grupos hidróxido ou grupos alcóxido. Em modalidades específicas, um, dois ou três de XA_3 , XB_3 ou XC_3 pode(m) ser grupos hidróxido ou grupos alcóxido com outros dos grupos XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} sendo hidrogênios. Em modalidades

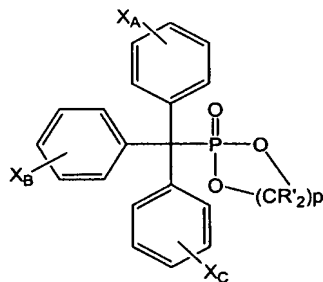
25 específicas, um, dois ou três de XA_3 , XB_3 ou XC_3 pode(m) ser halogênios. Em modalidades específicas, um, dois ou três de XA_3 , XB_3 ou XC_3 pode(m) ser halogênios com outros dos grupos XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} sendo hidrogênios.

Em modalidades específicas da fórmula **FX3D**, quando n é

30 0 e dois de XA_3 , XB_3 ou XC_3 são OH, o outro de XA_3 , XB_3 ou

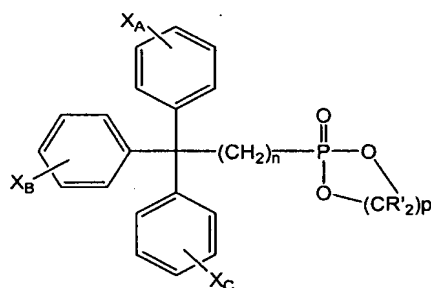
XC_3 é um substituinte que não um halogênio ou grupo hidrocarboneto. Em modalidades específicas da fórmula **FX3D**, quando n é 0 e dois de XA_3 , XB_3 ou XC_3 são grupos OH, então R_1 e R_2 são grupos que não grupos alquil, arilalquil ou aril não substituídos e outros grupos que não grupos alquil, arilalquil ou aril substituídos com halogênios ou grupos hidrocarboneto. Em modalidades específicas da fórmula **FX3D**, quando n é 0, todos os três de XA_3 , XB_3 ou XC_3 são grupos OH. Em modalidades específicas da fórmula **FX3D**, quando n é 0 e dois de XA_3 , XB_3 ou XC_3 são OH, OR^2 é substituído com Y. Em modalidades específicas da fórmula **FX3D**, quando n é 0 e dois de XA_3 , XB_3 ou XC_3 são OH, então um ou mais dos anéis aril A, B e C contém um ou mais heteroátomos, particularmente um ou mais átomos N. Em modalidades específicas de fórmula **FX3D**, quando n é 0 e XA_3 e XC_3 são ambos OH, então nenhum de XA_2 ou XA_4 é um halogênio ou grupo metil. Em modalidades específicas de fórmula **FX3D**, quando n é 0 e XA_3 e XC_3 são ambos OH, então nenhum de XA_2 ou XA_4 é um halogênio ou grupo hidrocarboneto. Em modalidades específicas de fórmula **FX3D**, quando n é 0 e XA_3 e XC_3 são ambos OH, então pelo menos um de XA_{1-2} , XA_{4-5} , XB_{1-5} , XC_{1-2} e XC_{4-5} é um substituinte que não halogênio, hidróxido ou hidrocarboneto.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX4**:



onde X_{A-C} são conforme definidos acima, R' independente de outro R' na molécula, são hidrogênio ou grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos e p é um inteiro variando de 2 a 6 e p é preferivelmente 2, 3 ou 4. R' são opcionalmente substituídos com grupos selecionados a partir de grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, amino, $(-N(R''))_2$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano. Em modalidades específicas, um ou mais R' é um grupo $R''O-CO-$, onde R'' é hidrogênio ou um grupo alquil.

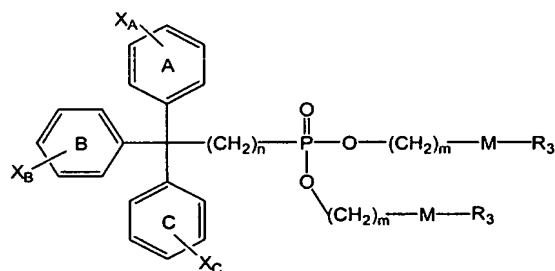
Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX4A**:



onde X_{A-C} são conforme definidos acima, R' independente de outro R' na molécula, são hidrogênio ou grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos e p é um inteiro variando de 2 a 6 e p é preferivelmente 2, 3 ou 4. R' são opcionalmente substituídos com grupos selecionados a partir de grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, amino, $(-N(R''))_2$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil,

alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano. Em modalidades específicas, um ou mais R' é um grupo R''O-CO-, onde R'' é hidrogênio ou um grupo alquil.

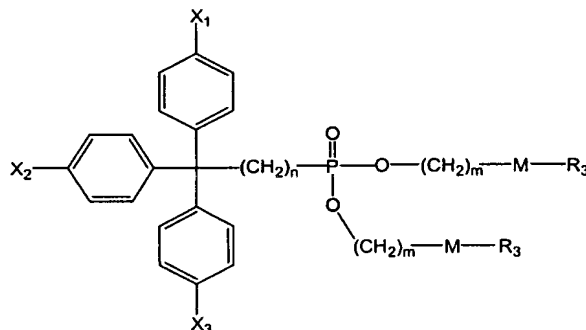
5 Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX5**:



onde X_{A-C} e n são conforme definidos acima e m é 0 ou um inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2), M é um alquilenos, alquenileno, alquilenos cíclico, alquenileno cíclico, alcóxialquil, alcoxialquilenos, aminoalquil, aminoalquilenos, alquilenos heterocíclico, arileno ou heteroarileno e R_3 é um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos possuindo de 2 a 20 átomos de carbono. R_3 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes diferentes de hidrogênio selecionados a partir do grupo consistindo de opcionalmente substituído com um ou mais grupos halogênios, hidróxidos, tióis, amina, $(-N(R''))_2$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um
 10 do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos halogênios, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano. Em modalidades específicas, R_3 é um grupo $-(CH_2)_r-COOR_5$ onde r é um inteiro variando de 1 a 20 (incluindo 1 a 3, 1 a 6,
 15 1 a 10, 8 a 20, entre outros) e R_5 é hidrogênio ou um grupo
 20
 25

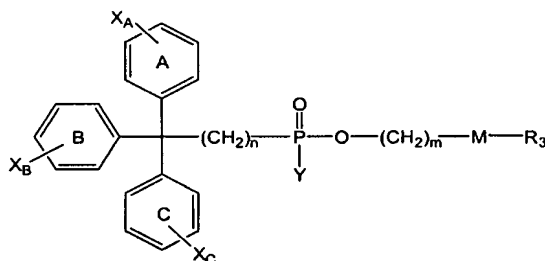
alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituído.

Em outras modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX5A**:



5 onde grupos X_{1-3} são aqueles definidos para X_{A-C} e n , m , M e R_3 são conforme definido acima na fórmula **FX5**.

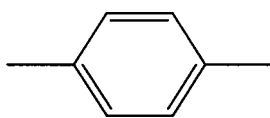
Em outras modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX5B**:



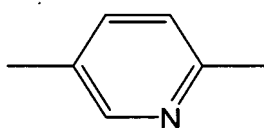
onde X_{A-C} e n são conforme definidos acima, Y é um
 10 halogênio, preferivelmente cloro ou flúor, m é 0 ou um
 inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2), M é um
 alquilenos cíclico, alquilenos cíclico, alquilenos
 heterocíclico, arileno ou heteroarileno e R_3 é um grupo
 alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil ou
 15 aril possuindo de 2 a 20 átomos de carbono. R_3 é
 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes
 diferentes de hidrogênio selecionados a partir do grupo
 consistindo de opcionalmente substituído com um ou mais
 grupos halogênicos, hidróxidos, tióis, amina, $(-N(R'')_2)$,

$R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos halogênicos, hidróxidos, 5 tióis, nitro, ciano e/ou isociano. Em modalidades específicas, R_3 é um grupo $-(CH_2)_r-COOR_5$ onde r é um inteiro variando de 1 a 20 (incluindo 1 a 3, 1 a 6, 1 a 10, 8 a 20, entre outros) e R_5 é hidrogênio ou um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituído.

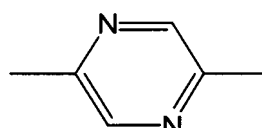
10 Exemplos não limitantes do dirradical M incluem entre outros:



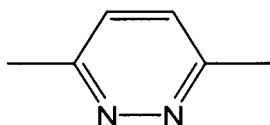
Ma



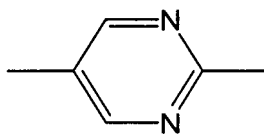
Mb



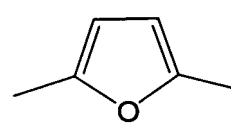
Mc



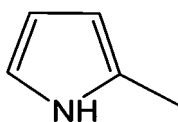
Md



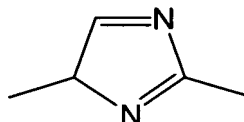
Me



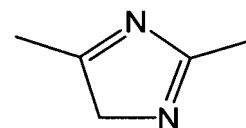
Mf



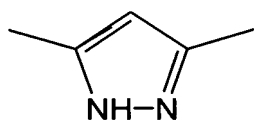
Mg



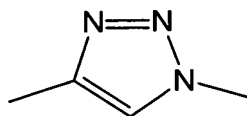
Mh



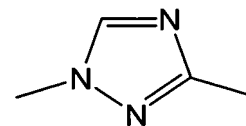
Mi



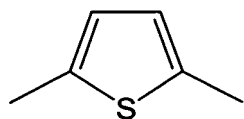
Mj



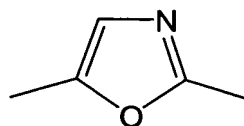
Mk



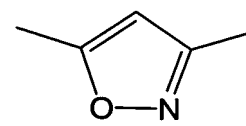
Ml



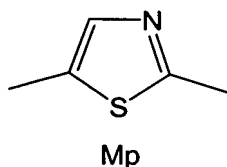
Mm



Mn

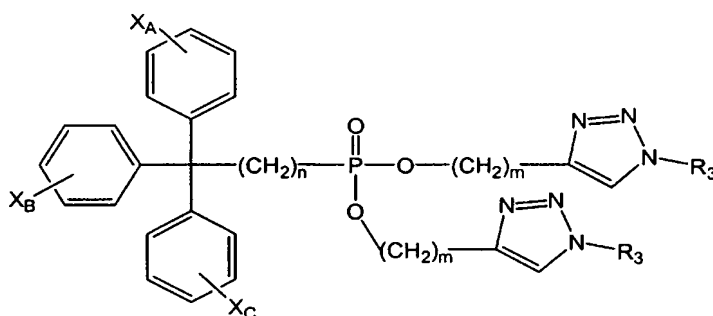


Mo



Em modalidades específicas, M é um alquilenos heterocíclico ou um heteroarileno possuindo 5 ou 6 átomos de anel dos quais 1, 2 ou 3 são átomos de nitrogênio. Em modalidades mais específicas, M é um dirradical de 1,2,3-triazoleno ou um dirradical de 1,2,4-triazoleno.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX5C**:



onde X_{A-C} e n são conforme definidos acima e m é um inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2) e R_3 é um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituído possuindo de 1 a 20 átomos de carbono. R_3 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes diferentes de hidrogênio selecionados a partir do grupo consistindo de opcionalmente substituído com um ou mais grupos halogênicos, hidróxidos, tióis, amina, $(-N(R''))_2$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos halogênicos, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano. Em modalidades

específicas, R_3 é um grupo $-(CH_2)_r-COOR_5$ onde r é um inteiro variando de 1 a 20 (incluindo 1 a 3, 1 a 6, 1 a 10, 8 a 20, entre outros) e R_5 é hidrogênio ou um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituído.

5 A invenção também se relaciona a composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêutica de um ou mais compostos de qualquer uma das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**, **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C** em combinação com um veículo ou excipiente
10 farmaceuticamente aceitável. A invenção relaciona-se ao uso de um ou mais compostos das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**, **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C** sozinhas ou em combinação entre si para modulação de morte celular e/ou apoptose em uma célula alvo. A invenção usa um
15 ou mais compostos das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**, **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C** sozinhas ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêuticos que não um composto das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**,
20 **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C**.

 A invenção relaciona-se ao uso de um ou mais compostos das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**, **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C** sozinhas ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêuticos que
25 não um composto das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**, **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C** para inibir o crescimento e/ou a metástase de células cancerosas.

 Em modalidades específicas, a invenção fornece
30 compostos conforme ilustrado no Esquema 1, incluindo os

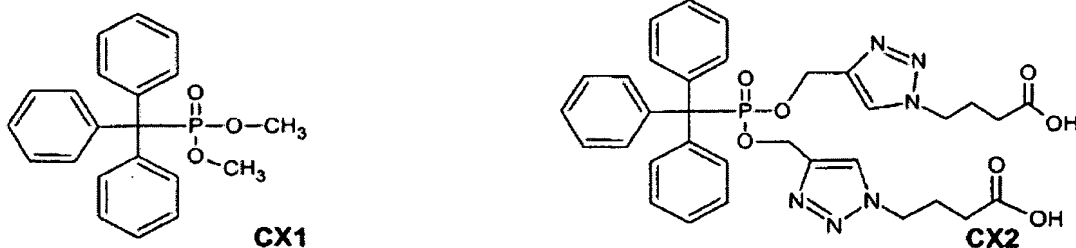
compostos CX1-CX17 assim como CX20, CX40, RPhos2 e RPhos4, RPhos5, RPhos6, RPhos7 e RPhos8.

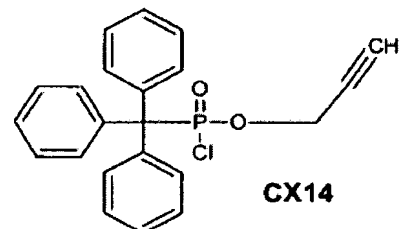
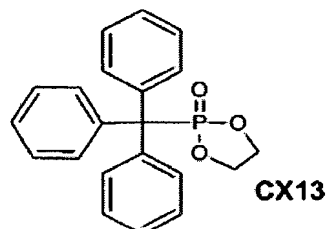
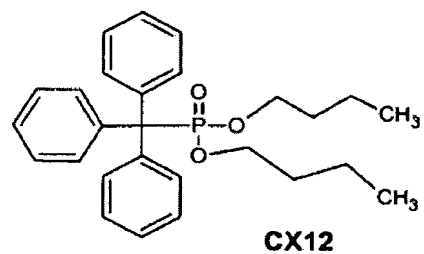
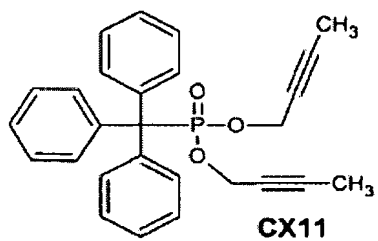
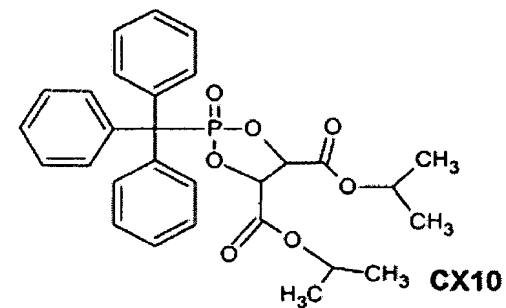
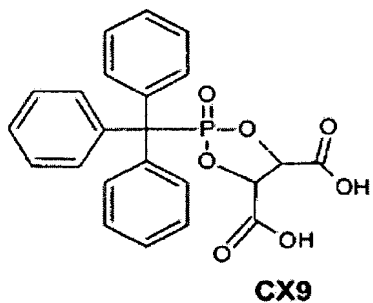
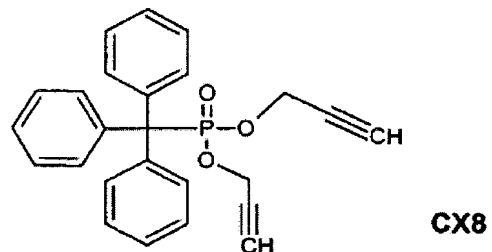
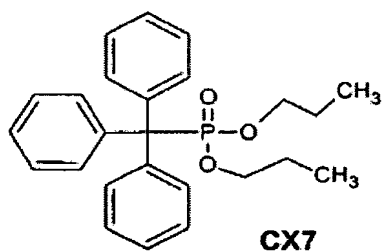
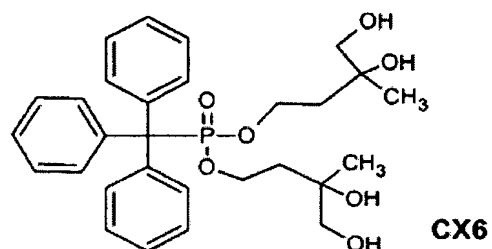
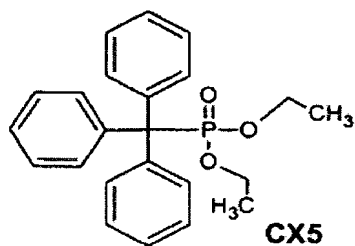
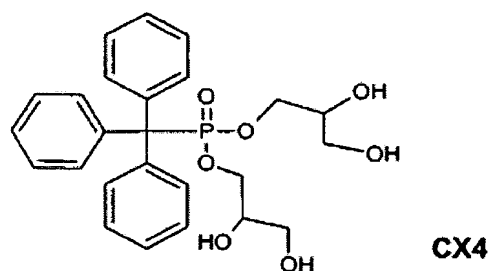
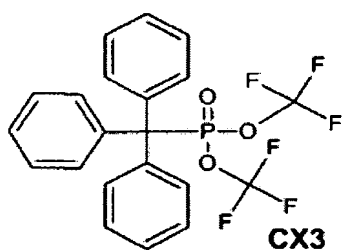
Os compostos da invenção são úteis geralmente para o tratamento de qualquer tipo de câncer. Certos compostos da invenção exibem eficácia contra uma variedade de diferentes tipos de células cancerosas. Os compostos da invenção são úteis de uma maneira geral para o tratamento de melanoma, leucemia, por exemplo, leucemia mieloide crônica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) e leucemia mieloide aguda (AML), linfoma, câncer de pulmão, renal ou de cérebro, câncer do SNC, neuroblastoma, tumores sólidos e tumores sanguíneos.

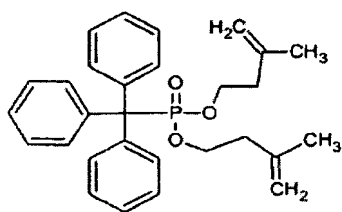
Os compostos da invenção exibem eficácia particular em células de melanoma. Isto é de particular interesse porque as células de melanoma são geralmente conhecidas na técnica por serem resistentes aos agentes quimioterapêuticos. Melanoma é altamente metastático. A eficácia dos compostos da invenção para induzir a morte celular em células de melanoma indica a utilidade destes compostos no tratamento de cânceres metastáticos, tal como melanoma.

As seguintes abreviações são aplicáveis aqui: TPMP, ésteres trifenilmetilfosfonato; IC_{50} , concentração inibitória ao nível de atividade de 50%.

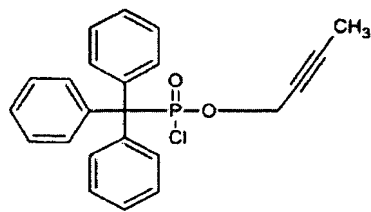
ESQUEMA 1



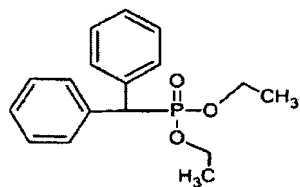




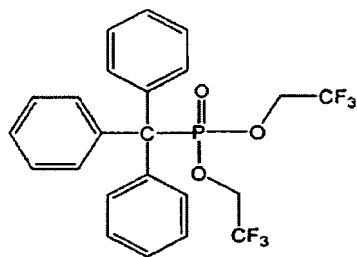
CX15



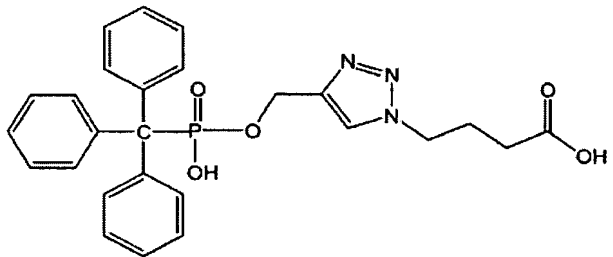
CX16



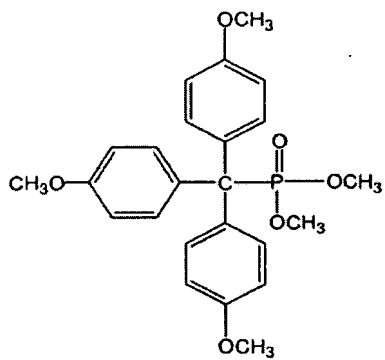
CX17



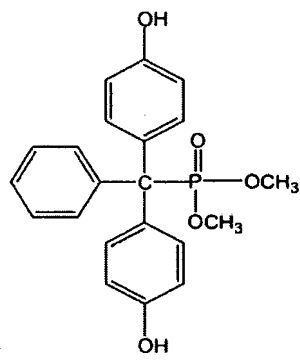
CX20



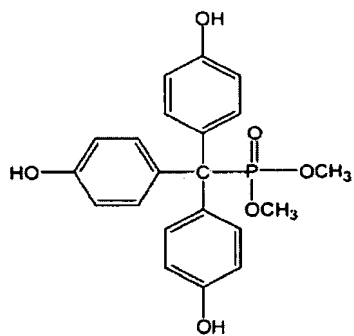
CX40



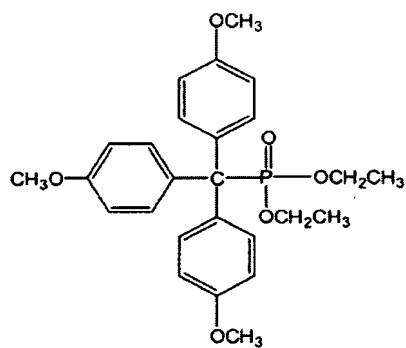
RPhos2



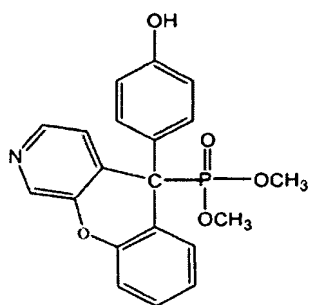
RPhos4



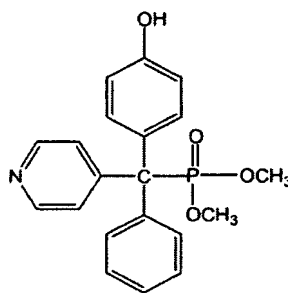
RPhos5



RPhos8



RPhos6



RPhos7

Os compostos desta invenção podem ser sintetizados
 10 empregando-se métodos conforme descrito aqui em vista do
 que é geralmente conhecido na técnica de síntese química
 usando-se reagentes e materiais iniciais que estão
 comercialmente disponíveis ou que podem ser preparados por
 métodos conhecidos. Adicionalmente, os métodos podem ser
 15 empregados conforme descrito nas Patentes U. S. de números
 3.847.866 e 3.702.879 (ambas por Bredereck, Iliopoulos and
 Wieder) assim como nas seguintes referências:

Bhattacharya A.K. e Thyagarajan, G. (1981) *The Michaelis-Arbuzov Rearrangement*, Chem. Rev. 81:415-430;

20 Hatt, H. H. (1933) *The Constitutions of Some Phosphorous Derivatives of Triphenylmethane*, J. Chem. Soc, 776-786;

Iliopoulos, M. I. e Wieder, H. Angew, Chemie (1965) 77: 618-619;

25 Lecouvey, M. (2005) Synlett., 3:425-428;

Shermolovich, Yu. G. e outros (1980) J. Gen. Chem. USSR (Tradução para o inglês) 50(4):649-652:

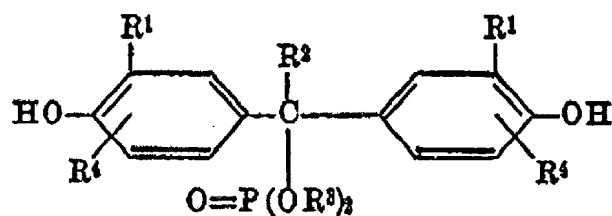
Tetradedron (1997) 53(37):12691-12698.

Boisselle, P. e Meinhardt N. A. (1962) J. Org. Chem.
 30 27(5):1828-1833; e

Anderson, G. W. (1956) J. Am. Chem. Soc. 78:2126-2131. Cada uma destas referências está aqui incorporada para referência integralmente para fornecer informação adicional para a síntese de compostos desta invenção.

5 Particularmente, várias destas referências fornecem detalhes para a síntese de materiais iniciais como fosfito úteis na reação de Michaelis-Arbuzov.

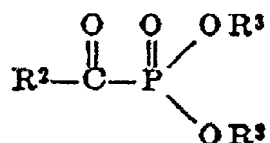
As Patentes U. S. de números 3.702.879 e 3.847.866 relacionam-se aos diésteres do ácido bis-(*p*-hidroxifenil) alquilfosfônico que são relatados como sendo úteis para a
10 preparação de polímeros de condensação. As Patentes U. S. de número 3847866 e 3702879 podem descrever certos compostos de éster fosfonato. Os compostos da invenção são referidos como sendo aqueles possuindo a fórmula:



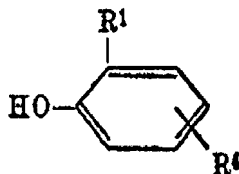
15 onde R^1 representa um átomo de hidrogênio, ou halogênio, por exemplo, Cl, Br, F ou I, ou alquil, R^4 representa um átomo de hidrogênio, ou halogênio, por exemplo, Cl, Br, F ou I, hidroxil, alquil, cicloalquil, arilalquil ou aril, que podem ou não podem ser substituídos
20 com substituintes inertes sob as condições de preparação e R^2 e R^3 são alquil, cicloalquil, arilalquil, aril, que podem ou não podem ser substituídos com substituintes inertes sob as condições de preparação, por exemplo, substituintes como Cl, Br, F ou I, ou hidrocarboneto. De
25 acordo com as informações disponíveis, quando R^1 , R^2 , R^3 e/ou R^4 são alifáticos, eles podem ser de cadeia linear ou

ramificada, e podem ser substituídos ou conter substituintes tal como halogênio; os radicais R^1 , R^2 , R^3 e R^4 podem ser iguais ou deferentes. A patente, supostamente, também se relaciona a um método para produzir os diésteres

5 da fórmula acima em que um diéster de fórmula:



é reagido com um composto da fórmula:



na presença de um ácido de Lewis não protônico, tal como AlCl_3 , ZnCl_2 , SnCl_4 , TiCl_4 , SO_3 ou um haleto de boro.

10 A invenção também se relaciona a composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêutica de um ou mais dos compostos do Esquema 1 em combinação com um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável. A invenção relaciona-se ao uso de um ou mais dos

15 compostos do Esquema 1 sozinho ou em combinação entre si para modulação de morte celular e/ou apoptose em uma célula alvo. A invenção usa um ou mais dos compostos do Esquema 1 sozinho ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêutico que não um composto do Esquema 1. A

20 invenção relaciona-se ao uso de um ou mais dos compostos do Esquema 1 sozinho ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêutico que não um composto do Esquema 1 para inibição do crescimento e/ou metástase de células cancerosas.

Os métodos de tratamento desta invenção compreendem a etapa de administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos desta invenção ou uma composição farmacêutica contendo um ou mais de tais compostos a um paciente em necessidade de tratamento. Em modalidades específicas, os compostos e composições aqui são úteis para o tratamento de câncer e os compostos e composições são administrados a um paciente diagnosticado com tais cânceres. Como é compreendido na técnica, a quantidade terapeuticamente efetiva de um dado composto irá depender pelo menos em parte do modo de administração, qualquer transportador ou veículo (por exemplo, solução, emulsão, etc.) empregado, da disfunção ou condição específica, e do indivíduo específico a quem o composto deve ser administrado (idade, peso, condição, sexo, etc.). As exigências de dosagem necessitam alcançar a variável "quantidade terapeuticamente efetiva" com as composições particulares empregadas, a rota de administração, a severidade dos sintomas apresentados e o indivíduo particular que está sendo tratado. Com base nos resultados obtidos em procedimentos de testes farmacológicos padrões, as dosagens diárias projetadas do composto ativo podem ser determinadas como é compreendido na técnica.

A composição farmacêutica desta invenção pode estar na forma de dosagem unitária, por exemplo, como comprimidos ou cápsulas. De tal forma, a composição é subdividida em dose unitária contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo; as formas de dosagem unitárias podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas pré-cheias ou saches contendo líquidos. A forma de

dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou o próprio comprimido, ou pode ser o número apropriado de quaisquer tais composições em forma de pacote.

5 A dosagem empregada a um dado paciente para uma dada doença ou disfunção pode variar dentro de amplos limites e como é compreendido na técnica terá que ser ajustada às exigências individuais em cada caso particular.

Qualquer forma adequada de administração pode ser empregada no método aqui. Os compostos desta invenção podem
10 ser administrados em formas de dosagem oral incluindo comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, elixíres, tinturas, suspensões, xaropes e emulsões. Formas de dosagem oral podem incluir formulações de liberação prolongada ou de liberação de tempos em tempos. Os compostos desta
15 invenção podem também ser administrados, de forma intravenosa, intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, todas usando formas de dosagem bem conhecidas daqueles habilitados na técnica farmacêutica.

Os compostos da invenção podem também ser
20 administrados topicamente empregando veículos apropriados. Tal aplicação pode ser particularmente apropriada para o tratamento de câncer de pele, particularmente melanoma.

Os compostos desta invenção podem também ser administrados na forma intranasal pelo uso tópico de
25 veículos intranasais adequados. Para inalação intranasal ou intrabronquial ou isolamento, os compostos desta invenção podem ser formulados em uma solução aquosa ou parcialmente aquosa, que podem então ser utilizados na forma de um aerossol.

30 Os compostos desta invenção podem também ser

administrados ao olho, preferivelmente como uma formulação oftálmica tópica. Os compostos desta invenção podem também ser combinados com um preservativo e um veículo apropriado tal como óleo mineral ou lanolina líquida para fornecer uma
5 pomada oftálmica. Os compostos desta invenção podem ser administrados de forma intrarretal ou intravaginal na forma de um supositório. Os compostos desta invenção podem também ser administrados de forma transdérmica através do uso de um adesivo transdermal contendo o composto ativo e um
10 veículo que é inerte ao composto ativo, não é tóxico à pele, e permite a entrega do agente para absorção sistêmica dentro da corrente sanguínea através da pele.

Os compostos da invenção podem ser administrados empregando-se um dispositivo oclusivo. Uma variedade de
15 dispositivos oclusivos pode ser usada para liberar um ingrediente dentro da corrente sanguínea tal como uma membrana semipermeável que cobre um reservatório contendo o ingrediente ativo com ou sem um veículo, ou uma matriz contendo o ingrediente ativo. Outros dispositivos oclusivos
20 são conhecidos na literatura.

Será aparente a qualquer um habilitado na técnica que os compostos desta invenção podem ser administrados a um dado paciente para tratamento de uma dada doença em mais de uma forma, por exemplo, administração oral pode ser
25 combinada com administração intravenosa ou administração tópica pode ser combinada com administração oral ou intravenosa. Em tais casos, a dosagem aplicada em uma forma pode ser ajustada em vista da dosagem administrada em uma outra forma.

30 Os composto terapeuticamente ativos da invenção podem

ser administrado sozinhos, mas geralmente serão administrados com um veículo, excipiente ou diluente farmacêutico selecionado com base na rota de administração escolhida e prática farmacêutica padrão. As composições farmacêuticas e medicamentos desta invenção são preparados de acordo com procedimentos farmacêuticos aceitáveis, tal como, por exemplo, aqueles descritos em Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17ª edição, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), que está aqui incorporada para referência integralmente.

Os veículos farmacêuticamente aceitáveis são aqueles que são compatíveis com os outros ingredientes na formulação e são biologicamente aceitáveis. Os veículos podem ser sólidos ou líquidos. Os veículos sólidos podem incluir uma ou mais substâncias que podem também atuar como agentes aromatizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, cargas, glidantes, auxiliares de compressão, ligantes, agentes de desintegração de comprimido ou materiais de encapsulação. Os veículos líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixíres. O ingrediente ativo pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo farmacêuticamente aceitável tal como água (de pureza apropriada, por exemplo, livre de pirogênio, estéril, etc.), um solvente orgânico, uma mistura de ambos ou um óleo ou gordura farmacêuticamente aceitável. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados tais como, por exemplo, solubilizantes, emulsificantes, tampões, preservativos, adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores,

reguladores de viscosidade, estabilizantes ou osmo-reguladores. As composições para administração oral podem estar ou na forma líquida ou na forma sólida.

A presente invenção fornece métodos de tratamento de
5 disfunções, doenças, condições e sintomas em um paciente
que pode ser um mamífero e particularmente é um humano,
administrando-se ao indivíduo em necessidade de tratamento
ou profilaxia, uma quantidade terapeuticamente efetiva de
um composto desta invenção. O resultado do tratamento pode
10 ser aliviar, inibir, prevenir, melhorar e/ou abrandar
parcialmente ou completamente a disfunção, condição ou um
ou mais sintomas deste. A administração inclui qualquer
forma de administração que seja conhecida na técnica como
sendo efetiva para um dado tipo de doença ou disfunção, é
15 objetivado abranger a administração em qualquer forma de
dosagem apropriada e também é objetivado abranger a
administração de um composto, sal farmaceuticamente
aceitável, solvato ou éster deste sozinho ou em um veículo
farmaceuticamente aceitável deste ou a administração de um
20 derivado de pró-droga ou análogo de um composto desta
invenção que formará uma quantidade equivalente do composto
ativo ou substância dentro do corpo.

A invenção inclui expressamente quaisquer solvatos
farmaceuticamente utilizáveis dos compostos de acordo com
25 as várias fórmulas aqui (por exemplo, **FX1**, etc.) Os
compostos desta invenção podem ser solvatados, por exemplo,
hidratados. A solvatação pode ocorrer no curso do processo
de produção ou pode ocorrer, por exemplo, como uma
consequência de propriedades higroscópicas de um composto
30 inicialmente anidro da invenção (hidratação).

Os compostos desta invenção podem ser administrados em quaisquer formas de dosagem apropriada e particularmente em formas de dosagem oral incluindo comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, elixíres, tinturas, suspensões, xaropes e emulsões. Formas de dosagem oral podem incluir formulações de liberação prolongada ou de liberação de tempos em tempos. Os compostos desta invenção podem também ser administrados, de forma intravenosa, intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, todas usando formas de dosagem bem conhecidas daqueles habilitados na técnica farmacêutica.

Os veículos farmacêuticamente aceitáveis são aqueles que são compatíveis com os outros ingredientes na formulação e são biologicamente aceitáveis. Os veículos podem ser sólidos ou líquidos. Os veículos sólidos podem incluir uma ou mais substâncias que podem também atuar como agentes aromatizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, cargas, glidantes, auxiliares de compressão, ligantes, agentes de desintegração de comprimido ou materiais de encapsulação. Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está em mistura com o ingrediente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o ingrediente ativo é misturado com um veículo possuindo as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados. Os pós e comprimidos preferivelmente contêm até 99% do ingrediente ativo. Os veículos sólidos adequados incluem, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metilcelulose, carboximetil celulose de sódio,

polivinilpirrolidina, ceras de ponto de fusão baixo e resinas de troca iônica.

Os veículos líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixíres. O
5 ingrediente ativo pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo farmacêuticamente aceitável tal como água (de pureza apropriada, por exemplo, livre de pirogênio, estéril, etc.), um solvente orgânico, uma mistura de ambos ou um óleo ou gordura farmacêuticamente aceitável. O
10 veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados tais como, por exemplo, solubilizantes, emulsificantes, tampões, preservativos, adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores de viscosidade, estabilizantes ou osmo-
15 reguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água de pureza apropriada, soluções aquosas (particularmente contendo aditivos conforme acima, por exemplo, derivados de celulose, solução de carboximetil celulose de sódio),
20 álcoois (incluindo álcoois monohídricos e álcoois polihídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados e óleos. Para administração parenteral, o veículo pode também ser um éster oleoso tal como oleato de etila e miristato de isopropila. Veículos líquidos estéreis são usados em
25 composições de forma líquida estéril para administração parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outros propelentes farmacêuticamente aceitáveis. As composições farmacêuticas líquidas que são soluções estéreis ou
30 suspensões podem ser administradas, por exemplo, por

injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. Soluções estéreis podem também ser administradas de forma intravenosa. As composições para administração oral podem estar ou na forma líquida ou na forma sólida.

5 Os compostos da invenção podem ter formas de pró-droga. As pró-drogas dos compostos de invenção são úteis nos métodos desta invenção. Qualquer composto que possa ser convertido *in vivo* para fornecer uma forma biologicamente, farmacologicamente ou terapeuticamente ativa de um composto
10 da invenção é uma pró-droga. Vários exemplos e formas de pró-drogas são bem conhecidos na técnica. Exemplos de pró-drogas são encontrados, entre outros, em *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), *Methods in Enzymology*, Vol. 42, nas páginas 309-396,
15 editado por K. Widder, e outros (Academic Press, 1985); *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard, nas páginas 113-191, 1991); H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery*
20 *Reviews*, Vol. 8, p. 1-38 (1992); H. Bundgaard, e outros, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 77, p. 285 (1988); e Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, páginas 388-392).

25 Os compostos da invenção e compostos úteis nos métodos desta invenção incluem aqueles das fórmulas descritas aqui e sais farmacologicamente aceitáveis e ésteres daqueles compostos. Sais incluem quaisquer sais derivados dos ácidos das fórmulas aqui que são aceitáveis para uso em humanos ou
30 aplicações veterinárias. Sais farmacologicamente aceitáveis

são usados conforme conhecido na técnica e podem compreender, por exemplo, ânions farmacologicamente aceitáveis e/ou cátions. Cátions farmacologicamente aceitáveis incluem entre outros, cátions de metal alcalino (por exemplo, Li^+ , Na^+ , K^+), cátions de metal alcalino terroso (por exemplo, Ca^{2+} , Mg^{2+}), cátions de metal pesado atóxicos e amônio (NH_4^+) e amônio substituído ($\text{N}(\text{R}')_4^+$, onde R' é hidrogênio, alquil ou alquil substituído, isto é, incluindo, metil, etil ou hidroxietil, especificamente, trimetil amônio, trietil amônio e cátions trietanol amônio). Ânions farmacologicamente aceitáveis incluem, entre outros, haletos (por exemplo, Cl^- , Br^-), sulfato, acetatos (por exemplo, acetato, trifluoroacetato), ascorbatos, aspartatos, benzoatos, citratos e lactato. Em uma modalidade, a invenção fornece uma composição terapêutica compreendendo um ou mais composto e para cada composto um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste; onde os compostos estão presentes na composição em uma quantidade ou em uma quantidade combinada efetiva para obter o benefício terapêutico desejado. As composições terapêuticas desta invenção opcionalmente também compreendem um veículo farmacologicamente aceitável conforme conhecido na técnica.

Sem desejar estar preso por qualquer teoria particular, pode haver aqui discussão de convicções ou entendimentos dos princípios de base relacionados à invenção. É reconhecido que apesar da correção final de qualquer explanação mecanicista ou hipótese, uma modalidade da invenção pode, contudo, ser operativa e útil.

Quando um grupo de substituintes é aqui divulgado, é entendido que todos os membros individuais daquele grupo e

todos os subgrupos, incluindo quaisquer isômeros, enantiômeros e diastereômeros dos membros do grupo, são divulgados separadamente. Quando um grupo Markush ou outro grupo é aqui usado, todos os membros individuais do grupo e

5 todas as combinações e subcombinações possíveis de membros do grupo são objetivadas para serem individualmente incluídos na divulgação. Quando um composto é descrito aqui de forma que um isômero, enantiômero ou diastereômero particular do composto não é especificado, por exemplo, em

10 uma fórmula ou em um nome químico, aquela descrição é objetivada para incluir cada isômero e enantiômero do composto descrito, individual ou em qualquer combinação. Adicionalmente, a menos que de outra forma especificado, todas as variantes isotópicas dos compostos aqui divulgados

15 são objetivadas para serem abrangidas pela divulgação. Por exemplo, será compreendido que qualquer um ou mais hidrogênios em uma molécula divulgada pode ser substituído com deutério ou trítio. Variantes isotópicas de uma molecular são geralmente úteis como padrões em ensaios para

20 a molecular e em pesquisa química e biológica relacionadas à molecular ou seu uso. Métodos para produzir tais variantes isotópicas são conhecidos na técnica. Nomes específicos de composto, grupos químicos ou metades químicas são objetivados para serem exemplares, como é de

25 conhecimento que aquele habilitado na técnica pode nomear os mesmos compostos, grupos ou metades diferentemente.

Muitas das moléculas aqui divulgadas contém um ou mais grupos ionizáveis [isto é, grupos dos quais um próton pode ser removido (por exemplo, -COOH) ou adicionado (por

30 exemplo, aminas) ou que podem ser quaternizados (por

exemplo, aminas)]. Todas as formas iônicas possíveis de tais moléculas e sais destes são objetivadas para estarem incluídas individualmente na divulgação aqui. Com relação aos sais dos compostos aqui, qualquer um habilitado na técnica pode selecionar dentre uma grande variedade de contra-íons disponível aqueles que são apropriados para a preparação de sais desta invenção para uma dada aplicação. Em aplicações específicas, a seleção de um dado ânion ou cátion para a preparação de um sal pode resultar em solubilidade aumentada ou diminuída daquele sal.

Cada formulação ou combinação dos componentes descritos ou exemplificados aqui pode ser usada para praticar a invenção, a menos que de outra forma declarado.

Todas as referências mencionadas por todo este pedido, por exemplo, documentos de patente incluindo patentes emitidas ou concedidas ou equivalentes; publicações de pedido de patente; pedidos de patente não publicados; e documentos de literatura que não de patente ou outro material de fonte; estão aqui incorporados para referência integralmente, como seria o caso de individualmente incorporados para referência. No caso de qualquer inconsistência entre as referências citadas e a divulgação do presente pedido, a divulgação aqui tem prioridade. Algumas referências fornecidas aqui são incorporadas para referência para fornecer informação, por exemplo, detalhes acerca de origens de materiais iniciais, materiais iniciais adicionais, reagentes adicionais, métodos adicionais de síntese, métodos adicionais de análise, materiais biológicos adicionais, células adicionais e usos adicionais da invenção.

As referências que divulgam certos compostos fosfonato incluem:

Hornung, H. -D.; Klinkhammer, K. W.; Schmidt, A. **CH-
tr effect in dinuclear antimony(V) complexes with bridging
5 phosphonato ligands.** Main Group Metal Chemistry (1997),
20(3), 157-167;

Shi, Min; Okamoto, Yoshiki; Takamuku, Setsuo.
Photolysis of diaryl triphenylmethylphosphonates.
Bulletin of the Chemical Society of Japan (1990), 63(4),
10 1269-71;

Shi, Min; Okamoto, Yoshiki; Takamuku, Setsuo.
**Photolysis of (triarylmethyl)phosphonic acids and their
esters.** Bulletin of the Chemical Society of Japan (1990),
63(2), 453-60;

15 Min, Shi; Okamoto, Yoshiki; Takamuku, Setsuo.
**Photolysis of triphenylmethylphosphonic acid and its
dimethyl esters: a novel photochemical generation of
dimethoxyphosphinyl(phenyl)carbene by α,α -elimination of
phenyl groups.** Journal of the Chemical Society, Chemical
20 Communications (1989), (3), 151-3;

Hatt, Harold H. **Constitution of some phosphorus
derivatives of triphenylmethane.** Journal of the Chemical
Society (1933), 776-86;

Johansson, Tommy; Stawinski, Jacek. **Studies on the
25 synthesis of picolylphosphonate diesters.** Collection
Symposium Series (2002), 5(Chemistry of Nucleic Acid
Components), 81-86;

Kondo, Akihiro; Obata, Takashi. **Electrophotographic
photoreceptor containing benzofuran-styryl compound and
30 method of preparing ther compound.** Published Japanese

Patent application 2002-123013;

Zhou, Yeping; Wroblewski, Andrzej E.; Verkade, John G.
Reactions of 4-alkyl-1-trityl-1-phospha-2,6,7-trioxabicyclo
[2.2.2]octane cations with bases. Phosphorus, Sulfur and
5 Silicon and the Related Elements (1998), 132 183-206;

Kers, Annika; Stawinski, Jacek; Dembkowski, Leszek;
Kraszewski, Adam. Aryl H-phosphonates. 7. Studies on the
formation of phosphorus-carbon bond in the reaction of
trityl and benzyl halides with dialkyl and diphenyl H-
10 phosphonates. Tetrahedron (1997), 53(37), 12691-12698;

Witt, Dariusz; Rachon, Janusz. Reactivity of the acids
of trivalent phosphorus and their derivatives. Part VIII.
Reactivity of the >P-O- nucleophiles toward arylmethyl
bromide systems. Further evidence for the X-philic
15 substitution/SET tandem mechanism. Phosphorus, Sulfur and
Silicon and the Related Elements (1996), 117 149-165;

Shi, Min; Okamoto, Yoshiki; Takamuku, Setsuo.
Photolysis of (triarylmethyl)phosphonic acids and their
esters. Bulletin of the Chemical Society of Japan (1990),
20 63(2), 453-60;

Gramstad, Thor; Tjessem, Kjell. Studies of hydrogen
bonding. Part XXVIII. Hydrogen bond association of phenol
with 5,5-dimethyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinanes and
diethylphosphonates. Acta Chemica Scandinavica, Series B:
25 Organic Chemistry and Biochemistry (1977), B31(5), 345-53;

Malatesta, P. Phosphoric acid esters with high
anticholinesterase activity. II. Paroxon analogs.
Farmaco, Edizione Scientifica (1963), 18(10), 714-20;

Arbuzov, A. E.; Chang, Ching-Ling. Reaction of some
30 substituted triarylhalomethanes with salts of dialkyl

phosphonates. III. Reaction of crystalline triphenylchloromethane with sodium diethyl phosphonate. Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya (1963), (11), 1945-6;

5 Arbuzov, A. E.; Chang, Ching-Ling. **Reaction of some substituted triarylchloro- and -bromo- methanes with salts of dialkyl phosphonates.** Doklady Akademii Nauk SSSR (1962), 144 1039-41;

10 Arbuzov, A. E.; Abramov, V. S. **Action of halo-substituted ethers on salts of dialkyl phosphites.** Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya (1959), 35-40; e

15 Kopel'tsiv, Yu. A.; Kolesnikov, V. T.; Shermolovich, Yu. G.; Trotsenko, S. I.; Klep, V. Z. **Phosphorylation of methylenequinones. IV. Reaction of fuchsone and naphthofuchsone with di- and trialkyl phosphites.** Zhurnal Obshchei Khimii (1986), 56(3), 588-92;

20 Shermolovich, Yu. G.; Markovskii, L. N.; Kopel'tsiv, Yu. A.; Kolesnikov, V. T. **Reaction of fuchsone with di- and trialkylphosphites.** Zhurnal Obshchei Khimii (1980), 50(4), 811-15.

25 Cada uma destas referências está incorporada integralmente aqui para divulgação dos compostos fosfonato e síntese deste. Qualquer um ou mais dos compostos fosfonato divulgado em qualquer uma das referências listadas pode ser excluído de qualquer uma das reivindicações aqui.

30 Todas as patentes e publicações mencionados aqui são indicativos do nível daqueles habilitados na técnica à qual esta invenção pertence. As referências citadas aqui podem

indicar o estado da técnica como de sua publicação ou data de depósito, e é objetivado que esta informação possa ser aqui empregada, se necessário, para excluir modalidades específicas que estão no estado da técnica. Por exemplo, 5 quando a composição de interesse é aqui reivindicação, deve-se compreender que os compostos conhecidos e disponíveis no estado da técnica à invenção do Peticionário, incluindo os compostos para o quais uma divulgação capacitante é fornecida nas referências aqui 10 citadas, não são objetivados para serem incluídos na composição das reivindicações de interesse aqui.

Quaisquer apêndices ou anexos a esta estão incorporados para referência como parte da especificação e/ou desenhos.

15 Onde os termos "compreende", "compreendem", "compreendido" ou "compreendendo" são aqui usados, eles devem ser interpretados como especificando a presença das características declaradas, inteiros, etapas, ou componentes referidos a, mas não para impedir a presença ou 20 adição de uma ou mais outras características, inteiros, etapas, componentes ou grupo desta. Assim, conforme aqui usado, compreendendo é sinônimo de incluindo, contendo, possuindo ou caracterizado por, e é inclusivo ou ilimitado. Conforme aqui usado, "consistindo de" exclui qualquer 25 elemento, etapa ou ingrediente, etc. não especificado na descrição das reivindicações. Conforme aqui usado, "consistindo essencialmente de" não exclui materiais ou etapas que não afetam materialmente as características básicas ou novas da reivindicação (por exemplo, 30 relacionando-se ao ingrediente ativo). Em cada exemplo

aqui, qualquer um dos termos "compreendendo", "consistindo essencialmente de" e "consistindo de" pode ser substituído qualquer um dos outros dois termos, divulgando assim modalidades separadas e/ou escopo que não é necessariamente co-extensivo. A invenção descrita de forma ilustrativa aqui adequadamente pode ser praticada na ausência de qualquer elemento ou elementos, limitação ou limitações, que não estejam especificamente aqui divulgadas.

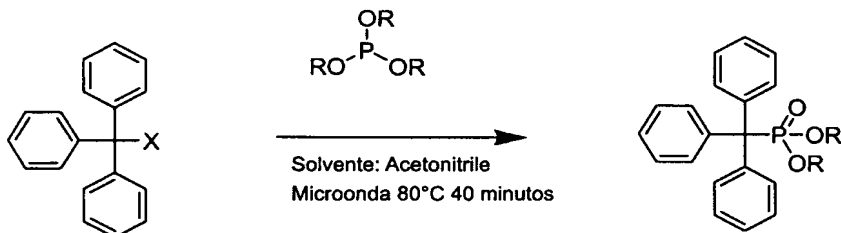
Toda vez que uma faixa é aqui divulgada, por exemplo, uma faixa de temperatura, faixa de tempo, faixa de composição ou concentração ou outra faixa de valores, etc., todas as faixas intermediárias e subfaixas assim como todos os valores individuais inclusos nas faixas dadas são objetivados para serem incluídos na divulgação. Esta invenção não está limitada pelas modalidades divulgadas, incluindo qualquer uma mostrada nos desenhos ou exemplificadas na especificação, que são fornecidas por meio de exemplo ou ilustração e não de limitação. Será compreendido que quaisquer subfaixas ou valores individuais em uma faixa ou subfaixa que estão incluídos na descrição aqui podem ser excluídos das reivindicações aqui.

A invenção pode ser também compreendida pelos seguintes exemplos não limitantes.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1 - Síntese dos Compostos

Os compostos desta invenção podem ser preparados pela reação de Michaelis-Arbuzov envolvendo a reação de cloreto ou brometo de tritila e um fosfito de trialquila. Veja Esquema 2:

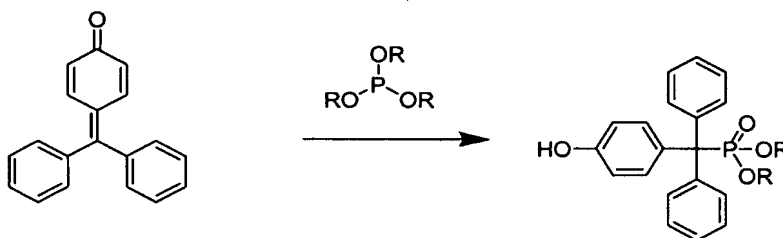


X = Cl, Br

Ver também, por exemplo, Chem. Rev. 1981, 81, 415-430; Tetrahedron., Vol. 53, No. 37, 12691-12698, 1997; Hatt; J. Chem. Soc; 1933; 776; e Shermolovich, Yu. G.; Markovskii, L. N.; Kopel'tsiv, Yu. A.; Kolesnikov, V. T.; J. Gen. Chem. USSR (tradução para o inglês); 50; 4; 1980; 649-652.

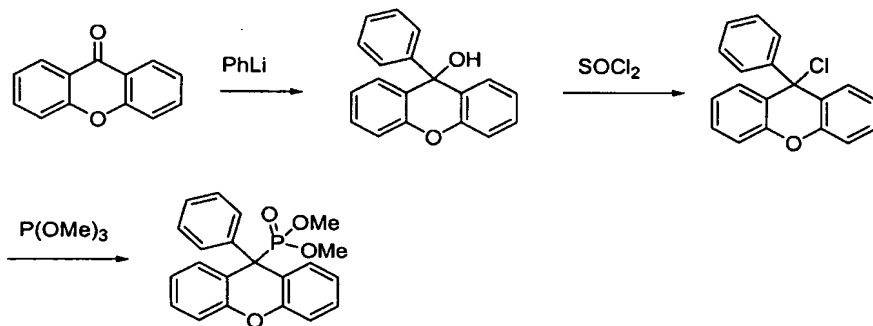
A reação de Michaelis-Arbuzov pode ser empregada usando-se vários haletos de tritila substituídos e com seleção de fosfitos iniciais apropriados para preparar compostos desta invenção.

Derivados para-hidróxi, conforme exemplificado pelo derivado mostrado abaixo podem ser sintetizados pelo seguinte Esquema 3:



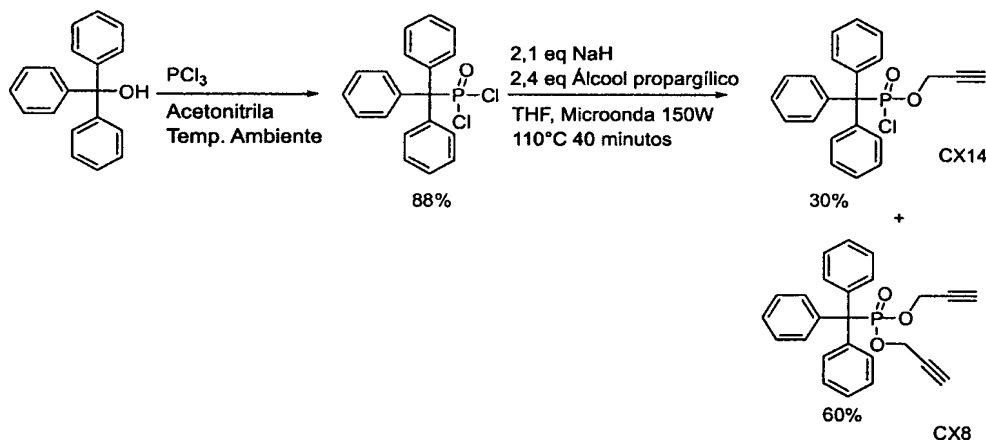
Ver Shermolovich, Yu. G.; Markovskii, L. N.; Kopel'tsiv, Yu. A.; Kolesnikov, V. T.; JGCHA4; J. Gen. Chem. USSR (tradução para o inglês); EN; 50; 4; 1980; 649-652; ZOKHA4; Zh. Obshch. Khim.; RU; 50; 4; 1980; 811-815.

O composto RPhos6 é sintetizado conforme ilustrado no Esquema 4:



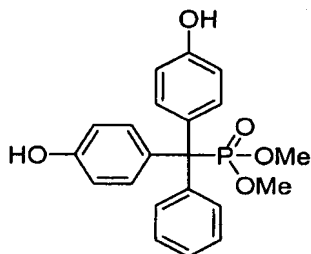
Análogos do composto RPhos6 onde a metade que liga os dois anéis fenil é -CR''', -CH₂-, -NH- ou -S- pode ser preparada por um método análogo com escolha apropriada de material inicial.

5 Os compostos CX8 e CX14 são preparados conforme ilustrado no Esquema 5.



Os compostos CX8 e CX14 são preparados e purificados empregando-se técnicas que são bem conhecidas na técnica.

Derivados di-hidróxi (conforme exemplificado abaixo) podem ser sintetizados conforme ilustrado em Iliopulos e Wieder; Angew Chem.; 77; 1965; 618.



Exemplos específicos conforme mostrado nas Figuras 1 a 4 podem ser usados para preparar materiais iniciais incluindo fosfitos e compostos. Os fosfitos úteis como materiais iniciais para síntese de composto da invenção estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos bem conhecidos na técnica, particularmente em vista dos exemplos específicos fornecidos nas Figuras 1 a 4.

EXEMPLO 2 - Seleção para atividade, propriedades apoptóticas e toxicidade

Um sistema de categoria única ou de multicategoria pode ser usado para identificar os compostos que induzem seletivamente a apoptose em células cancerosas. Primeiro, todos os compostos podem ser selecionados a uma concentração selecionada, por exemplo, 100 μM , de uma maneira de alta produtividade para sua capacidade de induzir morte em uma ou mais linhas de célula cancerosa tal como HL-60 (leucemia) e U-937 (linfoma). Aquelas moléculas que exibem citotoxicidade em uma ou mais linhas de célula são então avaliadas para suas propriedades apoptóticas versus necróticas. Aquelles compostos que induzem apoptose podem então ter sua toxicidade a células não cancerosas, por exemplo, células brancas do sangue, avaliada. Compostos potentes podem ser ressintetizados, purificados e testados a múltiplas concentrações para determinar os valores de IC_{50} no contexto de uma ou mais linhas de célula, células ou tecidos.

Experimentos adicionais podem avaliar se a morte observada a partir dos compostos de teste é devido à apoptose ou necrose. As células expostas ao composto de

teste são examinadas para um ou vários atributos de morte celular apoptótica incluindo forte indução da atividade da caspase-3, coloração com o corante específico à apoptose JC-9 conforme avaliado por citometria de fluxo, ou outros
5 aspectos. É compreendido que JC-9 fornece uma leitura sensível na despolarização mitocondrial, e os corantes desta classe são comumente usados para quantidade a apoptose (Cossarizza, A.; Salvioli, S. *Methods Cell Biol.* 2001, 63, 467-486). Evidência de apoptose pode ser
10 fornecida por microscopia, por exemplo, detectando-se a formação de bolhas na membrana e contração celular.

A seletividade de um composto de teste para células sanguíneas brancas cancerosas sobre células sanguíneas brancas não cancerosas é determinada. Para este
15 experimento, o baço de um camundongo eutanizado é colhido, e os esplenócitos isolados. Os esplenócitos de camundongo são comumente usados para avaliar a toxicidade de pequenas moléculas. Por exemplo, veja: (a) Prater, M. R.; Gogal, R. M.; Blaylock, B. L.; Longstreth, J.; Holladay, S. D. *Food*
20 *Chem. Toxicol.* 2002, 40, 1863-1873. (b) Blake, C. A.; Nair-Menon, J. U.; Campbell, G. T. *Endocrine* 1997, 6, 243-249. (c) Yamaura, K.; Ogawa, K.; Yonekawa, T.; Nakamura, T.; Yano, S.; Ueno, K. *Biol. Pharm. Bull.* 2002, 25, 201-205. (d) Li, Q.; Hirata, Y.; Piao, S.; Minami, M. *Toxicology*
25 2000, 150, 179-189. As células T são então estimuladas a crescer pela adição de concanavalina A. Por exemplo, as células T são purificadas a partir de uma mistura de esplenócitos heterogênea, estimuladas a crescer com concanavalina A, e avaliadas para morte após 72 horas na
30 presença ou ausência de uma concentração selecionada do

composto de teste (por exemplo, de 100 a 500 μ M). Assim, foi-se capaz de identificar pequenas moléculas que induzem seletivamente a apoptose em células sanguíneas brancas cancerosas mas não são tóxicas às células sanguíneas brancas não cancerosas.

EXEMPLO 3 - Ensaios Biológicos

Condições Gerais da Cultura de Célula: As linhas de célula U-937 e HL-60 são desenvolvidas em RPMI 1640 suplementado com FBS 10% e incubadas a 37°C em uma atmosfera de 5% de CO₂ e 95% de ar e são separadas conforme necessário, por exemplo, a cada dois ou três dias. De acordo com *American Type Culture Collection* (ATCC), U-937 é uma linha de célula humana de tecido de linfoma histiocítico com morfologia de monócito. Ver Sundstrom C, Nilsson K, *Int. J. Cancer* 17: 565-577, 1976. Também de acordo com ATCC, HL-60 é uma linha de célula humana de um tipo de tecido descrito como promieloblasto de sangue periférico e leucemia promielocítica aguda, com morfologia mieloblástica. Ver Gallagher R, e outros, *Blood* 54: 713-733, 1979.

Ensaio I de Morte Celular de Alta Produtividade em Compostos de Teste: As células U-937 e HL-60 a partir de cultura de célula são colhidas por centrifugação a 250 x g por 5 minutos. As células são então ressuspensas em RPMI 1640 + FBS 10%, contadas usando-se um hemocitômetro e diluídas de forma que 20.000 células sejam semeadas em cada cavidade de uma placa de microtitulação de fundo plano de 96 cavidades Corning (Fisher, Chicago IL). Meio é então adicionado para levar o volume de cada cavidade a 100 μ L. Os compostos de teste são transferidos para as cavidades

usando-se um aparelho de transferência de 96 pinos (V & P Scientific, San Diego CA) que transfere 0,2 μ L de composto. Os compostos são produzidos como soluções mãe a 50 mM em EtOH 100%, de forma que uma transferência fornece uma
5 concentração final de 100 μ M. Os controles são executados, nos quais apenas EtOH (contendo nenhum composto) é transferido por pino para as cavidades contendo as células. As células são incubadas com os compostos por 24 horas, e então a morte celular é quantificada. Esta quantificação é
10 executada pela adição de 20 μ L do reagente MTS/PMS CellTiter 96 Cell Proliferation Assay (Promega, Madison WI) a cada cavidade; este reagente é 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil) -2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio, sal interno (MTS), e um reagente de ligação a
15 elétron, fenazina metossulfato (PMS). Ver Promega Technical Bulletin TB169, April, 2005.

As placas são incubadas a 37°C por aproximadamente 1 hora até que o produto corado formado e a absorbância fossem medida a 490 nm em um leitor de placa Spectra Max
20 Plus 384 (Molecular Devices, Sunnyvale CA).

Determinação dos Valores de IC₅₀ para os Compostos de Teste: As células U-937 e HL-60 a partir de cultura de célula são colhidas por centrifugação a 250 x g por 5 minutos. As células são então ressuspensas em RPMI 1640 +
25 FBS 10%, contadas usando-se um hemocitômetro e diluídas de forma que 10.000 células sejam semeadas em cada cavidade de uma placa de microtitulação de fundo plano de 96 cavidades Corning (Fisher, Chicago IL). Meio é então adicionado para levar o volume total de cada cavidade a 100 μ L. Cada
30 composto é pesado e então diluído com EtOH para fazer uma

solução mãe a 100 mM. Os compostos são adicionados a 9 ou uma concentração mais diferente em 1 μ L de EtOH. Após uma incubação de 72 horas (37°C em atmosfera de CO₂ 5% e 95% de ar), a morte celular é quantificada pela adição de 20 μ L do reagente MTS/PMS CellTiter 96 Cell Proliferation Assay (Promega, Madison WI) a cada cavidade. As placas são incubadas a 37°C por aproximadamente 1 hora até que o produto corado fosse formado e a absorbância é medida a 490 nm em um leitor de placa Spectra Max Plus 384 (Molecular Devices, Sunnyvale CA). O IC₅₀ é tomado como a concentração que causou 50% de morte celular.

Ensaio da Atividade da Caspase-3: A quantidade de caspase-3 como atividade de protease pode ser determinada pela quantidade de Ac-DEVD-pNA (*N*-acetil-Asp-Glu-Val-Asp *p*-nitroanilida) clivada por minuto pelos lisatos de célula. Para executar isto, 100 μ M do composto de teste são adicionados aos frascos de cultura de célula contendo 50 mL de 10 x 10⁶ células U-937/mL em 72, 48, 36, 24, 12 e 0 hora antes da colheita. As células são colhidas por centrifugação, então são contadas e diluídas com meio RPMI 1640 a uma concentração de 4 x 10⁶ células/mL. 100 μ L das células diluídas são adicionados às cavidades de uma placa de 96 cavidades em quadruplicata. A placa é então girada a 1000 x g por 5 minutos para criar pelotas de células. As células são lavadas com 100 μ L de PBS (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 4,3 mM, KH₂PO₄ 1,4 mM, pH 7.4) e ressuspensas em 150 μ L de Tampão de Ensaio de Caspase gelado (HEPES 50mM, NaCl 100mM, DTT 10mM, EDTA 0,1 mM, CHAPS 0,1% e Glicerol 10%, pH = 7,4). Cada cavidade é então sonicada até a lise das células. 90 μ L de lisato celular são transferidos de

cada cavidade para uma nova placa. Tampão de Ensaio de Caspase é adicionado às cavidades como um controle. Ac-DEVD-pNA (Sigma, St. Louis MO) é adicionado em cada cavidade para fornecer uma concentração final de 200 μ M. A
5 placa é então lida a cada 2 minutos a 405 nm por 2 horas em um leitor de placa Spectra Max Plus 384 (Molecular Devices, Sunnyvale CA). A inclinação de cada porção linear para cada composto é então determinada e qualquer clivagem do substrato nas cavidades de controle é subtraída. A
10 quantidade de Ac-DEVD-pNA clivado é pmol/ml é então calculada e colocada em gráfico.

Análise de Despolarização de Mitocôndria por Citometria de Fluxo: A despolarização da membrana mitocondrial pode ser medida pela fluorescência emitida
15 pelo corante JC-9 (Molecular Probes, Eugene OR). 100 μ M do composto de teste ou 10 μ M de etoposida em 1 μ L de EtOH são adicionados aos frascos de cultura de célula contendo 50 mL de 10×10^6 células U-937/mL. Após desenvolvimento por 72 horas (37°C em uma atmosfera de CO₂ 5% e 95% de ar) as
20 células são colhidas por centrifugação, contadas e diluídas a 1×10^6 células/mL em meio RPMI 1640. 10 μ g do corante JC-9 são adicionados a 1×10^6 células em 1 mL e incubados à temperatura ambiente por 10 minutos. As células foram lavadas duas vezes com PBS e ressuspensas em um volume
25 final de 500 μ L de PBS. A intensidade de fluorescência de cada cavidade é determinada por citometria de fluxo a 525 nm (canal 1 verde) e 675 nm (canal 4 vermelho). 50.000 células são analisadas em cada experimento. Os dados são então analisados usando-se Summit Software (Cytomation,
30 Fort Collins CO) e o número de células dentro da região

esquerda superior, células viáveis, é determinado.

Ensaio da Toxicidade de Esplenócito: Esplenócitos são isolados do baço de um camundongo C57Black/6 macho de 7 meses de idade e suspensos em 1 mL de RPMI 1640 + PBS 10% + 2,5 µg/mL de concanavalina A. Estas células são contadas e diluídas de forma que $2,5 \times 10^5$ células sejam semeadas em cada cavidade contendo um total de 200 µL de meio. Várias concentrações de um composto de teste em 1 µL de EtOH são adicionadas e as placas são então incubadas a 37°C em uma atmosfera de CO₂ 5% e 95% de ar por 72 horas. 1 µL de EtOH foi adicionado para separar as cavidades de controle. Após 72 horas de incubação, 20 µL do reagente MTS/PMS CellTiter 96 Cell Proliferation Assay (Promega, Madison WI) são adicionados a cada cavidade. As placas são incubadas a 37°C por aproximadamente 2 horas até que o produto corado fosse formado e a absorbância é medida a 490 nm em um leitor de placa Spectra Max Plus 384 (Molecular Devices, Sunnyvale CA).

Ensaio de Isolamento de Célula T e Toxicidade: Os esplenócitos são isolados do baço de um camundongo C57Black/6 macho de 3 meses de idade e suspensos em 1 mL de RPMI 1640 + PBS 10%. Eritrócitos são seletivamente levados à lise e as células T altamente enriquecidas pelo uso de um kit para lise de eritrócito de camundongo e uma coluna de enriquecimento de célula T de camundongo (R&D Systems, Minneapolis MN). Anticorpos anti-TCR marcados com FITC são usados para determinar a pureza de células T em amostras de pré- e pós-coluna. As células T são enriquecidas de aproximadamente 35% a 90% da população de célula total. As células T purificadas são então contadas e diluídas de

forma que $2,5 \times 10^5$ células sejam semeadas em cada cavidade de uma placa de 96 cavidades contendo 200 μL de meio. Estas células ou são estimuladas ao crescimento (pela adição de ConA a uma concentração de 2,5 $\mu\text{g/mL}$) ou deixadas sem tratamento. Várias concentrações de um composto de teste em 1 μL de EtOH ou 1 μL de EtOH como um controle são adicionadas e as placas são então incubadas a 37°C em uma atmosfera de CO₂ 5% e 95% de ar por 72 horas. Após as 72 horas de incubação, 200 μL de células são diluídos em 300 μL de PBS. Iodeto de propídio é então adicionado a uma concentração de 1 $\mu\text{g/mL}$. As células são então incubadas à temperatura ambiente por 5 minutos e analisadas por citometria de fluxo. A intensidade de fluorescência de cada célula é determinada a 620 nm (canal 3) e pelo menos 50.000 células são analisadas para cada experimento. Os dados são então analisados usando-se Summit Software (Cytomation, Fort Collins CO) e o número de células viáveis é determinado. Células T não estimuladas com concanavalina A são também tratadas com o composto de teste, as células viáveis nestas amostras são determinadas por coração com PI (conforme acima). Anticorpos anti-TCR marcados com FITC são usados para determinar a pureza de células T antes e após a purificação.

Microscopia: Células U-937 da cultura de célula são colhidas por centrifugação a 250 x g por 5 minutos. As células são ressuspensas em RPMI 1640 + FBS 10%, contadas usando-se um hemocitômetro e diluídas de forma que 20.000 células sejam semeadas em cada cavidade de uma placa de 96 cavidades. Meio é então adicionado para levar o volume total de cada cavidade a 100 μL . O composto de teste é

adicionado para fazer uma concentração final de 100 μM .
Imagens das células podem ser feitas em vários momentos
usando-se um microscópio confocal Carl Zeiss (Carl Zeiss,
Thornwood NY).

5 **EXEMPLO 4 - Identificação de Pequenas Moléculas que
Induzem Potencialmente a Morte em Células de Melanoma**

Um traço comum da maioria dos cânceres é a capacidade
de livra-se do processo de morte célula natural. Embora
células saudáveis tenham mecanismos regulados rigidamente
10 para apoptose, ou morte celular programada, células
cancerosas frequentemente possuem múltiplos meios pelos
quais elas "desligam" esta rota e alcançam a imortalidade.
Realmente, virtualmente cada ponto na cascata apoptótica
tem sido explorado pelo câncer, do supressor de tumor p53
15 que sente o dano ao DNA e é inativado em mais de 50% dos
cânceres humanos, a caspases que normalmente executam o
programa apoptótico e são mudadas em certas circunstâncias.
Assim, um objetivo de muitos tratamentos anticâncer é a
restauração da apoptose própria, e um número significativo
20 de drogas anticâncer funcionam pela indução da morte da
célula apoptótica.

O ciclo da célula é dividido em quatro fases, G1, S
(síntese de DNA), G2 e M (mitose). Agentes anticâncer
tipicamente objetivam a propensão das células cancerosa a
25 replicarem rapidamente seu DNA e dividir, e assim impedem o
crescimento celular na fase de síntese (S) ou mitose (M) do
ciclo celular. Por exemplo, cisplatina, doxorubicina e
ciclofosfamida causam danos ao DNA e a impedem a fase S,
enquanto que etoposida, taxol e colquicina, todos objetivam
30 operações que afetam a mitose e finalmente resultam no

impedimento de G2/M.

Correntemente, 75% das mortes por câncer são devido a cânceres epiteliais, algumas destas formas de câncer, tal como melanoma maligno avançado, são basicamente incuráveis.

5 A letalidade do melanoma é devido à resistência intrínseca dos melanócitos malignos aos mecanismos de morte apoptótica conforme induzido por drogas anticâncer comuns. As taxas de sobrevivência de 5 anos para melanoma disseminado são de menos de 5% com um tempo de sobrevivência médio de 6 a 10
10 meses. A carência de sensibilidade do melanoma à quimioterapia tem sido bem documentada. Drogas anticâncer comuns tais como taxol, cisplatina, etoposida, doxorubicina e várias outras não mostraram nenhuma eficácia em testes aleatórios grandes, e até mesmo as terapias de combinação
15 populares forneceram poucos benefícios em pacientes com melanoma. Esta carência de eficácia clínica é amparada por drogas em teste de estudos *in vitro* contra linhas de célula de melanoma. De fato, apenas uma droga de entidade única, dacarbazina (DTIC), foi aprovada pelo FDA para o tratamento
20 de melanoma, e este remédio fornece remissão completa em apenas 2% dos pacientes. Assim, como drogas anticâncer comuns são profundamente não efetivos no tratamento de melanoma disseminado, há uma necessidade clara por compostos que sejam matadores eficientes destas células e
25 que atuem através de mecanismos anticâncer fora dos padrões. Alguma urgência é necessária com relação a isto uma vez que o risco de morte por melanoma é crescente e agora estimado em 1 em 75.

No seu papel natural como um protetor dos efeitos
30 nocivos do sol, os melanócitos são bombardeados com luz UV,

um agente potente que danifica o DNA. Assim, não é surpreendente que as células do melanoma sejam intensamente resistentes às terapias que objetivam a síntese de DNA e a replicação tais como radiação e agentes de alquilação; realmente, algumas linhas de evidência, indicam que tais tratamentos fazem com que as células do melanoma se proliferem ao invés de morrerem. O exame de proteínas de controle de célula e apoptóticas tem explorado como as células do melanoma evitam a morte celular e continuam a se proliferar. Certos melanomas possuem um complexo de sinalização Apaf-1 inativado a metilação, e/ou a regulação da proteína remanescente que inibe a caspase. Além disso, um defeito cromossômico comum em células de melanoma é uma deleção na região 9p21, resultando na inativação do controle de G1/S através de ablação da proteína p16INK4A.

Dadas os pobres prognósticos de sobrevivência duradoura para cânceres do tipo melanoma em estágio avançado e a carência de quaisquer tratamentos efetivos, os compostos que foram descobertos podem fornecer agentes quimioterapêuticos importantes e também compreensão no combate de melanoma e outros cânceres.

Vários compostos descritos aqui foram sintetizados e testados para atividade em conexão com a indução da morte celular em células cancerosas usando-se o ensaio I de morte celular de alta produtividade descrito acima. A linha de célula UACC-62 foi usada como um exemplo de uma linha de célula de melanoma (fonte: National Cancer Institute; veja, e.g., Plowman J., 1995, Cancer Res. 55(4):862-867). Os compostos CX1-CX17 foram testados e os valores de IC₅₀ medidos sob exposição às células UACC-62; veja Tabela 1.

Vários compostos que possuem potências na faixa do submicromolar foram identificados.

Tabela 1 - Resultados dos compostos de teste em células UACC-62 usando-se o ensaio I de morte celular de alta produtividade

5

Composto	IC ₅₀ (μM) em 72 horas
CX1	0,33
CX2	0,29
CX3	0,53
CX4	0,64
CX5	0,67
CX6	0,72
CX7	2,3
CX8	2,5
CX9	2,33
CX10	4,21
CX11	4,5
CX12	4,6
CX13	7,19; 13,8
CX14	7,19
CX15	16,5
CX16	17,5
CX17	51

As estruturas dos compostos CX1-CX17 são dadas no Esquema 1.

O composto CX5 foi também testado usando-se o mesmo ensaio I de morte celular de alta produtividade para atividade na indução de morte em linhas de célula múltiplas representando uma variedade de tipos de câncer. Este

10

composto TPMP demonstrou potência considerável através de uma faixa de células cancerosas. Veja Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados do composto de teste CX5 (derivado de dietil) em linhas de célula múltiplas representando uma variedade de tipos de câncer

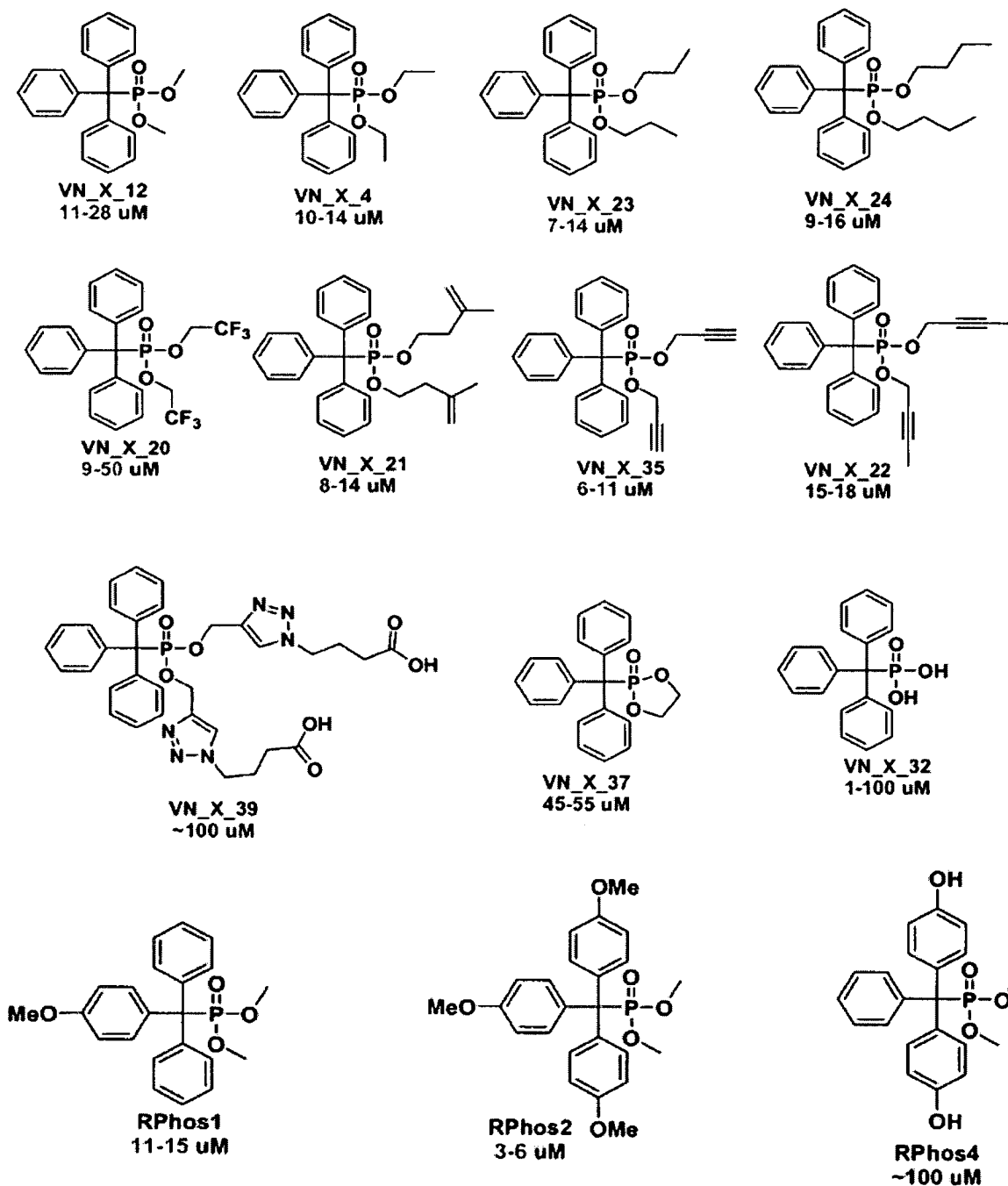
Linha de célula	Tipo de Câncer	TPMP dietila IC₅₀ (1 µM)
B16-F10	melanoma (camundongo)	0,81
MDA-MB-231	melanoma (humano)	1,09
UACC-62	melanoma (humano)	0,67
SK-MEL-5	melanoma (humano)	3,39
CRL-1782	melanoma (humano)	1,41
U-937	linfoma (humano)	11,60
HL-60	leucemia (humano)	13,17
K562	leucemia (CML, humano)	3,27
NC1-H226	pulmão (humano)	6,56
Hs578t	mama (humano)	13,17
ACHN	renal (humano)	9,69
SK-N-SH	neuroblastoma (humano)	1,80

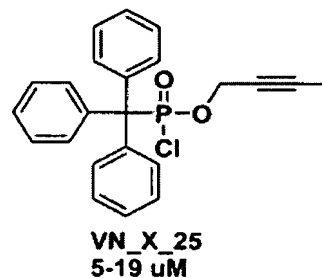
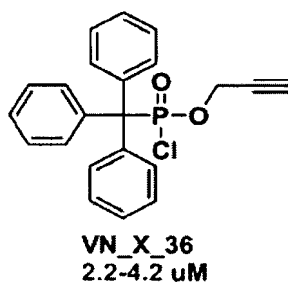
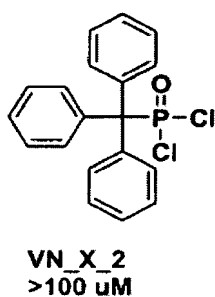
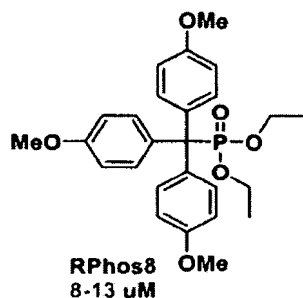
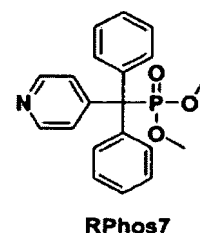
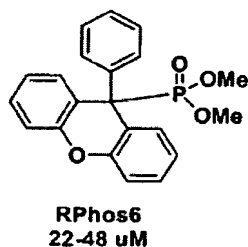
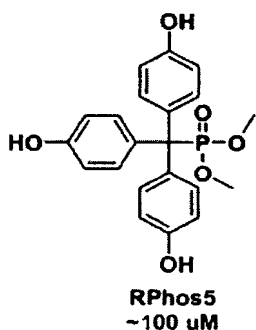
EXEMPLO 5 - Ensaios Adicionais da Eficácia da Indução de Morte Celular

O Esquema 6 relata os valores de IC₅₀ para indução de morte celular em certas linhas de célula de melanoma para compostos exemplares desta invenção. A morte celular foi avaliada após 72 horas medindo-se a densidade da célula usando-se o ensaio de sulforodamina B. (V. Vichai e K.

Kirtikara (2006) Nature Protocols Vol. 1(3): 1112-1116). Os valores listados sob as estruturas dadas no Esquema 6 são as faixas de valores para a eficácia dos compostos contra as linhas de célula de melanoma UACC-62 e SK-MEL-5.

5 **ESQUEMA 6: Morte celular em células de melanoma**





O ensaio de sulforodamina B para avaliar a morte celular é conduzido como segue:

Células (3000 em 198 μL de meio RPMI 1640) são pipetadas em cada cavidade de uma placa de 96 cavidades. 2 μL das soluções mãe do composto (10 mM, 5 mM, 1 mM, 0,5 mM, 0,1 mM, 0,05 mM, 0,01 mM, 0,005 mM, 0,001 mM, 0,0005 mM, 0,0001 mM, 0,00005 mM) em etanol *proof* 200 (obtido por diluição serial) são adicionados à placa em triplicata de forma que as seguintes concentrações final sejam alcançadas: 100 μM , 50 μM , 10 μM , 5 μM , 1 μM , 0,5 μM , 0,1

μM , 0,05 μM , 0,01 μM , 0,005 μM , 0,001 μM , 0,0005 μM . As placas são incubadas em um incubador com CO_2 5% a 37°C por 72 horas.

O meio é removido da placa e cada cavidade é lavada
5 gentilmente com 200 μL de PBS. Ácido tricloroacético 10% frio (200 μL) é adicionado e as placas são colocadas no refrigerador a 4°C por uma hora. O ácido tricloroacético é removido e as placas são lavadas com 200 μL de água deionizada (5 vezes). Sal de sódio sulforodamina B (200 μL
10 de 0,4%) em ácido acético 1% é adicionado e as placas são deixadas a assentar à temperatura ambiente por 30 minutos. As placas são então lavadas com ácido acético 1% (5 vezes). Base Tris não tamponada (200 μL , 0 mM) é adicionada e as placas são lidas em um leito de placa de absorvância a 510
15 nm após 30 minutos.

A invenção foi descrita com referência às várias modalidades e técnicas específicas e/ou preferidas. Entretanto, deve ser compreendido que muitas variações e modificações podem ser feitas embora ainda permanecendo
20 dentro do espírito e escopo da invenção. Será aparente a qualquer um habilitado na técnica que composições, métodos, dispositivos, elementos de dispositivo, materiais, procedimentos e técnicas que não aqueles especificamente descritos aqui podem ser empregados na prática da invenção
25 conforme amplamente divulgado aqui sem apelas à experimentação indevida; isto pode se estender, por exemplo, aos materiais iniciais, materiais biológicos, reagentes, métodos sintéticos, métodos de purificação, métodos analíticos, métodos de ensaio e métodos biológicos
30 que não aqueles especificamente exemplificados. Todos os

equivalentes funcionais conhecidos na técnica do supracitado (por exemplo, composições, métodos, dispositivos, elementos de dispositivo, materiais, procedimentos e técnicas, etc.) descritos aqui são
5 objetivados para serem abrangidos por esta invenção. Os termos e expressões que foram empregados são usados como termos de descrição e não de limitação, e não há nenhuma intenção que no uso de tais termos e expressões de excluir quaisquer equivalentes das características mostradas e
10 descritas ou porções destas, mas é reconhecido que várias modificações são possíveis dentro do escopo da invenção reivindicada. Assim, deve ser compreendido que embora a presente invenção tenha sido especificamente divulgada por modalidades, modalidades preferidas e características
15 opcionais, a modificação e variação dos conceitos aqui divulgados podem ser reunidos por aqueles habilitados na técnica, e que tais modificações e variações são consideradas para estarem inseridas no escopo desta invenção conforme definido pelas reivindicações em anexo.

20 **REFERÊNCIAS**

Pedido Provisório U. S. de número de série 60/516.566 por Hergenrother e outros, depositado em 30 de outubro de 2003; Pedido de Patente Provisório U. S. de número de série 60/603246 por Hergenrother e outros, depositado em 20 de
25 agosto de 2004; Pedido U. S. de número de série 10/976.186 depositado em 27 de outubro de 2004 (US 20050197511, publicado em 8 de setembro de 2005); Pedido PCT de número PCT/US04/035746 depositado em 28 de outubro de 2004 (WO2005/044191, publicado em 19 de maio de 2005).

30 Patentes U. S. de números 3.847.866; 3.702.879;

3879498; 4463159.

Nesterenko, V.; Byers, J. T.; Hergenrother, P. J. *Org. Lett.* 2003, 5, 281-284.

Monks A.; Scudiero D.; Johnson G.; Paull K.; Sausville
5 E.; Mini-review. *The NCI anticancer drug screen: a smart screen to identify effectors of novel targets*; Anti-Cancer Drug Design, outubro de 1997, vol. 12, no. 7, pp. 533-541(9).

Alley, M. C., Scudiero, D. A., Monks, P. A., Hursey,
10 M. L., Czerwinski, M. J., Fine, D. L., Abbott, B. J., Mayo, J. G., Shoemaker, R.H., e Boyd, M. R. *Feasibility of Drug Screening with Panels of Human Tumor Cell Lines Using a Microculture Tetrazolium Assay*. *Cancer Research* 48: 589-601, 1988.

15 Grever, M. R., Schepartz, S. A., e Chabner, B. A. *The National Cancer Institute: Cancer Drug Discovery and Development Program*. *Seminars in Oncology*, Vol. 19, No. 6, pp 622-638, 1992.

Boyd, M. R., e Paull, K. D. *Some Practical*
20 *Considerations and Applications of the National Cancer Institute In Vitro Anticancer Drug Discovery Screen*. *Drug Development Research* 34: 91-109, 1995.

1) Hanahan, D.; Weinberg, R. A. "The hallmarks of cancer" *Cell* 2000, 100, 57-70.

25 2) Adjei, A. A.; Rowinsky, E. K. "Novel anticancer agents in clinical development" *Cancer Biol. Ther.* 2003, S1, S5-S15.

3) McGovern, V. J.; Balch, C. M.; Wilton, G. W. E. ; Lippincott, J. B., Ed.; *Cutaneous melanoma: clinical*
30 *management and treatment results worldwide* : Philadelphia,

1985, pp 29-42.

4) Jemal, A.; Thomas, A.; Murray, T.; Thun, M. *CA Cancer J. Clin.* 2002, 52, 23-47.

5) Helmbach, H.; Rossmann, E.; Kern, M. A.; Schadendorf, D. "Drug-resistance in human melanoma" *Int. J. Cancer* 2001, 93, 617-622.

6) Serrone, L.; Zeuli, M.; Segà, F. M.; Cognetti, F. "Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview". *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2000, 19, 21-34.

7) Soengas, M. S.; Lowe, S. W. "Apoptosis and melanoma chemoresistance" *Oncogene* 2003, 22, 3138-3151.

8) Middleton, M. R.; Lorigan, P.; Owen, J.; Ashcroft, L.; Lee, S. M.; Harper, P.; e outros. "A randomized phase III study comparing dacarbazine, BCNU, cisplatin and tamoxifen with dacarbazine and interferon in advanced melanoma" *Br. J. Cancer* 2000, 82, 1158-1162.

9) Schadendorf, D.; Worm, M.; Algermissen, B.; Kohlmus, C. M.; Czarnetzki, B. M. "Chemosensitivity testing of human malignant melanoma. A retrospective analysis of clinical response and in vitro drug sensitivity" *Cancer* 1994, 73, 103-108.

10) Anderson, C; Buzaid, A.; Legha, S. "Systemic treatment for advanced cutaneous melanoma" *Oncology* 1995, 9, 1149-1154.

11) Lev, D. C; Onn, A.; Melinkova, V. O.; Miller, C; Stone, V.; Ruiz, M. "Exposure of melanoma cells to dacarbazine results in enhanced tumor growth and metastasis in vivo" *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 2092-2100.

12) Soengas, M. S.; Capodieci, P.; Polsky, D.; Mora,

J.; Esteller, M.; Opitz-Araya, X.; McCombie, R.; Herman, J. G.; Gerald, W. L.; Lazebnik, Y. A.; Cordon-Cardo, C; Lowe, S. W. "Inactivation of the apoptosis effector Apaf-1 in malignant melanoma" *Nature* **2001**, *409*, 207-211.

5 13) Grossman, D.; McNiff, J. M.; Li, F.; Altieri, D. C. "Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma" *J. Invest. Dermatol.* **1999**, *113*, 1076-1081.

10 14) Cannon-Albright, L. A.; Goldgar, D. E.; Meyer, L. J.; Lewis, C. M.; Anderson, D. E.; Fountain, J. W.; Hegi, M. E.; Wiseman, R. W.; Petty, E. M.; Bale, A. E. "Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22" *Science* **1992**, *258*, 1148-1152.

15 15) Fountain, J. W.; Karayiorgou, M.; Ernstoff, M. S.; Kirkwood, J. M.; Vlock, D. R.; Titus-Ernstoff, L.; Bouchard, B.; Vijayasaradhi, S.; Houghton, A. N.; Lahti, J. "Homozygous deletions within human chromosome band 9p21 in melanoma" *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, *89*, 10557-10561.

20 16) Nesterenko, V.; Putt, K. S.; Hergenrother, P. J. "Identification from a combinatorial library of a small molecule that selectively induces apoptosis in cancer cells" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(48): 14672-14673; Dec 3.

25 17) Konstantinov, S. M.; Topashka-Ancheva, M.; Benner, A.; Berger, M. R. "Alkylphosphocholines: Effects on human leukemic cell lines and normal bone marrow cells" *Int. J. Cancer* **1998**, *77*, 778-786.

30 18) de Graaff, M.; Maliepaard, M.; Pluim, D.; Floot, B. J.; Slaper-Cortenbach, I. C; Schellens, J. H. "In vitro antagonistic cytotoxic interactions between platinum drugs and taxanes on bone marrow progenitor cell CFU-GM"

Anticancer Drugs 1999, 10, 213-218.

19) LoRusso, P. M.; e outros. "Preclinical antitumor activity of XK469 (NSC 656889)" *Invest. New Drugs* 1999, 16, 287-296.

5 20) Oredipe, O. A.; Furbert-Harris, P. M.; Laniyan, I.; Griffin, W. M.; Sridhar, R. "Limits of stimulation of proliferation and differentiation of bone marrow cells of mice treated with swainsonine" *Internation. Immunopharm.* 2003, 3, 1537-1547.

10 21) Satyamoorthy, K.; Bogenrieder, T.; Herlyn, M. "No longer a molecular black box-new clues to apoptosis and drug resistance in melanoma" *Trends Mol. Med.* 2001, 7, 191-194.

15 22) Hergenrother PJ. *Obtaining and screening compound collections: a user's guide and a call to chemists.* Curr Opin Chem Biol. 2 de maio de 2006; PMID: 16677847

20 23) Silverman SK, Hergenrother PJ. *Combinatorial chemistry and molecular diversity Tools for molecular diversification and their applications in chemical biology.* Curr Opin Chem Biol. 3 maio de 2006; PMID: 16675287

24) Goode DR, Sharma AK, Hergenrother PJ. *Using peptidic inhibitors to systematically probe the S1' site of caspase-3 and caspase-7.* Org Lett. 4 de agosto de 2005; 7(16):3529-32. PMID: 16048334

25 25) Dothager RS, Putt KS, Allen BJ, Leslie BJ, Nesterenko V, Hergenrother PJ. *Synthesis and identification of small molecules that potently induce apoptosis in melanoma cells through G1 cell cycle arrest.* J Am Chem Soc. 22 de junho de 2005; 127(24):8686-96. PMID: 15954774

30 26) Putt KS, Beilman GJ, Hergenrother PJ. *Direct*

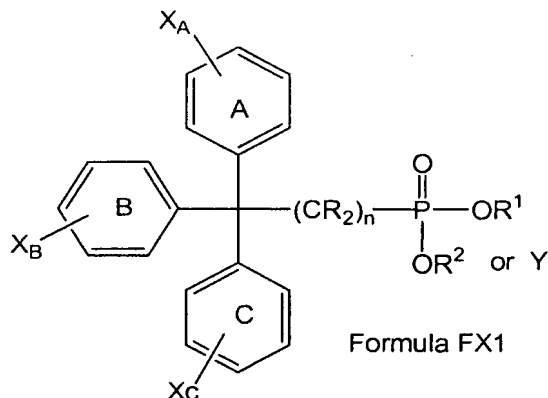
quantitation of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activity as a means to distinguish necrotic and apoptotic death in cell and tissue samples. *Chembiochem*. Janeiro de 2005; 6(1):53-5. PMID: 15549722

5 27) Putt KS, Hergenrother PJ. A nonradiometric, high-throughput assay for poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG): application to inhibitor identification and evaluation. *Anal Biochem*. 15 de outubro de 2004; 333(2):256-64. PMID: 15450800

10 28) Putt KS, Hergenrother PJ. An enzymatic assay for poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) via the chemical quantitation of NAD(+): application to the high-throughput screening of small molecules as potential inhibitors. *Anal Biochem*. 1º de março de 2004; 326(1):78-86. PMID: 14769338.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de possuir a fórmula FX1:



onde:

5 anéis de aril A, B e C, independentemente entre si, são selecionados a partir do grupo consistindo de anéis fenil ou anéis aromáticos de seis membros onde um ou dois átomos de carbono são substancialmente com nitrogênios e que são opcionalmente substituídos em um ou mais carbonos
10 do anel;

X_A , X_B , X_C representam um ou mais hidrogênios ou substituintes do anel que não hidrogênio independentemente selecionados a partir do grupo consistindo halogênios, hidróxidos, alquil, alquenil, alquinil, alcóxido, tiol, tioalcoxido, éter, tioéter, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiociano, isotiociano, amina ($-N(R')_2$), grupos $R'-CO-$, $R'O-CO-$, $(R')_2N-CO-$, $R'O-COO-$, $(R')_2N-COO-$, $(R')_2N-CONR'$, $R'SO_2-$, R'_2NSO_2- , onde os átomos de carbono destes grupos substituintes são opcionalmente
15 substituídos com um ou mais halogênio, hidróxidos, tióis, grupos nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato ou isotiociano, onde R' , independente de outro R' na molécula, são selecionados a partir de H, alquil,

alquenil, alquinil, heterocíclico, aril, heteroaril, todos os quais podem sucessivamente ser opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, hidróxidos, alquil, alquenil, alquinil, alcóxido, tiol, tioalcóxido, éter, tioéter, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato, isotiociano, amina ($-N(R')_2$), grupos $R''-CO-$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, $(R'')_2N-CONR''$, $R''SO_2-$, R''_2NSO_2- , onde R'' , independentemente de outro R'' na molecular, são selecionados a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, heterocíclico, aril, ou heteroaril, opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, alquil, alquenil, alquinil, aril, hidróxido, tiol, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato ou isotiocinato, e

onde a substituição de X_A , X_B , X_C opcionalmente inclui uma metade de ligação entre dois dos anéis de aril (A, B ou C, onde a metade de ligação é selecionada a partir de $-O-$, $-S-$, $-NH-$ ou $-CR_2'''-$, onde cada R''' , independentemente de qualquer outro R''' , é selecionado a partir do grupo consistindo de H ou alquil possuindo de 1 a 6 átomos de carbono;

OR^2 é opcionalmente substituído com Y que é um halogênio, preferivelmente cloro ou flúor;

R^1 e R^2 , independentemente entre si, são selecionados a partir do grupo consistindo de alquil, alquenil, alquinil, éter, tioéter, heterocíclico, aril, heteroaril, que são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, hidróxidos, alquil, alquenil, alquinil, alcóxido, tiol, tioalcóxido, éter, tioéter, amina ($-N(R')_2$), nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato,

tiociano, isotiociano, $R'-CO$, $R'O-CO-$, $(R')_2N-CO-$, $R'O-COO-$, $(R')_2N-COO-$, $(R')_2N-CONR'$, $R'SO_2-$, ou R'_2NSO_2- , onde R' é conforme definido acima e onde R^1 e R^2 juntos podem formar um alquilenos ou alquilenos (biradical) opcionalmente substituído possuindo 2 ou mais átomos de carbono ligados entre dois oxigênios na fórmula que são sucessivamente ligados ao fósforo;

cada R , independente de outro R na molecular, é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxido, halogênio, alquil, alcóxido, onde os átomos de carbono destes substituintes são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, hidróxidos, tiol, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato ou isotiocinato; e n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que OR^2 não é Y , com a exceção de que ambos R^1 e R^2 não podem ser grupos alquil.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que OR^2 não é Y , com a exceção de que ambos R^1 e R^2 não podem ser metil, etil, isopropil ou neopentil.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tanto R^1 quanto R^2 não podem ser grupos alquil.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os anéis A , B e C são anéis fenil ou anéis fenil substituídos portando um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 3 átomos de carbono) ou pequenos

grupos alcóxido (possuindo de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 3 átomos de carbono).

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os anéis A, B e C são anéis piridil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os anéis A, B e C são anéis pirimidil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os anéis A, B e C são anéis piridazil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os anéis A, B e C são anéis pirazil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono, pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um ou mais de X_A , X_B ou X_C são átomos de halogênio, grupos hidróxido, pequenos grupos alquil ou pequenos grupos alcóxido.

5 11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um ou mais de X_A , X_B ou X_C é um átomo de halogênio, um grupo hidroxil, pequeno grupo alquil ou pequeno grupo alcóxido.

10 12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X_A , X_B ou X_C representam um ou mais substituintes que não hidrogênio nas posições *meta* e/ou *para* nos anéis A, B ou C.

15 13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X_A , X_B e/ou X_C representam um substituinte que não hidrogênio único em um anel.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um entre X_A , X_B e/ou X_C representa um único halogênio, hidróxido, alquil pequeno ou alcóxido pequeno substituinte em um anel.

20 15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um entre X_A , X_B e/ou X_C representa um único substituinte na posição *para* do anel e em particular representa um único halogênio, hidróxido, alquil pequeno ou alcóxido pequeno substituinte em uma
25 posição *meta* do anel.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada um entre X_A , X_B e/ou X_C representa um único substituinte na posição *meta* do anel e em particular representa um único halogênio, hidróxido,
30 alquil pequeno ou alcóxido pequeno substituinte em uma

posição meta do anel.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que n é 0.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
5 caracterizado pelo fato de excluir uma ou mais estruturas nas quais um ou dois entre X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo OH na posição para no anel.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de excluir uma ou mais estruturas
10 nas quais um ou dois entre X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo alcóxido na posição para no anel.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de excluir uma ou mais estruturas nas quais um ou dois entre X_A , X_B e/ou X_C representam um
15 único grupo metóxido ou etóxido na posição para no anel.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de excluir uma ou mais estruturas nas quais n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos alquil não substituídos e um ou dois entre X_A , X_B e/ou X_C representam
20 um único grupo OH na posição para no anel.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de excluir uma ou mais estruturas nas quais n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos alquil não substituídos e um ou dois entre X_A , X_B e/ou X_C representam
25 um único grupo alcóxido na posição para no anel.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de excluir uma ou mais estruturas nas quais n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos alquil não substituídos e um ou dois entre X_A , X_B e/ou X_C representam
30 um único grupo metóxido ou etóxido na posição para no anel.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de excluir uma ou mais estruturas nas quais n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos metil, etil ou propil e um ou dois entre X_A , X_B e/ou X_C representam um
5 único grupo OH na posição para no anel.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de excluir uma ou mais estruturas nas quais n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos metil, etil ou propil e um ou dois entre X_A , X_B e/ou X_C representam um
10 único grupo alcóxido na posição para no anel.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de excluir uma ou mais estruturas nas quais n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos metil, etil ou propil e um ou dois entre X_A , X_B e/ou X_C representam um
15 único metóxido ou etóxido na posição para no anel.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de excluir uma ou mais estruturas nas quais n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos alquil não substituídos e cada um de X_A , X_B e/ou X_C é hidrogênio.

20 28. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que OR^2 não é substituído com um halogênio.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são outros grupos
25 que não grupos etil ou metil

30. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos alquil possuindo de 1 a 3 carbonos.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que onde n é 0, cada um entre
30

X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênios e R^1 e R^2 outros grupos que não grupos alquil possuindo de 1 a 3 carbonos.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que onde n é 0, cada um entre
5 X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênios e R^1 e R^2 outros grupos que não grupos etil e metil.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos fenil não substituídos.

10 34. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que n é 0 e R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos fenil não substituídos.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que onde n é 0, cada um entre
15 X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênios e R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos fenil não substituídos.

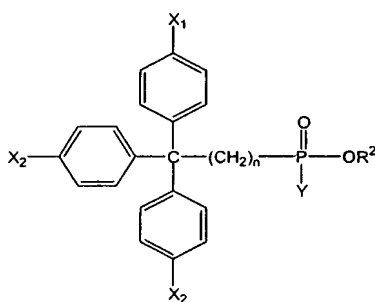
36. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R^1 ou R^2 é
[$(-CH_2)_m-M-R_3$]:

20 $\text{---} (CH_2)_m \text{---} M \text{---} R_3$

onde m é 0 ou um inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2), M é um alquileno cíclico, alquenileno cíclico, alquileno heterocíclico, arileno ou heteroarileno e R_3 é opcionalmente um grupo alquil,
25 alquenil, alquinil ou aril substituído possuindo de 2 a 20 átomos de carbono.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que OR^2 é substituído com um cloro.

30 38. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX3C:



onde:

Y é cloro ou OR^1 ;

n é 0 ou 1;

R^1 e R^2 , independentes entre si, são selecionados a
 5 partir de um grupo consistindo de grupos alquil, alquenil
 ou alquinil não substituídos possuindo de 1 a 6 átomos de
 carbono; e

X_1 , X_2 e X_3 , independentemente um do outro, são H,
 grupos alquil possuindo de 1 a 6 átomos de carbonos ou
 10 grupos alcóxido possuindo de 1 a 6 átomos de carbono.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 38,
caracterizado pelo fato de que Y é cloro e n é 0.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 38,
caracterizado pelo fato de que Y é OR^1 e n é 0.

15 41. Composto, de acordo com a reivindicação 38,
caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são grupos alquenil
 possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou grupos alquinil
 possuindo de 2 a 6 átomos de carbono.

42. Composto, de acordo com a reivindicação 38,
 20 caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são grupos alquenil
 possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou grupos alquinil
 possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e X_1 , X_2 e X_3 são
 hidrogênios ou grupos alcóxi possuindo de 1 a 3 átomos de
 carbono.

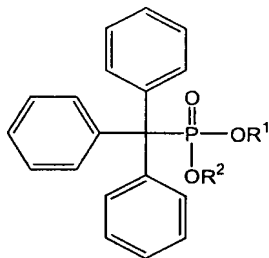
43. Composto, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são grupos alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou grupos alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e X_1 , X_2 e X_3 são
5 hidrogênios ou grupos metóxi.

44. Composto, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que Y é cloro e R^1 é um grupo alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou um grupo alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono.

10 45. Composto, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que R^1 , R^2 ou ambos são grupos propil, butil, pentil ou hexil incluindo todos os isômeros destes.

46. Composto, de acordo com a reivindicação 38,
15 caracterizado pelo fato de que R^1 , R^2 ou ambos são selecionados a partir dos grupos consistindo de grupos n-propil, isopropil, n-butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, n-pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 1-etilpropil, n-hexil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-
20 metilpentil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 3-etilbutil, 1, 2-dimetilbutil, 2, 3-dimetilbutil, 1, 1-dimetilbutil, 2, 2-dimetilbutil ou 3,3-dimetil butil.

47. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX2:

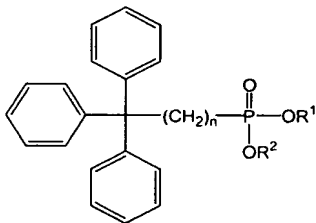


Formula FX2

onde R^1 e R^2 são conforme descritos aqui e em

particular são grupos alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 8 a 12 ou mais de 10 átomos de carbono.

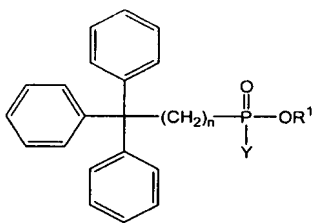
48. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX2A:



Formula **FX2A**

5 onde n é 1 a 6, preferivelmente 1 a 2; R¹ e R² são conforme definidos acima e em particular são grupos alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 8 a 12 ou mais de 10 átomos de carbono.

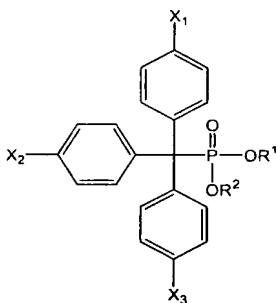
49. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX2B:



Formula **FX2B**

10 onde Y é um halogênio, particularmente Cl ou F; n é 1 a 6, preferivelmente 1 a 2; R¹ é como definido acima e em particular é um grupo alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 8 a 12 ou mais de 10 átomos de carbono.

15 50. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX3:

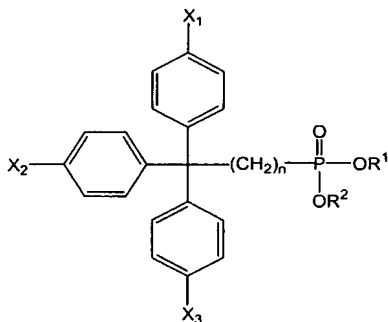


Formula **FX3**

onde os grupos X₁₋₃ podem ser qualquer um dos grupos

listados acima para X_{A-C} e R^1 e R^2 são conforme definidos acima.

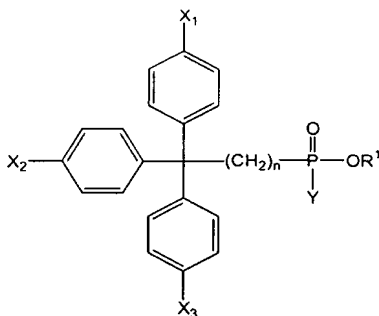
51. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX3A:



Formula FX3A

onde n é 1 a 6 ou particularmente 1 ou 2; os grupos X_{1-3} podem ser qualquer um dos grupos listados acima para X_{A-C} e R^1 e R^2 são conforme definidos acima.

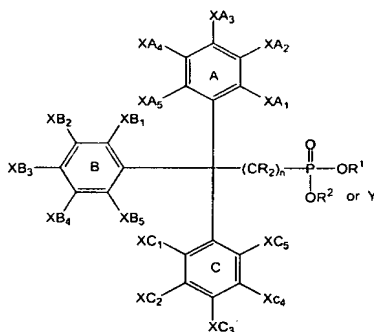
52. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX3B:



Formula FX3B

onde Y é um halogênio, particularmente cloro ou flúor; n é 0, 1 a 6 ou particularmente 0 ou 1 ou 2; grupos X_{1-3} podem ser qualquer um dos grupos listados acima para X_{A-C} ; e R^1 é conforme definido acima.

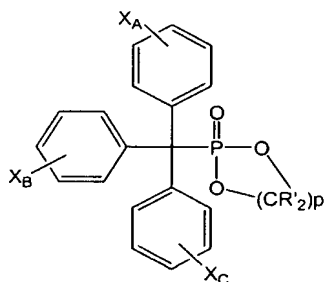
53. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX3C:



Formula FX3C

onde R, n, R¹, R², Y, Anéis aril A, B e C em geral possuem as definições como acima ou qualquer combinação das definições acima e onde X_{A1-5}, X_{B1-5} e X_{C1-5} são substituintes nos anéis A, B e C, respectivamente.

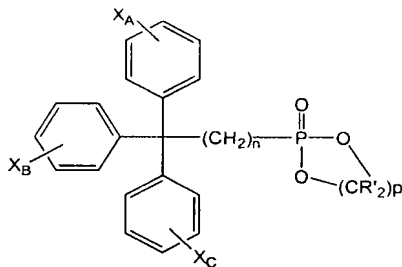
5 54. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX4:



Formula FX4

onde X_{A-C} são conforme definido acima, R', independente de outro R' na molécula, são hidrogênio ou, opcionalmente, grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril e p é um inteiro variando de 2 a 6 e p é preferivelmente 2, 3 ou 4.

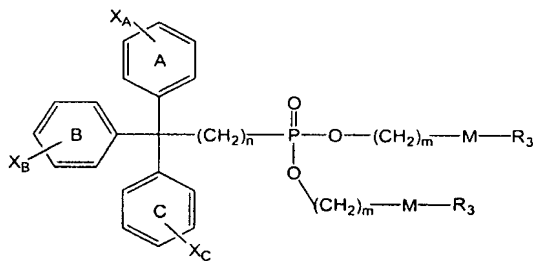
10 55. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX4A:



Formula FX4A

onde X_{A-C} são conforme definidos acima, R', independente de outro R' na molécula, são hidrogênio ou, opcionalmente, grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril e p é um inteiro variando de 2 a 6 e p é preferivelmente 2, 3 ou 4.

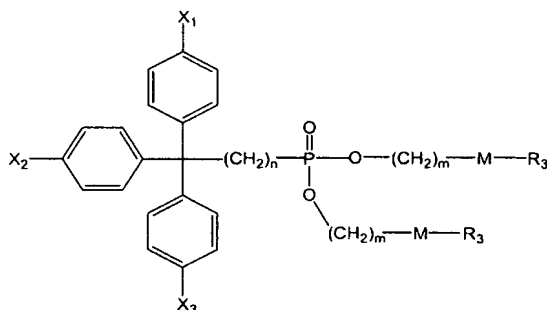
15 56. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX5:



Formula FX5

onde X_{A-C} e n são conforme definidos acima e m é 0 ou um inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2), M é um alquilenos, alquenileno, alquilenos cíclico, alquenileno cíclico, alquilenos heterocíclico, arileno ou heteroarileno e R_3 é opcionalmente um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril substituído possuindo de 2 a 20 átomos de carbono.

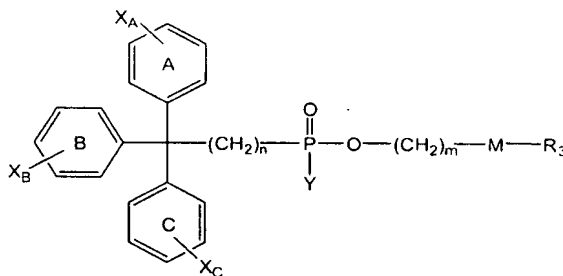
57. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX5A:



Formula FX5A

onde os grupos X_{1-3} são aqueles definidos para X_{A-C} e n , m , M e R^3 são conforme definidos acima na fórmula FX5.

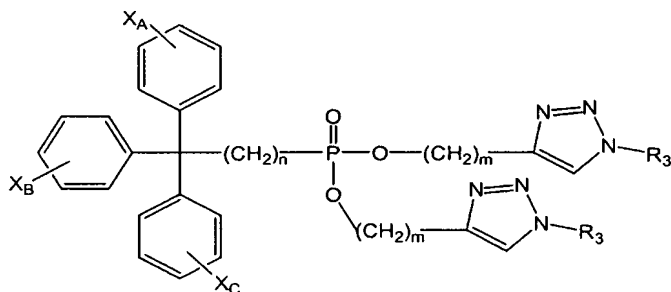
10 58. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX5B:



Formula FX5B

onde X_{A-C} e n são definidos como acima, Y é um halogênio, preferivelmente cloro ou flúor, m é 0 ou um inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2), M é um alquilenos cíclico, alquenileno cíclico, alquilenos heterocíclico, arileno ou heteroarileno e R_3 é opcionalmente um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril substituído possuindo de 2 a 20 átomos de carbono.

59. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX5C:

Formula **FX5C**

onde X_{A-C} e n são definidos como acima e m é 0 ou um inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2) e R_3 é opcionalmente um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril substituído possuindo de 1 a 20 átomos de carbono.

5 60. Composto caracterizado por ser seccionado a partir do grupo consistindo de compostos CX1-CX17.

61. Composto caracterizado por ser seccionado a partir do grupo consistindo de compostos CX2 e CX4.

10 62. Composto caracterizado por ser selecionado a partir do grupo consistindo de compostos CX1, CX5, CX7, CX8, CX14, Rphos1, Rphos2 e RPhos8.

15 63. Método de administração a um paciente em necessidade de tratamento caracterizado por ser de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-62 capaz de induzir a morte celular.

64. Método, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que o referido composto possui um valor de IC_{50} em uma linha de célula de câncer de menos de cerca de 50 micromolar.

20 65. Método, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que o referido composto possui um valor de IC_{50} em uma linha de célula de câncer de menos de cerca de 150 micromolares.

66. Método, de acordo com a reivindicação 63,

caracterizado pelo fato de que o referido composto possui um valor de IC_{50} em uma linha de célula de câncer de menos de cerca de 1 micromolar.

67. Método de tratamento de uma célula cancerosa
5 caracterizado por compreender contatar a referida célula com uma quantidade terapeuticamente efetiva e um composto de qualquer uma das reivindicações 1-62.

68. Método de tratamento de uma célula cancerosa
10 caracterizado por compreender contatar a referida célula com uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma combinação de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-62 e um agente quimioterapêutico que não o referido composto.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68,
15 caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico que não o referido composto é um que causa dano ao DNA.

70. Método, de acordo com a reivindicação 68,
caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é um que afeta a mitose e finalmente resulta na captura de
20 G2/M.

71. Método, de acordo com a reivindicação 68,
caracterizado pelo fato de que o referido agente é selecionado a partir de grupo consistindo de cisplatina, etoposídeo, irrinotecan, camptotecina, topotecan, paclitaxel,
25 docetaxel, epirrubina, taxotere, taxol, tamoxifeno, 5-fluorouracil, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778.123, BMS 214662, IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (hidroclorato de erlotinib), anticorpos para EGFR, GLEEVEC™ (imatinib), intron, ara-C,
30 adriamicina, citoxano, gemcitabina, mustarda de uracil,

clormetina, ifosfamida, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilenemelamina, trietilenotiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, doxorubicin, dactinomicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-Asparaginase, teniposida 17-alfa-etinilestradiol, Dietilstilbestrol, testosterona, prednisone, fluoximesterona, dromostanolona propionato, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, chlorotrianisena, hidroiyprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesterona acetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatina, hidroxiuréia, amsacrina, procarbazona, mitotana, mitoxantrona, levamisol, navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Porfimer, Erbitux™ (cetuximab), Liposomal, Thiotepa, Altretamine, Melphalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225 e Campath.

72. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que o agente quimioterapêutico é dacarbazina, etoposida, doxorubicina, camptotecina ou um análogo ou derivado destes.

73. Método de modulação de morte celular e/ou apoptose em uma célula alvo, caracterizado por compreender contatar

a referida célula alvo com uma quantidade efetiva de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 62.

5 74. Método de modulação de morte celular e/ou apoptose em uma célula alvo, caracterizado por compreender contatar a referida célula alvo com uma quantidade efetiva de uma combinação de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 62 e um agente quimioterapêutico que não o referido composto.

10 75. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 ou 74, caracterizado pelo fato de que a referida modulação é por indução.

15 76. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 ou 74, caracterizado pelo fato de que a referida modulação é por inibição.

77. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 ou 74, caracterizado pelo fato de que a célula alvo é uma célula de melanoma ou uma célula de câncer do cólon.

20 78. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos de qualquer uma das reivindicações de 1 a 62 e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

25 79. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, caracterizada por também compreender um agente quimioterapêutico que danifica o DNA.

80. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 78, caracterizada por também compreender um agente quimioterapêutico que afeta a mitose de uma célula.

30 81. Medicamento caracterizado por compreender um ou

mais compostos de qualquer uma das reivindicações de 1 a 62.

82. Método para produzir um medicamento para induzir apoptose, modular a atividade da caspase, induzir a morte
5 celular, ou tratar câncer caracterizado por compreender introduzir uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais dos compostos de qualquer uma das reivindicações de 1-62 em uma formulação farmacêutica aceitável.

83. Método de tratamento de um paciente em necessidade
10 de tratamento para câncer, caracterizado por compreender administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos de qualquer uma das reivindicações de 1-62 ou uma formulação farmacêuticamente aceitável.

15 84. Método, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que o tipo de câncer é selecionado a partir do grupo consistindo de câncer de pele, câncer de mama e câncer de cólon.

85. Método, de acordo com a reivindicação 83,
20 caracterizado pelo fato de que o tipo de câncer é selecionado a partir do grupo consistindo de câncer de pulmão, câncer de próstata, linfoma, leucemia, cérebro ou sistema nervoso central (CNS), neuroblastoma, câncer de ovário, câncer renal, tumores sólidos e tumores no sangue.

25 86. Método, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que o tipo de câncer é selecionado a partir do grupo consistindo de câncer de pulmão de célula não pequena, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielogenosa aguda (AML) e leucemia
30 mielogenosa crônica (CML).

87. Método de tratamento de um paciente em necessidade de tratamento para melanoma, caracterizado por compreender administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos de qualquer uma das
5 reivindicações de 1-62 ou uma formulação farmacêuticamente aceitável.

88. Composição farmacêutica caracterizada por compreender uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos selecionados a partir do grupo
10 consistindo de compostos CX1, CX5, CX7, CX8, CX14, RPhosI, Rphos2, e RPhos8 e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

89. Método para produzir um medicamento para induzir apoptose, modular a atividade da caspase, induzir a morte
15 celular, ou tratar câncer caracterizado por compreender introduzir uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais dos compostos selecionados a partir do grupo consistindo de CX1, CX5, CX7, CX8, CX14, RPhosI, Rphos2, e RPhos8 em uma formulação farmacêuticamente aceitável.

20 90. Composto caracterizado por ser selecionado a partir do grupo consistindo de compostos CX7, CX8 e CX14.

91. Composição farmacêutica caracterizada por compreender uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos selecionados a partir do grupo
25 consistindo de compostos CX7, CX8 e CX14 e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

92. Método para produzir um medicamento para induzir apoptose, modular a atividade da caspase, induzir a morte
30 celular, ou tratar câncer caracterizado por compreender introduzir uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou

mais dos compostos selecionados a partir do grupo consistindo de CX7, CX8 e CX14 em uma formulação farmacologicamente aceitável.

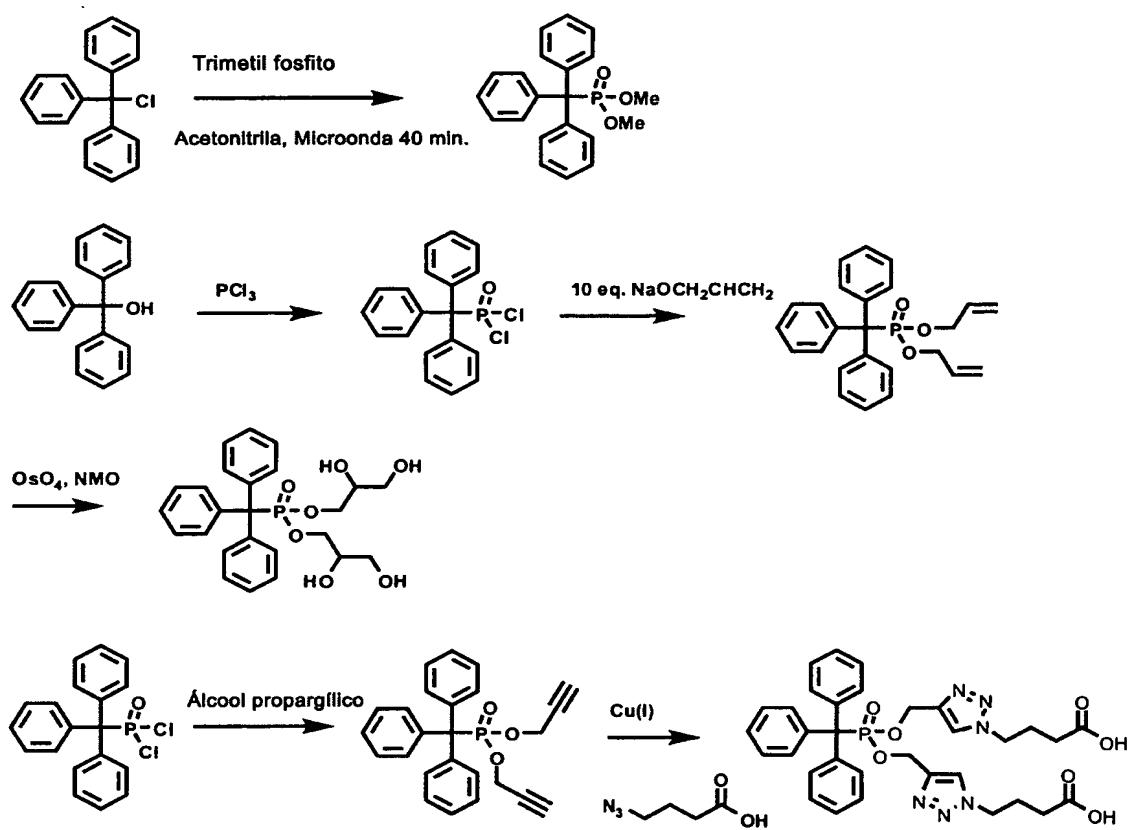


FIG. 1

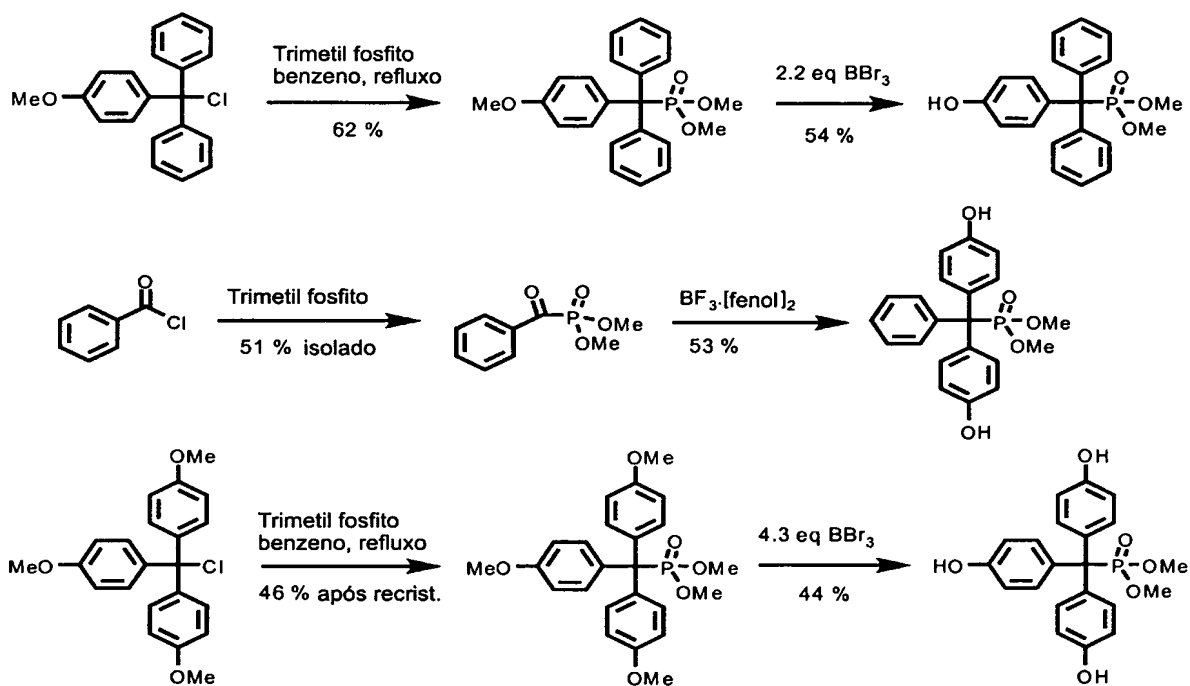


FIG. 2

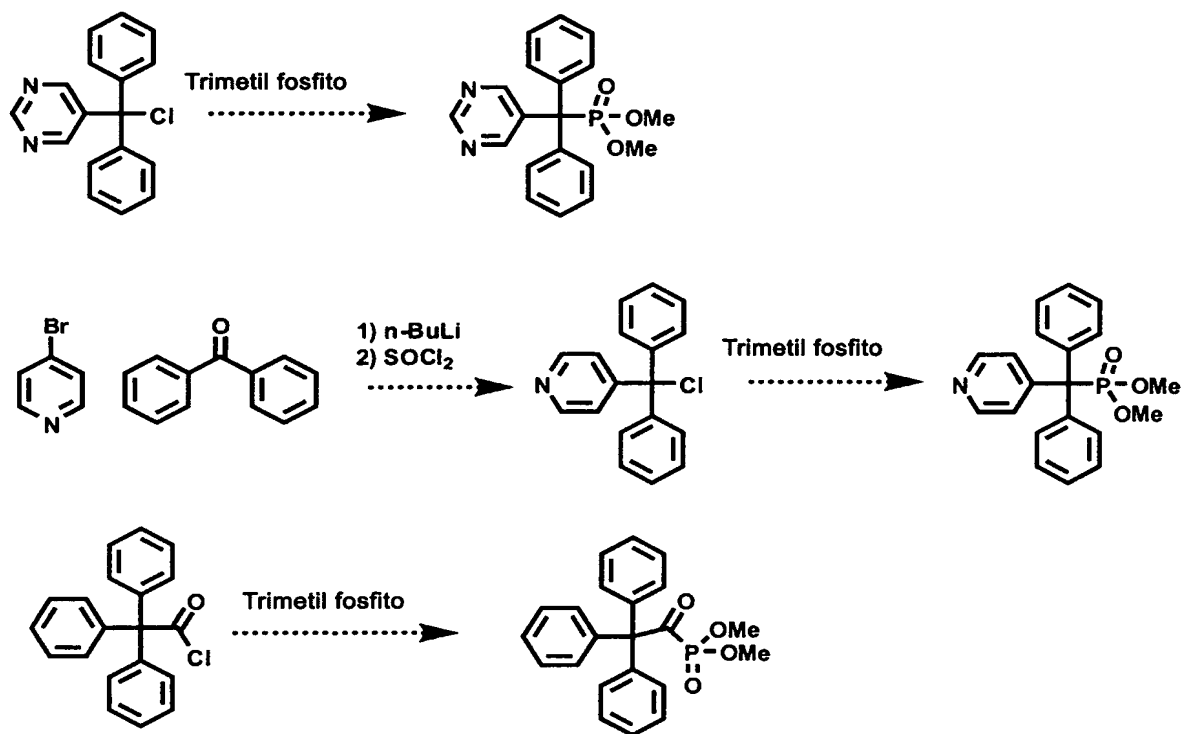


FIG. 3

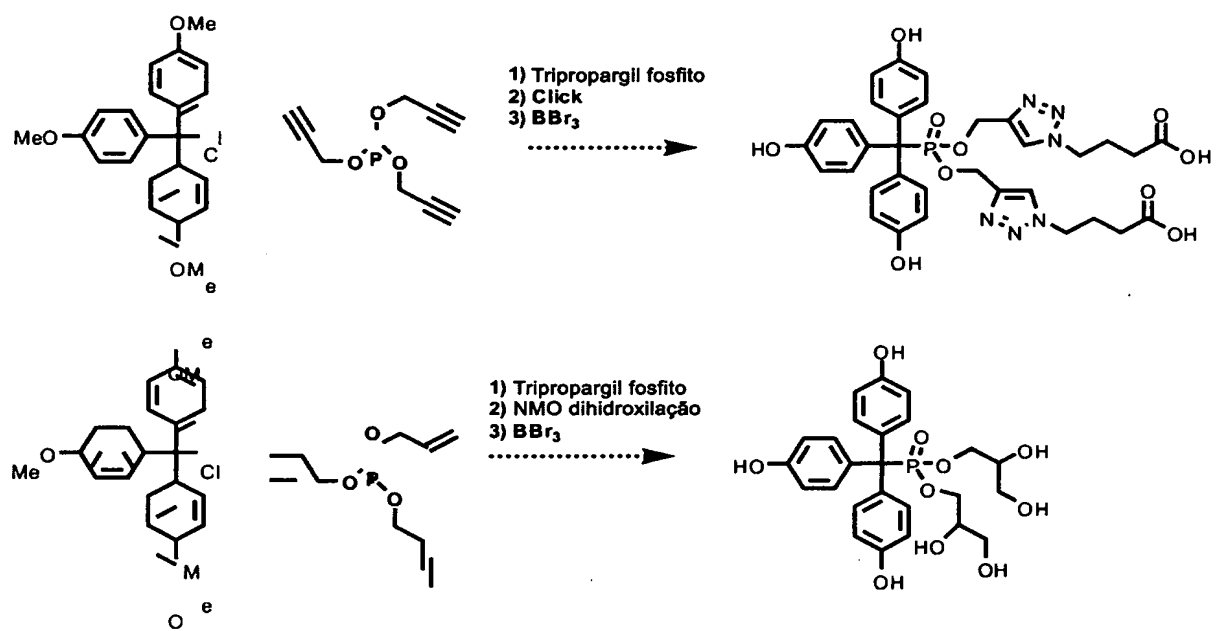


FIG. 4

COMPOSTOS CONTENDO FÓSFORO INCLUINDO ÉSTERES
TRIFENILMETILFOSFONATO PARA O TRATAMENTO DE MELANOMA E
OUTROS CÂNCERES

Compostos e métodos relacionados para síntese e o uso de
5 compostos e terapias de combinação para o tratamento de
câncer e modulação de apoptose em células são divulgados.
São particularmente divulgados os ésteres fosfonatos.
Compostos, métodos de fazer os compostos, medicamento e
métodos de produção de medicamentos e métodos terapêuticos
10 com aplicações contra câncer incluindo câncer de mama,
melanoma, de cólon, leucemia e linfoma, e outras células
cancerosas são descritas.

COMPOSTOS CONTENDO FÓSFORO INCLUINDO ÉSTERES
TRIFENILMETILFOSFONATO PARA O TRATAMENTO DE MELANOMA E
OUTROS CÂNCERES

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

5 O câncer é uma doença multifacetada que ataca milhões de pessoas todos os anos. Como há muitas variedades de tipos de célula normalmente diferenciada, há uma grande proporção de anormalidades que se tornam clinicamente importantes em humanos e animais. Por exemplo, melanoma é
10 um tipo de câncer particularmente devastador com uma taxa de sobrevivência de cinco anos projetada para ser menos de 5%. Há apenas uma droga de agente único aprovada para o tratamento de melanoma; sua taxa de efetividade é estimada em apenas 10%.

15 Em contraste, o início de certos cânceres foi rastreado a um sinal apoptótico perdido (Johnstone, R. W.; Ruefli, A. A.; Lowe, S. W. Cell 2002, 108, 153-164). Nestes casos, os compostos que induzem apoptose (tal como etoposida, doxorubicina e camptotecina) têm provado serem
20 agentes quimioterapêuticos poderosos. Entretanto, para um composto ser medicinalmente útil, é importante que esta indução apoptótica seja seletiva para células cancerosas versus células não cancerosas. Realmente, é raro descobrir compostos que possuem a seletividade necessária para
25 merecer séria consideração como agentes quimioterapêuticos (Haskell, C. M. Cancer Treatment Ed.; W.B. Saunders Company, 62-87).

 A apoptose ou morte celular programada é um processo altamente conservado usado por organismos multicelulares
30 para liberar eles mesmos de células não desejadas ou

danificadas (Blatt, N. B., Glick, G. D. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 1371-1384; Newmeyer, D. D.; Ferguson-Miller, S. Cell 2003, 112, 481-490; Huang, Z. Chem. Biol. 2002, 9, 1059-1072). Características distintas de apoptose incluem

5 crescimento de bolhas na membrana celular, clivagem de certas nucleases e polimerases, e ativação de proteases de cisteína conhecidas como caspases. De uma perspectiva medicinal, pequenas moléculas que ou inibem ou induzem a apoptose possuem significativo potencial terapêutico (Reed,

10 J. C. Nat. Rev. Drug Dis. 2002, 1, 111-121; Makin, G.; Dive, C. Trends Mol. Med. 2003, 9, 251-255). Além de câncer, acredita-se que doenças degenerativas tais como doença de Alzheimer e de Parkinson resultem de um aumento anômalo na apoptose (Hartmann, A. e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. 2000, 97, 2875-2880; Mattson, M. P. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2000, 1, 120-129; Marx, J. Science 2001, 293, 2192-2194). Em alguns casos, os inibidores apoptóticos detêm considerável promessa medicinal.

Há, claramente, uma enorme necessidade de desenvolver

20 composições e métodos mais bem capazes de tratar cânceres. A identificação de bibliotecas quimicamente baseadas de compostos, compostos individuais, combinações de compostos, e métodos para aplicações no tratamento e estudo de câncer e a modulação de apoptose são de valor significativo.

25 As Patentes U. S. de números 3.847.866 e 3.702.879 (ambas por Brederick, Iliopoulos e Wieder) podem descrever certos compostos de éster fosfonato. A invenção em parte relaciona-se aos compostos de éster trifenilmetilfosfonato e métodos de produção e uso destes no contexto

30 surpreendente de aplicações a células cancerosas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção fornece compostos e métodos relacionados para modulação da apoptose e o tratamento de célula cancerosas. A invenção também fornece métodos para terapias
5 de combinação onde os compostos da invenção são usados com um ou mais agentes quimioterapêuticos.

Sem desejar estar preso por uma teoria particular, acredita-se que os compostos da invenção possam atuar através do mecanismo de modulação da apoptose ou morte
10 programada de célula para serem efetivos nos tratamento de células cancerosas. É previsto que os compostos e métodos da invenção podem ser efetivos no tratamento de câncer sem necessariamente envolver o mecanismo de apoptose. Em uma modalidade preferida, a modulação da apoptose é por indução
15 da apoptose. Em uma outra modalidade, a modulação da apoptose é por inibição da apoptose.

Em uma modalidade, um composto da invenção é um indutor de morte celular em uma célula cancerosa. Em uma outra modalidade, um composto aqui é um indutor de morte
20 celular em uma pluralidade de células cancerosas. Em uma modalidade, a indução da morte celular ocorre *in vitro*, *in vivo* ou *ex vivo*. Em uma modalidade, um composto da invenção é capaz de regular o desenvolvimento celular, a diferenciação e/ou viabilidade.

25 Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em pelo menos um de uma célula de linfoma, célula de leucemia, célula de câncer de pulmão de célula não pequena, célula de câncer de colo, célula de câncer de cérebro ou de sistema nervoso central
30 (CNS), célula de melanoma, célula de câncer de ovário,

célula de câncer renal e célula de câncer de mama.

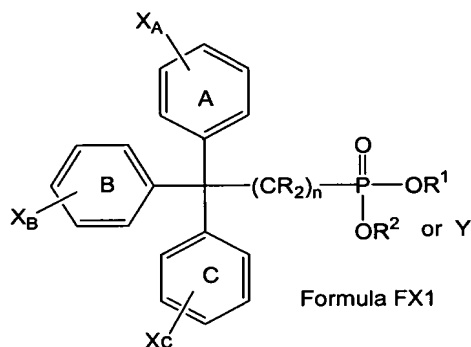
Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em um linfoma. Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor
5 de morte celular em uma célula de leucemia. Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em uma célula de melanoma. Em uma modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em uma célula de câncer de mama. Em uma
10 modalidade particular, um composto da invenção é um indutor de morte celular em um tipo de célula de um grupo de seleção de 60 membros usados pelo National Cancer Institute.

Em uma modalidade, um composto ou biblioteca da
15 invenção é útil na seleção para identificar um composto que possua atividade contra uma célula cancerosa.

Esta invenção relaciona-se amplamente a composições químicas incluindo compostos descritos geralmente como ésteres fosfonato e aqueles descritos como ácido
20 fosfonoclorídrico, e particularmente aqueles que contêm grupos trifenilmetil opcionalmente substituído. Tais compostos da invenção são úteis, por exemplo, para indução de morte celular. Em modalidades particulares da invenção, a indução da morte celular ocorre através de apoptose. Os
25 compostos da invenção são também úteis para benefício terapêutico no tratamento clínico de câncer. Os compostos da invenção são também úteis particularmente para benefício terapêutico no tratamento clínico de câncer que são altamente metastáticos, incluindo melanoma. Certos
30 compostos da invenção foram testados em uma ou mais linhas

de célula cancerosa e podem exibir capacidade seletiva para matar células cancerosas.

Ésteres fosfonato desta invenção incluem aqueles da fórmula **FX1**:



5 onde:

Anéis de aril A, B e C, independentemente um do outro, são selecionados a partir do grupo consistindo de anéis fenil ou anéis aromáticos de seis membros onde um ou dois átomos de carbono são substancialmente com nitrogênios e
10 que são opcionalmente substituídos em um ou mais carbonos do anel;

X_A , X_B , X_C representam um ou mais hidrogênios ou substituintes do anel que não hidrogênio independentemente selecionados a partir do grupo consistindo halogênios,
15 hidróxidos, alquil, alquenil, alquinil, alcóxido, tiol, tioalcóxido, éter, tioéter, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiociano, isotiociano, amina ($-N(R')_2$), grupos $R'-CO-$, $R'O-CO-$, $(R')_2N-CO-$, $R'O-COO-$, $(R')_2N-COO-$, $(R')_2N-CONR'$, $R'SO_2-$, R'_2NSO_2- , onde os átomos
20 de carbono destes grupos substituintes são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênio, hidróxidos, tióis, grupos nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato ou isotiociano, onde R' , independente de outro R' na molécula, são selecionados a partir de H, alquil,

alquenil, alquinil, heterocíclico, aril, heteroaril, todos os quais podem sucessivamente ser opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, hidróxidos, alquil, alquenil, alquinil, alcóxido, tiol, tioalcóxido, éter, tioéter, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato, isotiociano, amina ($-N(R')_2$), grupos $R''-CO-$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, $(R'')_2N-CONR''$, $R''SO_2-$, R''_2NSO_2- , onde R'' , independentemente de outro R'' na molecular, são selecionados a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, heterocíclico, aril, ou heteroaril, opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, alquil, alquenil, alquinil, aril, hidróxido, tiol, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato ou isotiociano;

a substituição de X_A , X_B , X_C nos anéis A, B e C pode também incluir uma metade de ligação entre dois dos anéis de aril, onde a metade da ligação pode ser uma metade de $-O-$, $-S-$, $-NH-$ ou $-CR_2'''-$, onde cada R''' , independentemente de qualquer outro R''' , é selecionado a partir do grupo consistindo de H ou grupos alquil possuindo de 1 a 6 átomos de carbono;

OR^2 é opcionalmente substituído com Y que é um halogênio, preferivelmente cloro ou flúor;

R^1 e R^2 , independentemente um do outro, são selecionados a partir do grupo consistindo de alquil, alquenil, alquinil, éter, tioéter, heterocíclico, aril, heteroaril, que são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, hidróxidos, alquil, alquenil, alquinil, alcóxido, tiol, tioalcóxido, éter, tioéter, amina ($-N(R')_2$), nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato,

tiociano, isotiociano, $R'-CO$, $R'O-CO-$, $(R')_2N-CO-$, $R'O-COO-$, $(R')_2N-COO-$, $(R')_2N-CONR'$, $R'SO_2-$, ou R'_2NSO_2- , onde R' é conforme definido acima e onde R^1 e R^2 juntos podem formar um alquilenos ou alquenilenos opcionalmente substituído possuindo 2 ou mais átomos de carbono ligados entre dois oxigênios na fórmula **FX1** que são sucessivamente ligados ao fósforo (aqui, os "dois oxigênios" se referem aos átomos de oxigênio conectados ao fósforo por uma ligação única);

10 cada R , independente de outro R na molecular, é selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, hidróxido, halogênio, alquil, alcóxido, onde os átomos de carbono destes substituintes são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, hidróxidos, tiol, nitro, ciano, isociano, cianato, isocianato, tiocianato ou isotiocianato;

15 e n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

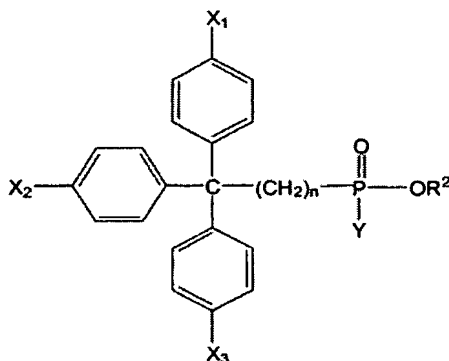
Em uma modalidade da fórmula **FX1**, todos os anéis aril A , B e C são anéis de fenil e os compostos contêm opcionalmente grupos de trifenilmetil substituído. Em uma modalidade de **FX1**, R_2 é H , e portanto $(CR_2)_n$ é $(CH_2)_n$. Em uma modalidade de **FX1**, n é 0 então (CR_2) está ausente. Em uma modalidade de **FX1**, todos os anéis aril A , B e C são anéis de fenil e n é 0 e os compostos são opcionalmente trifenilmetilfosfonatos substituídos.

Em modalidades específicas $-OR^2$ é substituído por Y na fórmula **FX1** e Y é um halogênio e particularmente Y é F ou Cl .

Em modalidades específicas onde a substituição X_A , X_B , X_C nos anéis A , B e C pode também incluir uma porção de ligação entre dois dos anéis aril, a porção da ligação é -

30 $O-$.

Em modalidades mais específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3C**:



onde:

Y é cloro ou OR^1 ;

5 n é 0 ou 1;

R^1 e R^2 , independentemente um do outro, são selecionados a partir do grupo consistindo de grupos alquil, alquenil, ou alquinil não substituídos possuindo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 X_1 , X_2 e X_3 , independentemente um do outro, são H, grupos alquil possuindo de 1 a 6 átomos de carbono ou grupos alcóxido possuindo de 1 a 6 átomos de carbono.

Em modalidades específicas de **FX3C**, Y é cloro e n é 0. Em outras modalidades específicas, Y é OR^1 e n é 0.

15 Em modalidades específicas de **FX3C**, R^1 e R^2 são grupos alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou grupos alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono. Em modalidades adicionais, R^1 e R^2 são grupos alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou grupos alquinil
20 possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e X_1 , X_2 e X_3 são hidrogênios ou grupos alcoxi possuindo de 1 a 3 átomos de carbono. Em modalidades adicionais, R^1 e R^2 são grupos alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou grupos

alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e X_1 , X_2 e X_3 são hidrogênios ou grupos metoxi.

Em modalidades específicas de **FX3C**, Y é cloro e R^2 é um grupo alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou
5 um grupo alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono. Em modalidades adicionais, Y é cloro e R^1 é um grupo alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou um grupo alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e X_1 , X_2 e X_3 são hidrogênios ou grupos alcoxi possuindo de 1 a 3 átomos de
10 carbono. Em modalidades adicionais, Y é cloro e R^1 é um grupo alquenil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono ou um grupo alquinil possuindo de 2 a 6 átomos de carbono e X_1 , X_2 e X_3 são hidrogênios ou grupos metoxi.

Em modalidades específicas de **FX3C**, R^1 e/ou R^2 são
15 grupos propil, butil, pentil ou hexil incluindo todos os isômeros destes. Em modalidades mais específicas de **FX3C**, R^1 e/ou R^2 são grupos n-propil, isopropil, n-butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, n-pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 1-etilpropil, n-hexil, 1-
20 metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 3-etilbutil, 1,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 1,1-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil ou 3,3-dimetil butil. Em modalidades específicas, R^1 e/ou R^2 são grupos que não grupos metil, etil, isopropil ou neopentil.

25 Em modalidades específicas dos compostos aqui, R^1 e/ou R^2 são grupos que não grupos metil, etil, isopropil ou neopentil. Em modalidades específicas dos compostos aqui, quando R^1 é um grupo metil, etil, isopropil ou neopentil, Y é um halogênio, particularmente um cloro. Em modalidades
30 específicas aqui quando tanto R^1 quanto R^2 são grupos

metil, etil, isopropil ou neopentil, pelo menos um de X_1 , X_2 ou X_3 é um substituinte que não H, OH ou OCH_3 . Em modalidades específicas dos compostos aqui, quando tanto R^1 quanto R^2 são grupos alquil, pelo menos um de X_1 , X_2 ou X_3 é um substituinte que não H, OH ou OCH_3 .

Em modalidades específicas, a invenção fornece compreendendo de fórmulas **FX2, FX2A, FX2B, FX3, FX3A, FX3B, FX4, FX4A, FX5, FX5A, FX5B, FX5C** e/ou um ou mais compostos do Esquema 1. Em modalidades específicas, a invenção fornece novos compostos de qualquer uma das fórmulas aqui.

Em uma modalidade específica, a invenção fornece composições farmacêuticas. Em uma modalidade, uma composição farmacêutica compreende um composto que fornecer benefício terapêutico onde o composto é selecionado a partir de: um ou mais compostos de fórmulas descritas aqui, especificamente as fórmulas **FX1, FX2, FX2A, FX2B, FX3, FX3A, FX3B, FX3C, FX4, FX4A, FX5, FX5A, FX5B, FX5C** e/ou um ou mais compostos do Esquema 1. Uma composição farmacêutica pode também compreender um ou mais de um veículo, excipiente, tampão e etc., conforme será compreendido na técnica. Em modalidades específicas, o veículo farmacêuticamente aceitável é um veículo que não água ou uma solução aquosa. A invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável, etc. e um ou mais compostos da invenção presentes na composição em uma quantidade ou quantidade combinada que forneça um benefício terapêutico desejado. A invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto descrito aqui dissolvido em uma formulação aquosa. Em uma modalidade, uma composição farmacêutica compreende

uma quantidade efetiva, conforme definido aqui, de um composto da invenção.

A invenção fornece compostos, conforme aqui descrito, para uso em terapia médica. Tal terapia pode incluir, por exemplo, o uso na indução da apoptose, modulação da atividade da caspase, indução da morte celular ou tratamento de câncer, preferivelmente para uso no tratamento de câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata, outras formas de câncer, linfoma e leucemia, tal como, por exemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), e outras doenças de proliferação. Tal terapia pode incluir também o uso de tais compostos para a produção de um medicamento para induzir a apoptose, modular a atividade da caspase, induzir a morte celular, ou tratamento câncer, preferivelmente para uso no tratamento de câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata, CML, ALL, AML, outras formas de câncer ou leucemia, e outras doenças de proliferação, em um mamífero, tal como um humano. Os compostos da invenção são também úteis para o tratamento em doenças em que a apoptose é um dos sintomas, tal como, por exemplo, condições do coração, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e etc.

A invenção fornece métodos para induzir a apoptose ou morte em uma célula compreendendo contatar a célula *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*, com uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme aqui descrito. Em uma modalidade preferida, uma célula a ser tida como alvo por uma composição ou método da invenção pode ser qualquer tipo de célula câncer, por exemplo uma célula de leucemia,

célula de linfoma e células de vários tipos de tecido e em vários estágios de diferenciação.

A invenção também fornece um método para tratar câncer ou induzir apoptose em um mamífero em necessidade de tal
5 tratamento compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme descrito aqui.

Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de qualquer uma das fórmulas **FX1, FX2, FX2A, FX2B, FX3, FX3A,**
10 **FX3B, FX4, FX4A, FX5, FX5A, FX5B, FX5C** capaz de alcançar um valor, conhecido como uma concentração inibitória (IC_{50}) em um ensaio de citotoxicidade, onde tal valor de IC_{50} é menor que 300 μM . Em uma modalidade preferida, tal valor de IC_{50} é menor que 100 μM . Em uma modalidade mais preferida, tal
15 valor de IC_{50} é menor que 50 μM . Em modalidades ainda mais preferidas, tal valor é menor que 20 micromolares. Em modalidades altamente preferidas, tal valor é menor que 10 micromolares e/ou menor que 1 micromolar. Em modalidades específicas, valores de IC_{50} são determinados empregando-se
20 o ensaio de sulforodamina B para avaliar a morte da célula.

A invenção também fornece um método para ativar uma caspase em uma célula compreendendo contatar a célula, *in vitro* ou *in vivo*, com uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme aqui descrito.

25 A invenção também fornece um método para impedir ou tratar uma condição patológica ou sintoma em um mamífero, tal como um humano, associada com a ativação da caspase (por exemplo, caspase 3) compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal terapia, uma quantidade
30 moduladora de caspase efetiva de um composto da invenção

conforme descrito aqui.

A invenção também fornece um método terapêutico para induzir a morte celular compreendendo contatar uma célula *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*, com uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme aqui descrito. Em uma
5 modalidade, a indução da morte da célula é pelo menos parcialmente seletiva para células cancerosas.

A invenção também fornece um método para induzir a morte celular em um mamífero em necessidade de tal
10 tratamento compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme descrito aqui.

A invenção também fornece um método para tratar câncer (por exemplo, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de
15 próstata, ALL, AML, tumores sólidos, outras formas de câncer ou leucemia, e outras doenças de proliferação) em um mamífero em necessidade de tal tratamento compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade efetiva de um composto da invenção conforme aqui descrito.

20 A invenção fornece métodos de tratamento de uma célula cancerosa compreende contatar a referida célula com uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma combinação de um composto da invenção e um agente quimioterapêutico. Em uma modalidade preferida, o agente quimioterapêutico é um que
25 não o composto da presente invenção. Em uma modalidade específica, o agente quimioterapêutico que é combinado com um composto desta invenção é um que atua por um mecanismo que é diferente daquele de um composto da invenção. Em uma modalidade específica, o agente quimioterapêutico que é
30 combinado com um composto desta invenção é um que atua

causando dano ao DNA. Em uma modalidade específica, o agente quimioterapêutico que é combinado com um composto desta invenção é um que afeta a mitose e finalmente resulta na captura de G2/M. A invenção fornece métodos de tratamento de câncer em um indivíduo compreendendo a administração de uma quantidade de um agente quimioterapêutico e uma quantidade de um composto da invenção, onde as quantidades combinadas de agente quimioterapêutico e o referido composto são efetivas para tratar câncer em um indivíduo. Em uma modalidade, o agente compreende dacarbazina, etoposida, doxorubicina, camptotecina ou análogos ou derivados deste ou outro agente quimioterapêutico. Em uma modalidade, os componentes de uma terapia de combinação possuem um efeito aditivo. Em uma outra modalidade, os componentes de uma terapia de combinação possuem um efeito sinérgico ou potencializador. Em uma modalidade, um composto da invenção e um agente quimioterapêutico são administrados sequencialmente, ou simultaneamente, onde a administração incluindo a ordem dos componentes é opcionalmente selecionada para resultados clínicos.

A invenção fornece métodos para selecionar um agente de modulação que quando combinado com um agente terapêutico anticâncer aumenta a apoptose em células cancerosas. Em uma modalidade, o agente de modulação é um composto da invenção. A invenção também fornece métodos para selecionar agentes terapêuticos anticâncer adequados para terapia de combinação com um composto da invenção.

A invenção fornece métodos de geração de uma biblioteca de compostos químicos. Em uma modalidade, a

biblioteca e combinatorial.

A invenção fornece métodos para síntese de compostos da invenção.

Em uma modalidade, um composto da invenção é fornecido na forma purificada e/ou substancialmente pura. Em uma modalidade, pró-drogas possível e composições farmacêuticas, incluindo sais possíveis, são fornecidas em conexão com os compostos da invenção.

Outros aspectos e modalidades das invenções serão aparentes em consideração das figuras, descrição detalhada e os exemplos aqui fornecidos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 ilustra métodos de síntese para compostos, incluindo esquemas que podem ser usados para síntese de compostos TPMP de potência particular tal como CX1, CX2 e CX4.

A Figura 2 ilustra métodos de síntese para compostos incluindo esquemas para síntese de vários derivados hidroxil.

A Figura 3 ilustra métodos de síntese incluindo esquemas para derivados de TMMP.

A Figura 4 ilustra métodos adicionais de síntese incluindo esquemas para derivados de para-trihidroxil TMMP adicionais.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em geral, os termos e frases usados aqui possuem seu significado reconhecido na técnica, que podem ser encontrados por referência aos textos padrões, referência em diários e contextos conhecidos daqueles habilitados na técnica. As seguintes definições são fornecidas para

clarificar seu uso específico no contexto da invenção.

O termo agente quimioterapêutico aqui se refere a qualquer substância capaz de reduzir ou impedir o crescimento, proliferação ou espalhamento de uma célula cancerosa, uma população de células cancerosas, tumores ou outro tecido maligno. O termo é objetivado também para abranger qualquer agente antitumor ou anticâncer. Agentes quimioterapêuticos exemplares incluem entre outros cisplatina, etoposídeo, irrinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, taxotere, taxol, tamoxifeno, 5-fluorouracil, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778.123, BMS 214662, IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (hidrocloreto de erlotinib), anticorpos para EGFR, GLEEVEC™ (imatinib), intron, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mustarda de uracil, clormetina, ifosfamida, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilenemelamina, trietilenotiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, doxorubicina, dactinomomicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-Asparaginase, teniposídeo, 17-alfa-etinilestradiol, Dietilstilbestrol, testosterona, prednisone, fluoximesterona, dromostanolona propionato, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, chlorotrianisena, hidroxyprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesterona acetato, leuprolida, flutamida,

toremifeno, goserelina, carboplatina, hidroxiuréia, amsacrina, procarbazona, mitotana, mitoxantrona, levamisol, navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Porfimer, Erbitux™ (cetuximab), Liposomal, Thiotepa, Altretamine, Melphalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225 e Campath e mais geralmente qualquer agente citostático reconhecido na técnica. Agentes quimioterapêuticos incluem análogos e derivados dos agentes quimioterapêuticos especificamente listados acima, os quais exibem função para reduzir ou impedir o crescimento, proliferação ou espalhamento de uma célula cancerosa, uma população de células cancerosas, tumor, ou outro tecido maligno, incluindo, por exemplo, análogos e derivados de dacarbazona, etoposida, doxorubicina e camptotecina. Será avaliado por qualquer um habilitado na técnica e é objetivado aqui que o termo "agentes quimioterapêuticos" refere-se a tal agente que é presentemente reconhecido na técnica e também àqueles agentes que serão aprovados para tais usos no futuro.

Em geral, os compostos desta invenção podem ser empregados em combinação com qualquer agente quimioterapêutico reconhecido na técnica. Em geral, o tratamento de um indivíduo com qualquer um ou mais dos componentes desta invenção pode ser combinado com qualquer tratamento quimioterapêutico reconhecido na técnica. Em uma modalidade específica, um ou mais compostos desta invenção pode(m) ser empregado(s) com um ou mais agentes

quimioterapêuticos que causam dano ao DNA, tal como, por exemplo, cisplatina, doxorubicina ou ciclofosfamida (ou análogos ou derivados destes). Em uma modalidade específica, um ou mais compostos desta invenção pode(m) ser empregado(s) com um ou mais agentes quimioterapêuticos, tal como, por exemplo, etoposida, taxol ou colquicina (ou análogos ou derivados destes).

O termo quantidade efetiva, quando aqui usado, é objetivado para abranger contextos tal como uma quantidade farmacologicamente efetiva ou quantidade terapêuticamente efetiva. Em uma modalidade particular, será aparente que o contexto irá permitir que qualquer um habilitado na técnica reconheça, determine ou estabeleça uma quantidade efetiva. Por exemplo, uma quantidade efetiva no contexto de induzir a morte celular ou de outra forma regular o desenvolvimento celular, diferenciação e/ou viabilidade terá um impacto funcional em um ou mais parâmetros mensuráveis. Uma quantidade terapêuticamente efetiva será compreendida, por exemplo, para afetar vantajosamente uma condição clínica tal como a doença de câncer e sua progressão; tal quantidade pode fornecer pelo menos uma melhora temporária e/ou parcial da condição.

A invenção fornece modalidades de medicamentos e métodos de produção de medicamentos compreendendo um ou mais compostos da invenção. A invenção fornece composições compreendendo um ou mais compostos para uso na produção de medicamentos. A invenção fornece métodos de uso de um ou mais compostos da invenção em uma célula. Em uma modalidade, tal uso é *in vitro*, *in vivo* ou *ex vivo*.

Quando aqui usado, o termo "célula cancerosa" é

objetivado para abranger definições conforme amplamente compreendido na técnica. Em uma modalidade, o termo refere-se a uma célula anormalmente regulada que pode contribuir para uma condição clínica de câncer em um humano ou animal.

5 Em uma modalidade, o termo pode ser referir a uma linha de célula em cultura ou uma célula dentro ou derivada de um humano ou corpo de animal. Uma célula cancerosa pode ser de uma ampla variedade de células diferenciadas, tecido, ou tipos de órgãos como é compreendido na técnica. Uma célula
10 cancerosa pode estar ao longo de uma série contínua ou espectro de desenvolvimento ou diferenciação e pode incluir uma forma de estágio anterior que é considerada pré-cancerosa.

O termo "alquil" refere-se a um monorradical de um
15 hidrocarboneto saturado ramificado ou não ramificado (de cadeia linear) e inclui grupos cicloalquil possuindo um ou mais anéis. A menos que de outra forma indicado, grupos alquil preferidos possuem de 1 a 30 átomos de carbono e mais preferidos são aqueles que contêm de 1 a 22 átomos de
20 carbono. Grupos alquil pequenos são aqueles que possuem de 1 a 6 átomos de carbono incluindo grupos metil, etil, propil, butil, pentil e hexil, incluindo todos os isômeros destes. Grupos alquil longos são aqueles que possuem de 8 a 30 átomos de carbono e preferivelmente aqueles que possuem
25 de 12 a 22 átomos de carbono assim como aqueles de possuem de 12 a 20 átomos de carbono e aqueles que possuem de 16 a 18 átomos de carbono. O termo "cicloalquil" refere-se aos grupos alquil cíclicos possuindo preferivelmente de 3 a 30 átomos de carbono possuindo um único anel cíclico ou
30 múltiplos anéis. Grupos cicloalquil incluem, por meio de

exemplo, estruturas de anel único tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil e etc., ou estruturas de anéis múltiplos tais como adamantanil e etc.

O termo "alquenil" refere-se a um monorradical de um grupo hidrocarboneto insaturado ramificado ou não ramificado e a grupos cicloalquenil possuindo um ou mais anéis onde pelo menos um anel contém uma ligação dupla. A menos que de outra forma indicado, grupos alquil preferidos possuem de 1 a 30 átomos de carbono e mais preferidos são aqueles que contém de 1 a 22 átomos de carbono. Grupos alquenil podem conter uma ou mais ligações duplas (C=C) que pode(m) ser conjugada(s) ou não conjugada(s). Grupos alquenil preferidos são aqueles que possuem 1 ou 2 ligações duplas e incluem grupos ômega-alquenil. Grupos alquenil pequenos são aqueles que possuem de 2 a 6 átomos de carbono incluindo grupos etileno (vinil), propileno, butileno, pentileno e hexileno, incluindo todos os isômeros destes. Grupos alquenil longos são aqueles que possuem de 8 a 30 átomos de carbono e preferivelmente aqueles que possuem de 12 a 22 átomos de carbono assim como aqueles de possuem de 12 a 20 átomos de carbono e aqueles que possuem de 16 a 18 átomos de carbono. O termo "cicloalquenil" refere-se a grupos alquenil cíclicos de 3 a 30 átomos de carbono possuindo um único anel cíclico ou múltiplos anéis condensados em que pelo menos um anel contém uma ligação dupla (C=C). Os grupos cicloalquenil incluem, por meio de exemplo, estruturas de anel único tais como ciclopropenil, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclo-octenil, ciclo-octadienil e ciclo-octatrienil.

O termo "alquinil" refere-se a um monorradical de um

hidrocarboneto insaturado possuindo uma ou mais ligações triplas (C=C). A menos que de outra forma indicado, grupos alquil preferidos possuem de 1 a 30 átomos de carbono e mais preferidos são aqueles que contém de 1 a 22 átomos de carbono. Os grupos alquinil incluem etinil, propargil e etc. Grupos alquinil pequenos são aqueles que possuem de 2 a 6 átomos de carbono, incluindo todos os isômeros destes. Grupos alquinil longos são aqueles que possuem de 8 a 22 átomos de carbono e preferivelmente aqueles que possuem de 12 a 22 átomos de carbono assim como aqueles de possuem de 12 a 20 átomos de carbono e aqueles que possuem de 16 a 18 átomos de carbono.

Grupos alquil, alquenil e alquinil podem ser substituídos ou não substituídos. Grupos alquil, alquenil e alquinil podem ser opcionalmente substituídos conforme descrito e que podem conter substituintes que não hidrogênio dependentes do número de átomos de carbono no grupo e do grau de insaturação do grupo. A menos que de outra forma indicado, os grupos alquil, alquenil e alquinil substituídos preferivelmente contêm de 1 a 10, e mais preferivelmente de 1-6, e mais preferivelmente de 1, 2 ou 3 substituintes que não hidrogênio.

O termo geral hidrocarboneto é aqui usado como ele é compreendido na técnica para se referir a um composto ou grupo que consiste apenas dos elementos carbono (C) e hidrogênio (H).

O termo "alcoxi" (ou alcóxido) refere-se a um grupo (alquil)-O-, onde os grupos alquil são conforme definido acima. O termo alquenoxi (alquenóxido) refere-se a um grupo -O-alquenil onde os grupos alquenil são conforme definidos

acima e onde uma ligação dupla é preferivelmente não posicionada no carbono ligado ao oxigênio. O termo alquinoxí (alquinoxídeo) refere-se a um grupo -O-alquínil onde os grupos alquínil são conforme definidos acima e onde
5 uma ligação tripla é preferivelmente não posicionada no carbono ligado ao oxigênio.

O termo "alquilenos" refere-se a um dirradical de uma cadeia de hidrocarboneto saturada ramificada ou não ramificada, que a menos que de outra forma indicado, pode
10 ser de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 1 a 6 átomos de carbono ou de 2 a 4 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), mais geralmente $-(\text{CH}_2)_n-$, onde n varia de 1 a 10 ou mais preferivelmente de 1 a 6, ou n é 2, 3 ou
15 4. Grupos alquilenos podem ser ramificados, por exemplo, por substituição com substituintes de grupo alquil. Os grupos alquilenos podem ser opcionalmente substituídos conforme descrito acima. Os grupos alquilenos podem ter até dois substituintes que não hidrogênio por átomo de carbono.
20 Grupos alquilenos substituídos preferidos possuem 1, 2, 3 ou 4 substituintes que não hidrogênio. Grupos alquilenos substituídos com hidroxí são aqueles substituídos com um ou mais grupos OH. Grupos alquilenos substituídos com halogênio são aqueles substituídos com um ou mais halogênios, por
25 exemplo, um ou mais flúor. Os termos "alquênilos" e "alquínilos" referem-se respectivamente a um dirradical de um alqueno ou alquino ramificado ou não ramificado. Grupos alquilenos, alquênilos e alquínilos podem formar um anel quando ligados a um átomo ou entre dois átomos em uma
30 molécula.

O termo "heteroalquil" ou "heteroalquilenos" em geral refere-se a um grupo alquil ou grupo alquilenos (isto é, um dirradical), respectivamente, em que uma ou mais metades de CH_2 , CHR ou CR_2 (onde R é um substituinte que não hidrogênio) são substituídas por O, NR' , N, S, P, PR' , PO_3^- ou outros átomos que não carbono (isto é, heteroátomos) onde R' é hidrogênio, ou um grupo alquil, alquênil, alquinil ou aril opcionalmente substituído. Os termos "heteroalquênil" e "heteroalquinil" referem-se analogamente a grupos alquênil e alquinil, respectivamente, em que uma ou mais metades de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}-$ ou $-\text{CR}_2-$ (onde R é um substituinte que não hidrogênio) são substituídas com um heteroátomo. Os termos "heteroalquênileno" e "heteroalquinileno" referem-se aos dirradicais correspondentes.

O termo "heterocíclico" refere-se geralmente a um alcano cíclico, alqueno, alquino ou composto aril em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ (ou $-\text{CHR}-$ ou $-\text{CR}_2$) ou grupos de anel aril $-\text{CH=}$ (ou $-\text{CR=}$) são substituídos com um heteroátomo ou grupo de heteroátomos (por exemplo, $-\text{N=}$, $-\text{NR}'-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{P}-$, $-\text{PR}'-$ ou $-\text{PO}_3-$). Anéis heterocíclicos exemplares estão ilustrados nos dirradicais heterocíclicos exemplares Mb-Mp (acima). Monorradicais heterocíclicos exemplares incluem aqueles em que uma das ligações abertas dos dirradicais Mb-Mp está ligada a H ou um substituinte que não hidrogênio.

O termo "aril" refere-se a um radical derivado formalmente pela remoção de um hidrogênio de uma molécula aromática. Uma molécula aromática é uma molécula que contém pelo menos um anel aromático, que é tipicamente um anel de 5 ou 6 membros. O termo "aromático" é usado tão amplamente

quanto ele é compreendido na técnica. Um anel aromático é tipicamente descrito como um anel planar (de carbonos e heteroátomos) em que $4n + 2$ pi elétrons são deslocados sobre o anel. Um grupo aril pode conter dois ou mais anéis

5 aromáticos fundidos que compartilham um par de carbonos ou heteroátomos. Grupos aril possuindo pelo menos um heteroátomo no anel aromático são designados grupos "heteroaril" Exemplos representativos de grupos aril são benzenos, alquilbenzenos, pirróis, furano, tiofenos,

10 piridinas, pirimidinas, piridazinas, pirazóis, imidazóis e pirazinas. Naftaleno (um anel aromático fundido) e quinolina (um anel heterocíclico aromático fundido) são exemplos adicionais. O termo "arilalquil" refere-se a um grupo alquil que é substituído com um ou mais grupos aril.

15 Mais geralmente, o grupo alquil pode carregar substituintes adicionais e o grupo aril é opcionalmente substituído conforme descrito aqui, grupos arilalquil exemplares são os grupos trifenilmetil ou um grupo metil substituído com fenil. O termo "alquilaril" refere-se a um grupo aril que é

20 substituído com um ou mais grupos alquil, conforme exemplificado por um grupo fenil substituído com metil (por exemplo, o grupo parametilfenil).

O termo "arileno" refere-se a um dirradical derivado formalmente pela remoção de dois hidrogênios de uma

25 molécula aromática. "Heteroarileno" refere-se a um dirradical formalmente derivado pela remoção de dois hidrogênios de uma molécula hetero-aromática (uma molécula heteroaril).

O termo "grupo éter" também "alcóxialquil" refere-se a

30 um grupo alquil em que um ou mais grupos $-CH_2-$ são

substituídos com -O-. A menos que de outra forma especificado, grupos alcóxialquil preferidos possuem de 3 a 30 átomos de carbono e mais preferivelmente possuem de 6 a 22 átomos de carbono. Grupos éter incluem grupos da
 5 fórmula: $-(\text{CH}_2)_a\text{-O-}]_b\text{-CH}_3$ onde a varia de 1 a 10, b varia de 1 a 6. Mais especificamente, a pode ser 2, 3 ou 4 e b pode ser 1, 2 ou 3. O termo "grupo tioéter" ou "tioalcoxialquil" refere-se a um grupo alquil em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ são substituídos com $-\text{S}-$. A menos que de
 10 outra forma especificado, grupos tioalcoxialquil preferidos possuem de 3 a 30 átomos de carbono e mais preferivelmente possuem de 6 a 22 átomos de carbono. Grupos tioalcoxialquil incluem grupos da fórmula: $-(\text{CH}_2)_a\text{-S-}]_b\text{-CH}_3$ onde a varia de 1 a 10, b varia de 1 a 6. O termo tioéter também inclui
 15 grupos "ditioalcoxialquil" que refere-se a um grupo alquil em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ são substituídos com $-\text{S-S}-$ (ou dois grupos $-\text{CH}_2-$ adjacentes são substituídos com $-\text{S}-$). A menos que de outra forma especificado, grupos ditioalcoxialquil preferidos possuem de 3 a 30 átomos de
 20 carbono e mais preferivelmente possuem de 3 a 22 átomos de carbono. Grupos ditioalcoxialquil incluem grupos da fórmula: $-(\text{CH}_2)_a\text{-S-S-(CH}_2)_b\text{-CH}_3$, onde a pode variar de 1 a 15 e b varia de 0 a 25. Grupos alcóxialquil, tioalcoxialquil e ditioalcoxialquil podem ser ramificados
 25 por substituição de um ou mais carbonos do grupo com grupos alquil.

O termo "alcoxialquilenos" refere-se a um dirradical de uma cadeia de hidrocarboneto saturada ramificada ou não ramificada em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ são substituído
 30 com $-\text{O}-$, que a menos que de outra forma indicado, pode ter

de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 1 a 6 átomos de carbono ou de 2 a 4 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ e mais geralmente $-\text{[(CR''}_2\text{)}_a\text{-O-]}_b\text{-(CR''}_2\text{)}_c$, onde R'' é hidrogênio ou alquil, a varia de 1 a 10, b varia de 1 a 6 e c varia de 1 a 10 ou mais preferivelmente a e c variam de 1 a 4 e b varia de 1 a 3. Grupos alcoxialquileno podem ser ramificados, por exemplo, por substituição com substituintes de grupo alquil O termo

10 "tioalcoxialquileno" refere-se a um dirradical de uma cadeia de hidrocarboneto saturada ramificada ou não ramificada em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ são substituídos com $-\text{S}-$, que a menos que de outra forma indicado, pode ter de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 1 a 6 átomos de carbono

15 ou de 2 a 4 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ e mais geralmente $-\text{[(CR''}_2\text{)}_a\text{-S-]}_b\text{-(CR''}_2\text{)}_c$, onde R'' é hidrogênio ou alquil, a varia de 1 a 10, b varia de 1 a 6 e c varia de 1 a 10 ou mais preferivelmente a e c variam de 1 a 4 e b varia de 1 a 3.

20 Grupos tioalcoxialquileno podem ser ramificados, por exemplo, por substituição com substituintes de grupo alquil. O termo "ditioalcoxialquileno" refere-se a um dirradical de uma cadeia de hidrocarboneto saturada

25 ramificada ou não ramificada em que um ou mais grupos $-\text{CH}_2-$ são substituídos com $-\text{S-S}-$, que a menos que de outra forma indicado, pode ter de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 1 a 6 átomos de carbono ou de 2 a 4 átomos de carbono. Este termo é exemplificado por grupos tais como $-\text{CH}_2\text{-S-S-CH}_2-$,

30 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{CH}_2-$ e mais

geralmente $-(\text{CR}''_2)_a-\text{S}-\text{S}-(\text{CR}''_2)_c$, onde R'' é hidrogênio ou alquil, a varia de 1 a 15 e c varia de 1 a 15 ou mais preferivelmente a e c variam de 1 a 6. Grupos ditioalcoxialquilenos podem ser ramificados, por exemplo, por substituição com substituintes de grupo alquil. Grupos ditioalcoxialquilenos preferíveis possuem um grupo $-\text{S}-\text{S}-$.

O termo "amino" refere-se ao grupo $-\text{NH}_2$ ou ao grupo $-\text{NR}'\text{R}'$ onde cada R' é independentemente selecionado a partir do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, cicloalquenil, alquinil, aril, heteroaril e heterocíclico, todos os quais são opcionalmente substituídos desde que ambos R' s não sejam hidrogênio.

Os termos "aminoalquil", "aminoalquenil" e "aminoalquinil" referem-se a grupos alquil, alquenil e alquinil, respectivamente, portando um ou mais substituintes amino. Estes termos também se aplicam a grupos alquil, alquenil e alquinil, respectivamente, em que um ou mais grupos $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-$ ou $-\text{CH}=$ são substituídos com $-\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{NR}'-$, $-\text{N}-$ ou $-\text{N}=$, onde R' é conforme definido acima.

O termo "aminoaril" refere-se a um grupo aril que é substituído com um ou mais grupos amino.

Os grupos alquil, alquenil, alquinil e aril são opcionalmente substituídos conforme discutido aqui e podem, dependendo do tamanho do grupo alquil, ter preferivelmente de 1 a 10 grupos substituintes. Grupos alquil substituídos incluem aqueles que carregam de 1 a 8 substituintes, de 1 a 5 substituintes, de 1 a 3 substituintes e 1 ou 2 substituintes. Grupos aril podem ser opcionalmente substituídos com grupos alquil, alquenil ou alquinil e os

grupos alquil, alquenil ou alquinil podem ser opcionalmente substituídos com grupos aril. É bem compreendido na técnica que a substituição de certos substituintes em certos átomos de carbono em grupos alquil, alquenil, alquinil e aril não é possível porque as espécies substituídas resultantes são instáveis à decomposição ou reação ou simplesmente porque não há método útil para síntese das espécies substituídas. As substituições dos grupos nos compostos desta invenção incluem apenas aquelas substituições que podem ser preparadas por métodos conhecidos ou por fácil adaptação de métodos conhecidos e que irão resultar em um composto substituído que possua realmente vida útil.

"Haloalquil" refere-se a alquil, conforme definido aqui, substituído por um ou mais haletos (por exemplo, F-, Cl-, I-, Br-) conforme definido aqui, que podem ser os mesmos ou diferentes. Um grupo haloalquil pode ser perhalogenado no qual todos os hidrogênios são substituídos por haletos. Um grupo haloalquil pode, por exemplo, conter de 1 a 10 substituintes de haleto. Os grupos haloalquil também incluem aqueles contendo de 1 a 5 haletos, aqueles contendo de 1 a 3 haletos e aqueles contendo 1 haleto. Grupos haloalquil representativos incluem, por meio de exemplo, trifluorometil, pentafluoroetil, 3-fluorododecil, 12,12,12-trifluorododecil, 2-bromooctil, fluorociclohexil, 3-bromo-6-cloroheptil e etc. Grupos haloalquil incluem grupos fluoroalquil e grupos perfluoroalquil. Similarmente, "haloalquenil" e "haloalquinil", referem-se respectivamente a grupos alquenil e grupos alquinil portando um ou mais substituintes de haleto. Estes grupos podem, por exemplo, conter de 1 a 10 substituintes de haleto. Estes grupos

também incluem aqueles contendo de 1 a 5 haletos, aqueles contendo de 1 a 3 haletos e aqueles contendo 1 haleto. Grupos haloalquenil e haloalquinil representativos incluem, por meio de exemplo, trifluoroetileno, tricloroetileno, 5 3,3,3-trifluoro-1,2-propeno e trifluoropropino ($-C=C-CF_3$). Grupos haloalquenil e haloalquinil incluem fluoroalquenil e perfluoroalquenil assim como grupos fluoroalquinil.

"Haloaril" refere-se a aril, conforme definido aqui, substituídos por um ou mais haletos (por exemplo, F-, Cl-, 10 I-, Br-) conforme definido aqui, que podem ser os mesmos ou diferentes. Um grupo haloaril pode ser perhalogenado no qual todos os hidrogênios são substituídos por haletos. Qualquer um ou mais dos hidrogênios em um grupo aril pode ser substituído com um haleto. Um anel fenil pode, por 15 exemplo, ter até cinco substituintes de halogênio no anel. Grupos haloaril incluem aqueles que possuem de 1 a 10 haletos, aqueles possuindo de 1 a 5 haletos, aqueles possuindo de 1 a 3 haletos e aqueles possuindo 1 ou 2 haletos. Grupos haloaril incluem grupos fluoroaril e grupos 20 perfluoroaril. Grupos haloaril representativos incluem *para*-clorofenil, *para*-fluorofenil, *orto*, *orto*-difluorofenil, *meta*, *para*-diclorofenil, *orto*, *orto*, *para*-trifluorofenil.

"Hidroxiálquil", "hidroxiálquenil" e "hidroxiálquinil" referem-se a grupos álquil, alquenil e alquinil, 25 respectivamente, substituídos com um ou mais hidróxidos (grupos hidroxil). Estes grupos podem conter de 1 a 10 substituintes hidróxido. Estes grupos também incluem aqueles contendo de 1 a 5 hidróxidos, aqueles contendo de 1 a 3 hidróxidos e aqueles contendo 1 ou 2 hidróxidos. Grupos 30 "hidroxiálquil", "hidroxiálquenil" e "hidroxiálquinil"

representativos incluem, entre muito outros, 3-hidroxipropil, 2, 3-dihidroxipropil, 2,4-dihidroxibutil, 3,4-dihidroxi-3-metilbutil, 4-hidroxi-2, 3-butenil, 2-hidroxi-4, 5-pentenil e 5-hidroxi-2,3-pentinil.

5 "Hidroxiaril" refere-se a grupos aril conforme aqui definido, substituído por um ou mais hidróxidos, que podem ser os mesmos ou diferentes. Qualquer um ou mais dos hidrogênios em um grupo aril pode ser substituído com um hidróxido. Um anel fenil pode, por exemplo, ter até cinco
10 substituintes hidróxidos no anel. Grupos hidroxiaril incluem aqueles que possuem de 1 a 10 hidróxidos, aqueles possuindo de 1 a 5 hidróxidos, aqueles possuindo de 1 a 3 hidróxidos e aqueles possuindo 1 ou 2 hidróxidos. Grupos hidroxiaril representativos incluem para-hidroxifenil,
15 orto,orto-dihidroxifenil, meta,para-dihidroxifenil, orto,orto,para-trihidroxifenil.

Como para quaisquer dos grupos acima que contêm um ou mais substituintes, é compreendido que tais grupos não contêm qualquer substituição ou padrões de substituição que
20 são estericamente não razoáveis e/ou sinteticamente não factíveis. Além disso, os compostos desta invenção incluem todos os isômeros estereoquímicos que surgem da substituição destes compostos.

Os compostos desta invenção podem conter um ou mais
25 centros quirais. Conseqüentemente, esta invenção é objetivada para incluir misturas racêmicas, diastereômeros, enanciômeros e misturas enriquecidas em um ou mais estereoisômeros. O escopo da invenção conforme descrito e reivindicado abrange as formas racêmicas dos compostos
30 assim como os enanciômeros individuais e misturas não-

racêmicas destes. Enantiômeros preferidos podem ser isolados de misturas racêmicas por qualquer método conhecido daqueles habilitados na técnica, incluindo cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e a
5 formação e cristalização de sais quirais ou preparados por métodos aqui descritos. Veja, por exemplo, Jacques, e outros, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., e outros, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of*
10 *Carbon Compounds* (McGraw-Hill, N.Y., 1962); Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind. 1972).

A invenção relaciona-se geralmente aos compostos de
15 fórmula **FX1**, acima, onde as variáveis da fórmula estão definidas acima. A invenção também se relaciona a composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêutica de um ou mais compostos de fórmula **FX1** em combinação com um veículo ou excipiente farmacêuticamente
20 aceitável. A invenção relaciona-se ao uso de um ou mais compostos de fórmula **FX1** sozinhos ou em combinação entre si para modulação de morte celular e/ou apoptose em uma célula alvo. A invenção usa um ou mais compostos de fórmula **FX1** sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes
25 quimioterapêuticos que não um composto de fórmula **FX1**.

A invenção relaciona-se ao uso de um ou mais compostos de fórmula **FX1** sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêuticos que não um composto de fórmula **FX1** para inibição do crescimento e/ou metástase de células
30 cancerosas.

Em modalidades específicas, a invenção fornece ésteres fosfonato, incluindo aqueles onde Y é um halogênio, particularmente cloro, de fórmula FX1 onde os anéis A, B e C são opcionalmente substituídos por anéis fenil. Mais especificamente, os anéis A, B e C são anéis fenil ou anéis fenil portando um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 3 átomos de carbono) ou pequenos grupos alcóxido (possuindo de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 3 átomos de carbono).

Em modalidades específicas, a invenção fornece ésteres fosfonato, incluindo aqueles onde Y é um halogênio, particularmente cloro, de fórmula FX1 onde um ou mais dos anéis A, B e C são anéis piridil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

Em modalidades específicas, a invenção fornece ésteres fosfonato, incluindo aqueles onde Y é um halogênio, particularmente cloro, de fórmula FX1 onde um ou mais dos anéis A, B e C são anéis pirimidil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

Em modalidades específicas, a invenção fornece ésteres fosfonato, incluindo aqueles onde Y é um halogênio, particularmente cloro, de fórmula FX1 onde um ou mais dos

anéis A, B e C são anéis piridazil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

Em modalidades específicas, a invenção fornece ésteres fosfonato, incluindo aqueles onde Y é um halogênio, particularmente cloro, de fórmula FX1 onde um ou mais dos anéis A, B e C são anéis pirazil que opcionalmente portam um ou mais grupos hidroxil, átomos de halogênio, pequenos grupos alquil (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono), ou pequenos grupos alcóxido (possuindo 1, 2 ou 3 átomos de carbono) nos átomos de carbono do anel.

Em modalidades específicas, um ou mais de X_A, X_B ou X_C são átomos de halogênio, grupos hidróxido, pequenos grupos alquil ou pequenos grupos alcóxido.

Em modalidades específicas, um de X_A, X_B ou X_C é um átomo de halogênio, um grupo hidroxil, pequeno grupo alquil ou pequeno grupo alcóxido.

Em modalidades específicas, X_A, X_B ou X_C representam um ou mais substituintes que não hidrogênio nas posições *meta* e/ou *para* nos anéis A, B ou C.

Em modalidades específicas, cada um de X_A, X_B e/ou X_C representa um substituinte que não hidrogênio único em um anel. Mais especificamente, cada um de X_A, X_B e/ou X_C representa um único substituinte de halogênio, hidróxido, pequeno alquil ou pequeno alcóxido em um anel. Em modalidades mais específicas, cada um de X_A, X_B e/ou X_C representa um único substituinte na posição *para* do anel, e particularmente representa um único substituinte de

halogênio, hidróxido, pequeno alquil ou pequeno alcóximo em uma posição *meta* no anel. Em modalidades mais específicas, cada um de X_A , X_B e/ou X_C representa um único substituinte na posição *meta* do anel, e particularmente representa um
5 único substituinte de halogênio, hidróxido, pequeno alquil ou pequeno alcóximo em uma posição *meta* no anel.

Em modalidades específicas, n é 0.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1** onde Y é OR^1 , mas
10 excluem aqueles em que um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo OH na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção onde Y é OR^1 são aqueles da fórmula **FX1** onde Y é OR^1 , mas excluem aqueles em que um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C
15 representam um único grupo alcóximo na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1** onde Y é OR^1 , mas excluem aqueles em que um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C
20 representam um único grupo metóximo ou etóximo na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1** onde Y é OR^1 , mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos
25 grupos alquil não substituídos e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo OH na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos alquil não
30 substituídos e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um

único grupo alcóxido na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos alquil não
5 substituídos e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo metóxido ou etóxido na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos metil,
10 etil ou propil e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo OH na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos metil,
15 etil ou propil e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo alcóxido na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos metil,
20 etil ou propil e um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C representam um único grupo metóxido ou etóxido na posição *para no* anel.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, mas excluem ésteres fosfonato em que n é 0, R^1 e R^2 são ambos grupos alquil não
25 substituídos e cada um de X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênio.

Em modalidades específicas, OR^2 não é substituído com um halogênio.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde R^1 e R^2 são
30 grupos que não grupos etil ou metil.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde R^1 e R^2 são grupos que não grupos alquil possuindo de 1 a 3 átomos de carbono.

5 Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde n é 0, cada um de X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênios e R^1 e R^2 são grupos que não grupos alquil possuindo de 1 a 3 átomos de carbono.

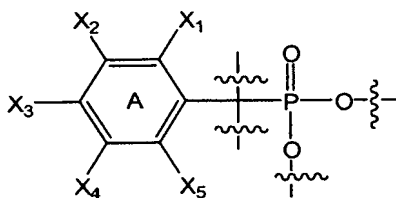
10 Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde n é 0, cada um de X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênios e R^1 e R^2 são grupos que não grupos etil e metil.

15 Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde R^1 e R^2 são grupos que não grupos fenil não substituído.

Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde n é 0 e R^1 e R^2 são grupos que não grupos fenil não substituído.

20 Em modalidades específicas, ésteres fosfonato desta invenção são aqueles da fórmula **FX1**, onde n é 0, cada um de X_A , X_B e/ou X_C são hidrogênios e R^1 e R^2 são grupos que não grupos fenil não substituído.

25 As posições do anel nos anéis A, B e C da fórmula **FX1** são definidas como as posições orto, meta ou para do anel em relação à ligação que conecta o anel ao átomo de carbono conforme ilustrado para o anel A:



onde os substituintes X_1 e X_5 são substituintes orto, os substituintes X_2 e X_4 são substituintes meta e o substituinte X_3 é o substituinte para. Será avaliado que outras convenções de nomenclatura podem ser empregadas para designar as posições de substituintes em um dado anel.

Em modalidades específicas, onde X_A , X_B e/ou X_C representam substituintes de anel diferentes de hidrogênio, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo de alquil, alcóxido, tiol, tioalcóxido, amina $(-N(R')_2)$, $R'-CO-$, $R'O-CO-$, $(R')_2N-CO-$, $R'O-COO-$, $(R')_2N-COO-$, éter, tioéter, alquenil, alquinil, onde os átomos de carbono dos grupos podem ser opcionalmente substituídos, os grupos X_A , X_B , X_C contém de 1 a 6 átomos de carbono. Em outras modalidades específicas, R' de tais grupos de substituinte são selecionados de hidrogênio, metil, etil, propil, butil, pentil ou hexil que podem ser opcionalmente substituídos. Em modalidades específicas, X_A , X_B e/ou X_C representam substituintes de anel diferentes de hidrogênio, selecionados a partir do grupo consistindo de grupos alquil, alcóxido, $R'-CO-$, $R'O-CO-$, $R'O-COO-$, éter, alquenil, e/ou alquinil onde R' é hidrogênio ou grupos alquil opcionalmente substituídos. Em modalidades específicas, átomos de carbono de um ou mais substituintes de X_A , X_B e/ou X_C são substituídos com um ou mais átomos de halogênio e/ou um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, X_A , X_B e/ou X_C são selecionados a partir do grupo consistindo de grupos flúor, cloro, hidróxido, alquil fluoretado, alcoxi fluoretado, alquenil fluoretado, alquinil fluoretado, alquil clorado, alcoxi clorado, alquenil clorado e/ou alquinil clorado.

Em modalidades específicas, X_A , X_B e/ou X_C são selecionados a partir do grupo consistindo de grupos alquil, grupos alquenil e/ou grupos alquinil e particularmente aqueles possuindo de 1 a 6 átomos de carbono e particularmente aqueles em que os grupos alquil, alquenil ou alquinil são substituídos com um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, X_A , X_B e/ou X_C são selecionados a partir do grupo consistindo de grupos hidrogênio, hidróxido e/ou alquil que são substituídos com um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C contêm de 1 a 6 átomos de carbono. Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C contêm de 3 a 8 átomos de carbono. Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C contêm de 8 a 12 átomos de carbono. Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C contêm mais de 10 átomos de carbono.

Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C são selecionados a partir do grupo consistindo de amina ($-N(R'')_2$), $R''CO-$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$ e $(R'')_2N-COO-$, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios ou hidróxidos. Em modalidades específicas, os grupos X_A , X_B e/ou X_C são selecionados a partir do grupo consistindo de amina ($-N(R'')_2$), $R''CO-$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$ e $(R'')_2N-COO-$, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos aril opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios ou hidróxidos.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 , independentemente

um do outro, são selecionados a partir do grupo consistindo de grupos alquil, alquenil, alquinil, éter, tioéter ou aril não substituídos. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil, éter, tioéter, ou aril, que são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos de halogênio, hidróxido, alquil ou alcóxido.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são os mesmos grupos. Em outras modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos diferentes.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, alquenil ou alquinil halogenados. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, alquenil ou alquinil fluoretados. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil fluoretados. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil fluoretados compreendendo uma porção $-CF_3$.

Em modalidades específicas, pelo menos um de R^1 ou R^2 é $[(-CH_2)_m-M-R_3]$:

----- $(CH_2)_m-M$ ----- R_3

Onde m é 0 ou um inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2), M é um alquilenos cíclico, alquenileno cíclico, alquilenos heterocíclico, arileno ou heteroarileno e R_3 é um grupo alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil ou aril possuindo de 2 a 20 átomos de carbono. R_3 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes diferentes de hidrogênio selecionados a partir do grupo consistindo de opcionalmente substituído com um ou mais grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, amina, $(-N(R'')_2)$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$

, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano.

5 Em modalidades específicas, R_3 é um grupo $-(CH_2)_r-COOR_5$ onde r é um inteiro variando de 1 a 20 (incluindo 1 a 3, 1 a 6, 1 a 10, 8 a 20, entre outros) e R_5 é hidrogênio ou um grupo alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil ou aril.

10 Em modalidades específicas, pelo menos um de R^1 ou R^2 é um grupo alquil substituído com um $R'O-CO-$, $(R')_2N-CO-$, $R'O-COO-$ ou $(R')_2N-COO-$ onde R' é definido acima e é, particularmente, um grupo alquil. Mais especificamente pelo menos um de R^1 ou R^2 é um grupo alquil substituído com um
15 $R'O-CO-$ onde R' é hidrogênio ou um grupo alquil.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos metil, etil ou propil. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, que não grupos metil. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, que não grupos
20 etil.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil possuindo de 3 a 6 átomos de carbono que são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, particularmente flúor ou grupos hidróxido. Em modalidades específicas, R^1
25 e R^2 são grupos alquil possuindo de 6 a 10 átomos de carbono que são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, particularmente flúor ou grupos hidróxido. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil possuindo mais de 10 átomos de carbono que são
30 opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios,

particularmente flúor ou grupos hidróxido. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil ramificados opcionalmente substituídos com um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquenil contendo uma única ligação dupla que são
5 opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, particularmente flúor ou um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquinil contendo uma única ligação tripla que são
10 opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios, particularmente flúor ou um ou mais grupos hidróxido.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 juntos formam um alquilenos opcionalmente substituído, ou dirradical alquenileno possuindo 2 átomos de carbono. Em modalidades
15 específicas, R^1 e R^2 juntos formam um alquilenos, ou grupo alquenileno possuindo 2 átomos de carbono que é substituído com um ou dois grupos $R'-OCO-$ onde R' é hidrogênio ou um grupo alquil, particularmente um grupo alquil possuindo de 1 a 6 átomos de carbono.

20 Em modalidades específicas, n na fórmula **FX1** é 0 e nas outras modalidades n é 1.

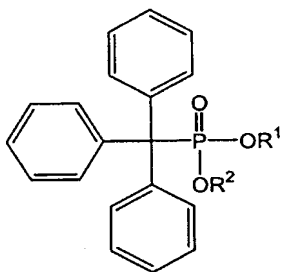
Nas modalidades específicas, nenhum de R^1 ou R^2 é ou contém um nucleosídeo. Nas outras modalidades específicas, nenhum de R^1 ou R^2 é ou contém um aminoácido ou um
25 peptídeo.

Em modalidades específicas, R^1 e R^2 não são ambos grupos metil. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 não são ambos grupos etil. Em modalidades específicas, quando um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C é hidróxido, então ambos R^1 e R^2 não
30 podem ser metil. Em outras modalidades específicas, quando

um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C é substituinte para-hidróxido, então ambos R^1 e R^2 não podem ser metil. Em modalidades específicas, quando um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C é/são hidróxido, então ambos R^1 e R^2 não podem ser etil. Em
 5 outras modalidades específicas, quando um ou dois de X_A , X_B e/ou X_C é/são substituinte para-hidróxido, então ambos R^1 e R^2 não podem ser etil.

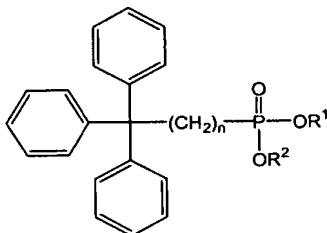
Em modalidades específicas, Y é cloro.

Em modalidades específicas, a invenção fornece
 10 compostos de fórmula **FX2**:



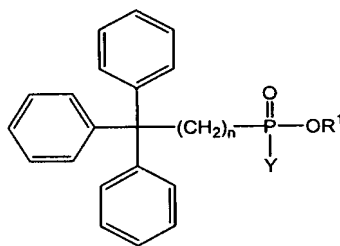
onde R^1 e R^2 são conforme definido acima e, particularmente, são grupos alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em modalidades específicas, a invenção
 15 fornece compostos da fórmula **FX2** onde R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos metil, etil ou propil. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil substituídos com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

Em outras modalidades específicas, a invenção fornece
 20 compostos de fórmula **FX2A**:



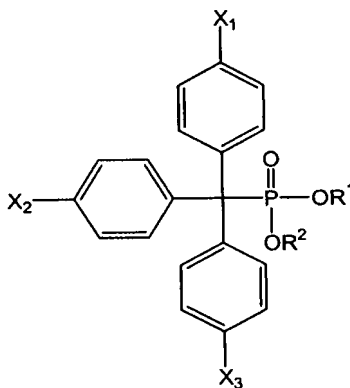
onde n varia de 1 a 6, preferivelmente 1 a 2; e R^1 e R^2 são conforme definidos acima e, particularmente, são grupos alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em 5 modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil substituídos com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

Em outras modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX2B**:



10 onde Y é um halogênio, particularmente Cl ou F; n varia de 1 a 6, preferivelmente 1 a 2; e R^1 é conforme definido acima e, particularmente, é um grupo alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em modalidades 15 específicas, R^1 é um grupo alquil substituído com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3**:



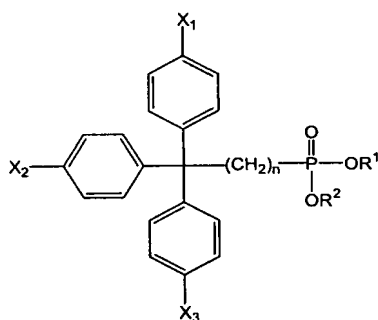
onde grupos X_{1-3} podem ser qualquer um dos grupos listados acima para X_{A-C} e R^1 e R^2 são conforme definidos acima. Em modalidades específicas, qualquer um ou mais de X_{1-3} são halogênios, particularmente flúor ou são hidróxidos e o restante de X_{1-3} são hidrogênios. Em outras modalidades, todos de X_{1-3} são halogênios, particularmente flúor, ou todos de X_{1-3} são hidróxidos.

Em outras modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil substituídos com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos da fórmula **FX3**, onde R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos alquil. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos da fórmula **FX3**, onde R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos metil, etil ou propil. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos da fórmula **FX3**, onde dois ou três de X_1 , X_2 e X_3 são outros grupos que não grupos OH ou grupos alcóxi. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos da fórmula **FX3**, onde dois ou três de X_1 , X_2 e X_3 são outros grupos que não grupos OH, metoxi ou etoxi. Em modalidades específicas, um ou dois de X_{1-3} são grupos OH e os outros de X_{1-3} são outros grupos que não hidrogênios. Em modalidades específicas, um ou dois de X_{1-3} são grupos OH e os outros de X_{1-3} são outros grupos que não halogênios. Em modalidades específicas, um ou dois de X_{1-3} são grupos OH e os outros de X_{1-3} são outros grupos que não cloro. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3** em que todos de

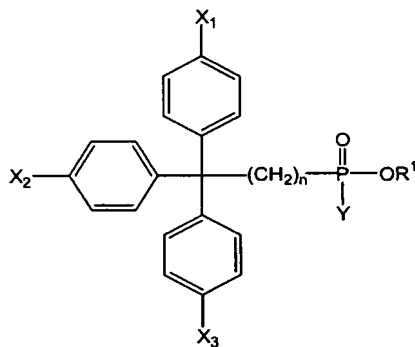
X_{1-3} são grupos OH ou grupos alcóxi. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3** em que todos de X_{1-3} são grupos OH, grupos metoxi ou grupos etoxi. Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3** onde um ou dois de X_{1-3} são grupos OH, metoxi ou etoxi e R^1 e R^2 são outros grupos que não grupos metil, etil ou propil. Em modalidades específicas.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3A**:



onde n varia de 1 a 6 ou particularmente 1 ou 2; grupos X_{1-3} podem ser qualquer um dos grupos listados acima para X_{A-C} e R^1 e R^2 são conforme definidos acima. Em modalidades específicas, qualquer um ou mais de X_{1-3} são halogênios, particularmente flúor ou são hidróxidos e o restante de X_{1-3} são hidrogênios. Em outras modalidades, todos de X_{1-3} são halogênios, particularmente flúor, ou todos de X_{1-3} são hidróxidos. Em outras modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em modalidades específicas, R^1 e R^2 são grupos alquil substituídos com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

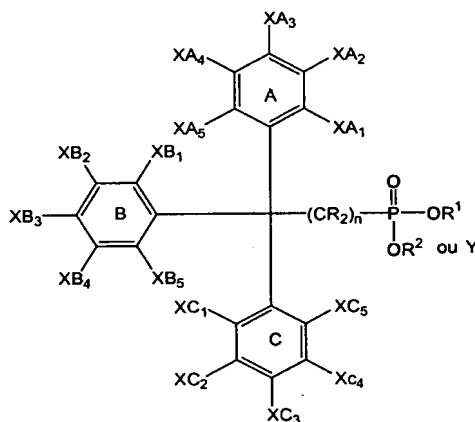
Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX3B**:



onde Y é um halogênio, particularmente cloro ou flúor;
 n é 0 ou variar de 1 a 6, ou particularmente 0 ou 1 ou 2;
 grupos X_{1-3} podem ser qualquer um dos grupos listados acima
 para X_{A-C} e R^1 é conforme definido acima. Em modalidades
 5 específicas, qualquer um ou mais de X_{1-3} são halogênios,
 particularmente flúor ou são hidróxidos e o restante de X_{1-3}
 são hidrogênios. Em outras modalidades, todos de X_{1-3} são
 halogênios, particularmente flúor, ou todos de X_{1-3} são
 hidróxidos. Em outras modalidades específicas, R^1 é um
 10 grupo alquil, alquenil ou alquinil possuindo de 1 a 3, 2 a
 6, 4 a 10, 8 a 12, ou mais de 10 átomos de carbono. Em
 modalidades específicas, R^1 é um grupo alquil substituído
 com um ou mais halogênios ou um ou mais hidróxidos.

A invenção também fornece ésteres fosfonato de fórmula

15 **FX3D:**



onde R, n, R^1 , R^2 , Y, anéis de aril A, B e C em geral
 possuem as definições conforme acima ou qualquer combinação

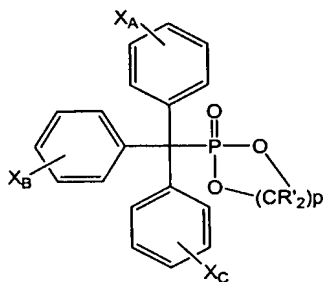
das definições acima e onde XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} são substituintes nos anéis A, B e C, respectivamente. Note que dependendo da estrutura do anel A, B ou C, o anel pode acomodar menos de 5 substituintes. Em modalidades específicas, todos de XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} podem ser hidrogênios, de modo que os anéis sejam não substituídos. Os anéis A, B e C podem ser substituídos da mesma forma ou diferencialmente substituídos. Cada um de XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} pode ser o mesmo substituinte ou substituintes diferentes.

Em geral, cada um de XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} pode assumir qualquer uma das definições listadas acima para os grupos X_A , X_B ou X_C . Cada anel pode conter um, dois, três, quatro ou cinco substituintes que não hidrogênio dependendo da estrutura do anel e particularmente dependendo do número de carbonos ou heteroátomos no anel que pode carregar um substituinte. Anéis A, B e C substituídos preferidos possuem um, dois ou três substituintes. Em uma modalidade específica, os anéis A, B e C substituídos carregam um único substituinte para (XA_3 , XB_3 ou XC_3). Em modalidades específicas, um, dois ou três de XA_3 , XB_3 ou XC_3 pode(m) ser grupos hidróxido ou grupos alcóxido. Em modalidades específicas, um, dois ou três de XA_3 , XB_3 ou XC_3 pode(m) ser grupos hidróxido ou grupos alcóxido com outros dos grupos XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} sendo hidrogênios. Em modalidades específicas, um, dois ou três de XA_3 , XB_3 ou XC_3 pode(m) ser halogênios. Em modalidades específicas, um, dois ou três de XA_3 , XB_3 ou XC_3 pode(m) ser halogênios com outros dos grupos XA_{1-5} , XB_{1-5} e XC_{1-5} sendo hidrogênios.

Em modalidades específicas da fórmula **FX3D**, quando n é 0 e dois de XA_3 , XB_3 ou XC_3 são OH, o outro de XA_3 , XB_3 ou

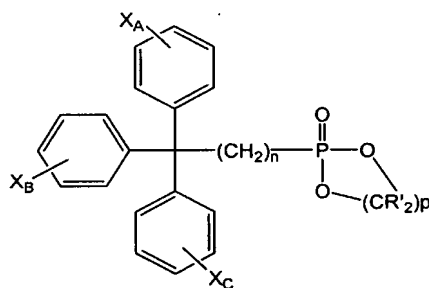
XC_3 é um substituinte que não um halogênio ou grupo hidrocarboneto. Em modalidades específicas da fórmula **FX3D**, quando n é 0 e dois de XA_3 , XB_3 ou XC_3 são grupos OH, então R_1 e R_2 são grupos que não grupos alquil, arilalquil ou aril não substituídos e outros grupos que não grupos alquil, arilalquil ou aril substituídos com halogênios ou grupos hidrocarboneto. Em modalidades específicas da fórmula **FX3D**, quando n é 0, todos os três de XA_3 , XB_3 ou XC_3 são grupos OH. Em modalidades específicas da fórmula **FX3D**, quando n é 0 e dois de XA_3 , XB_3 ou XC_3 são OH, OR^2 é substituído com Y. Em modalidades específicas da fórmula **FX3D**, quando n é 0 e dois de XA_3 , XB_3 ou XC_3 são OH, então um ou mais dos anéis aril A, B e C contém um ou mais heteroátomos, particularmente um ou mais átomos N. Em modalidades específicas de fórmula **FX3D**, quando n é 0 e XA_3 e XC_3 são ambos OH, então nenhum de XA_2 ou XA_4 é um halogênio ou grupo metil. Em modalidades específicas de fórmula **FX3D**, quando n é 0 e XA_3 e XC_3 são ambos OH, então nenhum de XA_2 ou XA_4 é um halogênio ou grupo hidrocarboneto. Em modalidades específicas de fórmula **FX3D**, quando n é 0 e XA_3 e XC_3 são ambos OH, então pelo menos um de XA_{1-2} , XA_{4-5} , XB_{1-5} , XC_{1-2} e XC_{4-5} é um substituinte que não halogênio, hidróxido ou hidrocarboneto.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX4**:



onde X_{A-C} são conforme definidos acima, R' independente de outro R' na molécula, são hidrogênio ou grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos e p é um inteiro variando de 2 a 6 e p é preferivelmente 2, 3 ou 4. R' são opcionalmente substituídos com grupos selecionados a partir de grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, amino, $(-N(R''))_2$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano. Em modalidades específicas, um ou mais R' é um grupo $R''O-CO-$, onde R'' é hidrogênio ou um grupo alquil.

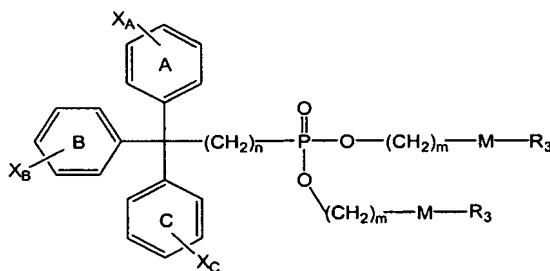
Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX4A**:



onde X_{A-C} são conforme definidos acima, R' independente de outro R' na molécula, são hidrogênio ou grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos e p é um inteiro variando de 2 a 6 e p é preferivelmente 2, 3 ou 4. R' são opcionalmente substituídos com grupos selecionados a partir de grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, amino, $(-N(R''))_2$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil,

alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos de halogênios, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano. Em modalidades específicas, um ou mais R' é um grupo R''O-CO-, onde R'' é hidrogênio ou um grupo alquil.

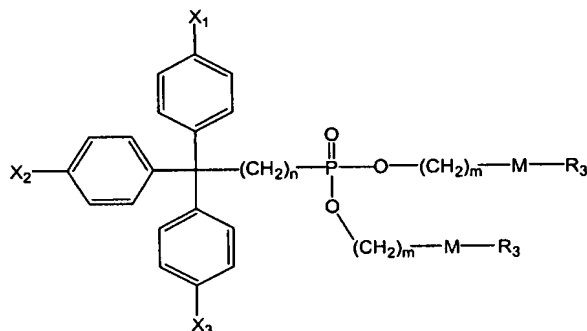
5 Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX5**:



onde X_{A-C} e n são conforme definidos acima e m é 0 ou um inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2), M é um alquilenos, alquenileno, alquilenos cíclico, alquenileno cíclico, alcóxialquil, alcóxialquilenos, aminoalquil, aminoalquilenos, alquilenos heterocíclico, arileno ou heteroarileno e R₃ é um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos possuindo de 2 a 20 átomos de carbono. R₃ é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes diferentes de hidrogênio selecionados a partir do grupo consistindo de opcionalmente substituído com um ou mais grupos halogênios, hidróxidos, tióis, amina, (-N(R'')₂), R''O-CO-, (R'')₂N-CO-, R''O-COO-, (R'')₂N-COO-, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'', independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos halogênios, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano. Em modalidades específicas, R₃ é um grupo -(CH₂)_r-COOR₅ onde r é um inteiro variando de 1 a 20 (incluindo 1 a 3, 1 a 6, 1 a 10, 8 a 20, entre outros) e R₅ é hidrogênio ou um grupo

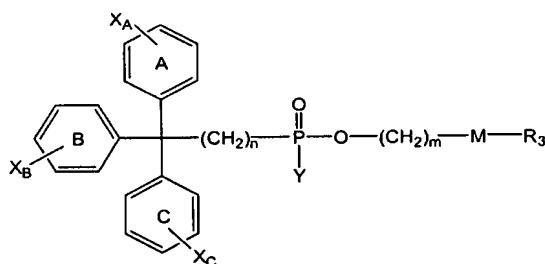
alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituído.

Em outras modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX5A**:



5 onde grupos X_{1-3} são aqueles definidos para X_{A-C} e n , m , M e R_3 são conforme definido acima na fórmula **FX5**.

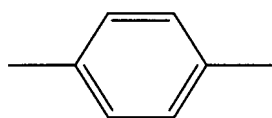
Em outras modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX5B**:



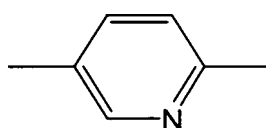
onde X_{A-C} e n são conforme definidos acima, Y é um
 10 halogênio, preferivelmente cloro ou flúor, m é 0 ou um
 inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2), M é um
 alquilenos cíclico, alquenileno cíclico, alquilenos
 heterocíclico, arileno ou heteroarileno e R_3 é um grupo
 alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil ou
 15 aril possuindo de 2 a 20 átomos de carbono. R_3 é
 opcionalmente substituído com um ou mais substituintes
 diferentes de hidrogênio selecionados a partir do grupo
 consistindo de opcionalmente substituído com um ou mais
 grupos halogênicos, hidróxidos, tióis, amina, $(-N(R'')_2)$,

$R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos halogênicos, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano. Em modalidades específicas, R_3 é um grupo $-(CH_2)_r-COOR_5$ onde r é um inteiro variando de 1 a 20 (incluindo 1 a 3, 1 a 6, 1 a 10, 8 a 20, entre outros) e R_5 é hidrogênio ou um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituído.

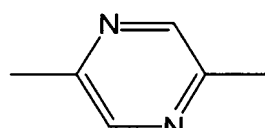
10 Exemplos não limitantes do dirradical M incluem entre outros:



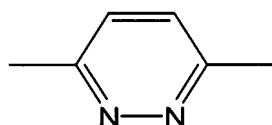
Ma



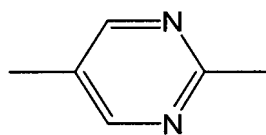
Mb



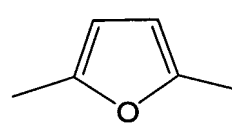
Mc



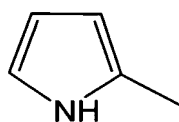
Md



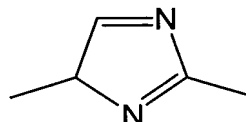
Me



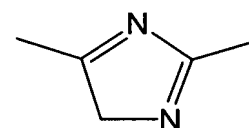
Mf



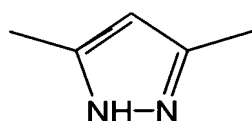
Mg



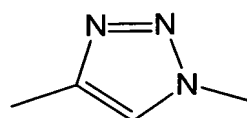
Mh



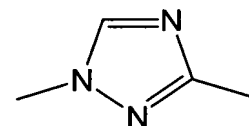
Mi



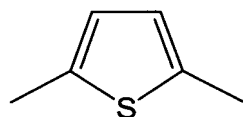
Mj



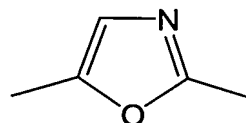
Mk



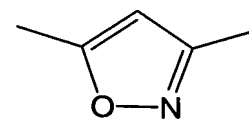
Ml



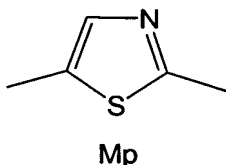
Mm



Mn

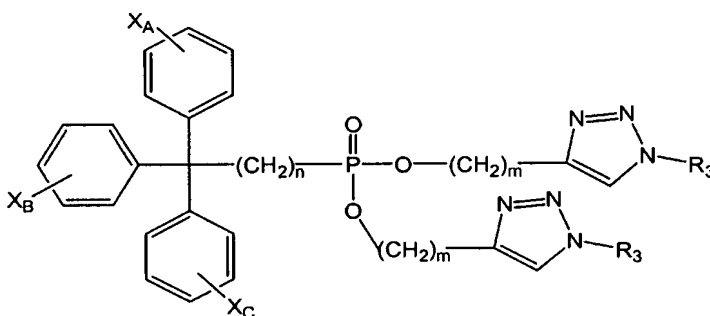


Mo



Em modalidades específicas, M é um alquilenos heterocíclico ou um heteroarileno possuindo 5 ou 6 átomos de anel dos quais 1, 2 ou 3 são átomos de nitrogênio. Em modalidades mais específicas, M é um dirradical de 1,2,3-5 triazoleno ou um dirradical de 1,2,4-triazoleno.

Em modalidades específicas, a invenção fornece compostos de fórmula **FX5C**:



onde X_{A-C} e n são conforme definidos acima e m é um inteiro variando de 1 a 6 (preferivelmente 1 ou 2) e R_3 é um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituído possuindo de 1 a 20 átomos de carbono. R_3 é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes diferentes de hidrogênio selecionados a partir do grupo consistindo de opcionalmente substituído com um ou mais grupos halogênicos, hidróxidos, tióis, amina, $(-N(R''))_2$, $R''O-CO-$, $(R'')_2N-CO-$, $R''O-COO-$, $(R'')_2N-COO-$, nitro, ciano e/ou isociano, onde R'' , independentemente um do outro, são grupos alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituídos com um ou mais grupos halogênicos, hidróxidos, tióis, nitro, ciano e/ou isociano. Em modalidades

específicas, R_3 é um grupo $-(CH_2)_r-COOR_5$ onde r é um inteiro variando de 1 a 20 (incluindo 1 a 3, 1 a 6, 1 a 10, 8 a 20, entre outros) e R_5 é hidrogênio ou um grupo alquil, alquenil, alquinil ou aril opcionalmente substituído.

5 A invenção também se relaciona a composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêutica de um ou mais compostos de qualquer uma das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**, **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C** em combinação com um veículo ou excipiente
10 farmaceuticamente aceitável. A invenção relaciona-se ao uso de um ou mais compostos das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**, **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C** sozinhas ou em combinação entre si para modulação de morte celular e/ou apoptose em uma célula alvo. A invenção usa um
15 ou mais compostos das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**, **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C** sozinhas ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêuticos que não um composto das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**,
20 **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C**.

A invenção relaciona-se ao uso de um ou mais compostos das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**, **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C** sozinhas ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêuticos que
25 não um composto das fórmulas **FX2**, **FX2A**, **FX2B**, **FX3**, **FX3A**, **FX3B**, **FX3C**, **FX3D**, **FX4**, **FX4A**, **FX5**, **FX5A**, **FX5B** ou **FX5C** para inibir o crescimento e/ou a metástase de células cancerosas.

Em modalidades específicas, a invenção fornece
30 compostos conforme ilustrado no Esquema 1, incluindo os

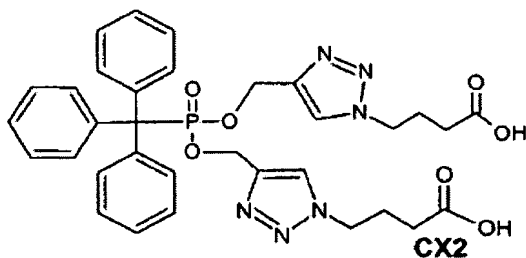
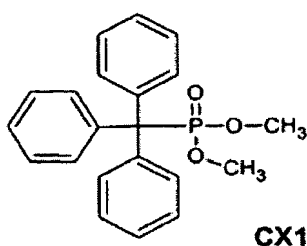
compostos CX1-CX17 assim como CX20, CX40, RPhos2 e RPhos4, RPhos5, RPhos6, RPhos7 e RPhos8.

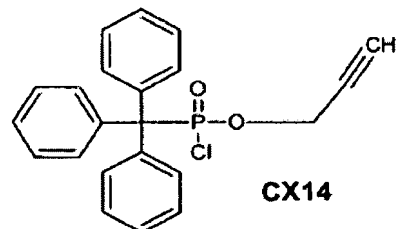
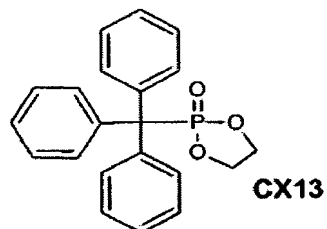
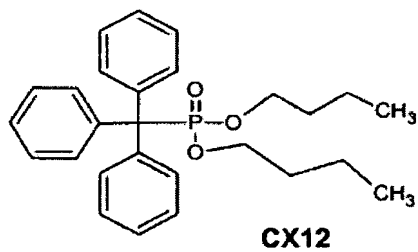
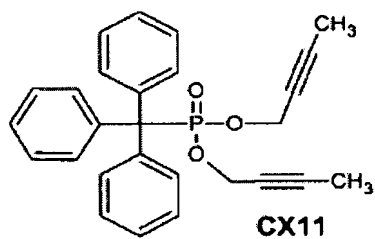
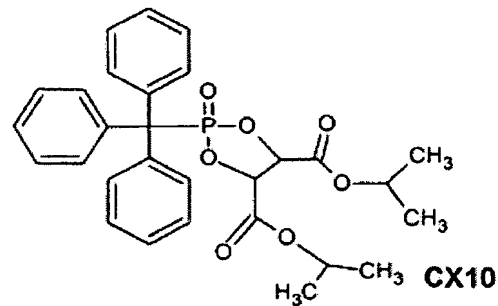
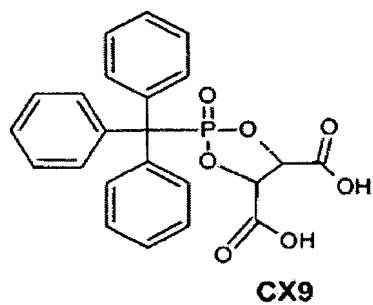
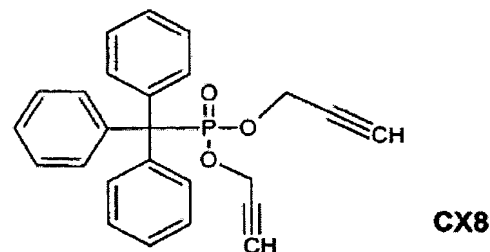
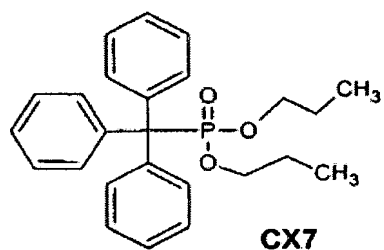
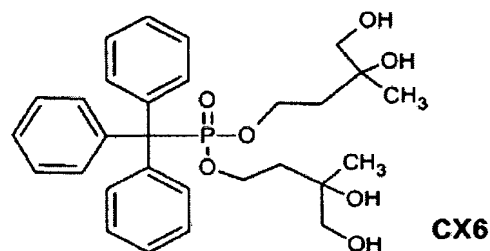
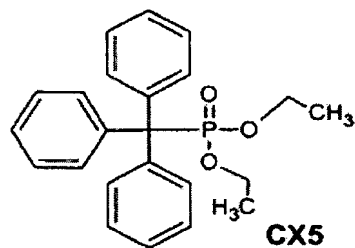
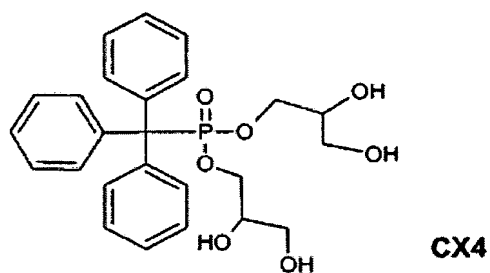
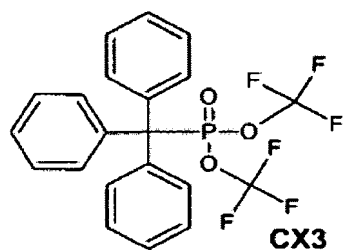
Os compostos da invenção são úteis geralmente para o tratamento de qualquer tipo de câncer. Certos compostos da invenção exibem eficácia contra uma variedade de diferentes tipos de células cancerosas. Os compostos da invenção são úteis de uma maneira geral para o tratamento de melanoma, leucemia, por exemplo, leucemia mieloide crônica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) e leucemia mieloide aguda (AML), linfoma, câncer de pulmão, renal ou de cérebro, câncer do SNC, neuroblastoma, tumores sólidos e tumores sanguíneos.

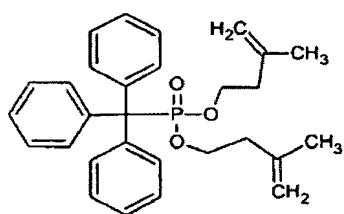
Os compostos da invenção exibem eficácia particular em células de melanoma. Isto é de particular interesse porque as células de melanoma são geralmente conhecidas na técnica por serem resistentes aos agentes quimioterapêuticos. Melanoma é altamente metastático. A eficácia dos compostos da invenção para induzir a morte celular em células de melanoma indica a utilidade destes compostos no tratamento de cânceres metastáticos, tal como melanoma.

As seguintes abreviações são aplicáveis aqui: TPMP, ésteres trifenilmetilfosfonato; IC_{50} , concentração inibitória ao nível de atividade de 50%.

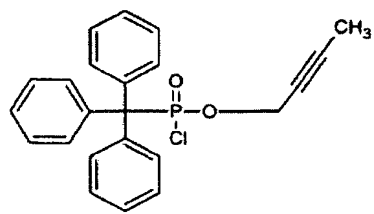
ESQUEMA 1



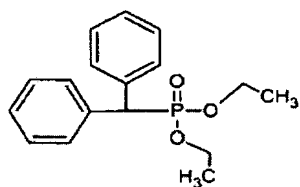




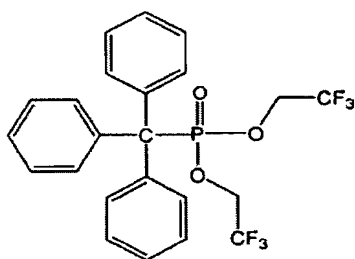
CX15



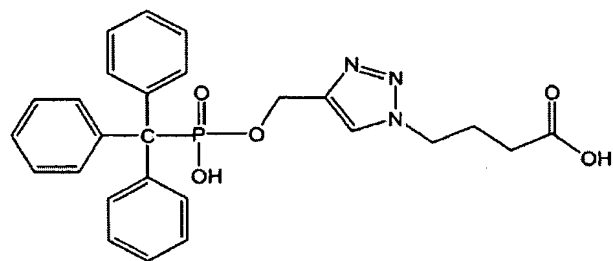
CX16



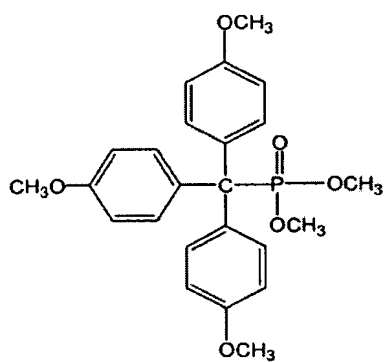
CX17



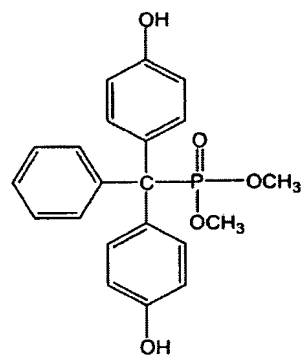
CX20



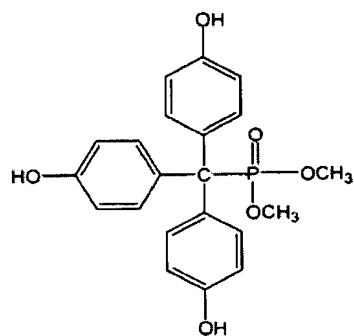
CX40



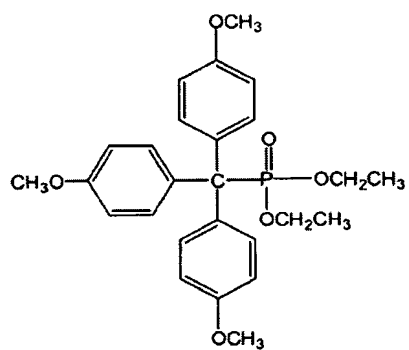
RPhos2



RPhos4

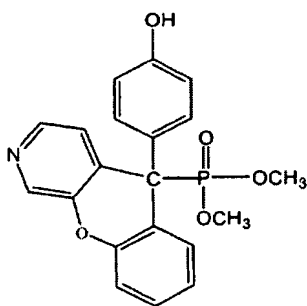


RPhos5

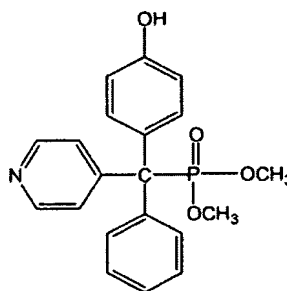


RPhos8

5



RPhos6



RPhos7

Os compostos desta invenção podem ser sintetizados empregando-se métodos conforme descrito aqui em vista do que é geralmente conhecido na técnica de síntese química usando-se reagentes e materiais iniciais que estão comercialmente disponíveis ou que podem ser preparados por métodos conhecidos. Adicionalmente, os métodos podem ser empregados conforme descrito nas Patentes U. S. de números 3.847.866 e 3.702.879 (ambas por Bredereck, Iliopulos and Wieder) assim como nas seguintes referências:

Bhattacharya A.K. e Thyagarajan, G. (1981) *The Michaelis-Arbuzov Rearrangement*, Chem. Rev. 81:415-430;

Hatt, H. H. (1933) *The Constitutions of Some Phosphorous Derivatives of Triphenylmethane*, J. Chem. Soc, 776-786;

Iliopulos, M. I. e Wieder, H. Angew, Chemie (1965) 77: 618-619;

Lecouvey, M. (2005) Synlett., 3:425-428;

Shermolovich, Yu. G. e outros (1980) J. Gen. Chem. USSR (Tradução para o inglês) 50(4):649-652:

Tetradedron (1997) 53(37):12691-12698.

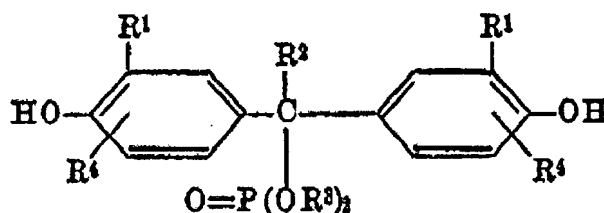
Boisselle, P. e Meinhardt N. A. (1962) J. Org. Chem.

27(5):1828-1833; e

Anderson, G. W. (1956) J. Am. Chem. Soc. 78:2126-2131. Cada uma destas referências está aqui incorporada para referência integralmente para fornecer informação adicional para a síntese de compostos desta invenção.

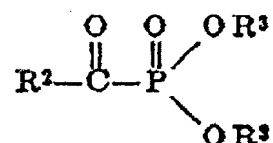
5 Particularmente, várias destas referências fornecem detalhes para a síntese de materiais iniciais como fosfito úteis na reação de Michaelis-Arbuzov.

As Patentes U. S. de números 3.702.879 e 3.847.866 relacionam-se aos diésteres do ácido bis-(p-hidroxifenil) alquilfosfônico que são relatados como sendo úteis para a
10 preparação de polímeros de condensação. As Patentes U. S. de número 3847866 e 3702879 podem descrever certos compostos de éster fosfonato. Os compostos da invenção são referidos como sendo aqueles possuindo a fórmula:

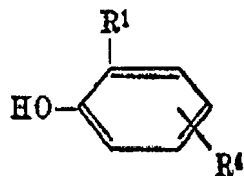


15 onde R^1 representa um átomo de hidrogênio, ou halogênio, por exemplo, Cl, Br, F ou I, ou alquil, R^4 representa um átomo de hidrogênio, ou halogênio, por exemplo, Cl, Br, F ou I, hidroxil, alquil, cicloalquil, arilalquil ou aril, que podem ou não podem ser substituídos
20 com substituintes inertes sob as condições de preparação e R^2 e R^3 são alquil, cicloalquil, arilalquil, aril, que podem ou não podem ser substituídos com substituintes inertes sob as condições de preparação, por exemplo, substituintes como Cl, Br, F ou I, ou hidrocarboneto. De
25 acordo com as informações disponíveis, quando R^1 , R^2 , R^3 e/ou R^4 são alifáticos, eles podem ser de cadeia linear ou

ramificada, e podem ser substituídos ou conter substituintes tal como halogênio; os radicais R^1 , R^2 , R^3 e R^4 podem ser iguais ou diferentes. A patente, supostamente, também se relaciona a um método para produzir os diésteres da fórmula acima em que um diéster de fórmula:



é reagido com um composto da fórmula:



na presença de um ácido de Lewis não protônico, tal como AlCl_3 , ZnCl_2 , SnCl_4 , TiCl_4 , SO_3 ou um haleto de boro.

10 A invenção também se relaciona a composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêutica de um ou mais dos compostos do Esquema 1 em combinação com um veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. A invenção relaciona-se ao uso de um ou mais dos

15 compostos do Esquema 1 sozinho ou em combinação entre si para modulação de morte celular e/ou apoptose em uma célula alvo. A invenção usa um ou mais dos compostos do Esquema 1 sozinho ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêutico que não um composto do Esquema 1. A

20 invenção relaciona-se ao uso de um ou mais dos compostos do Esquema 1 sozinho ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêutico que não um composto do Esquema 1 para inibição do crescimento e/ou metástase de células cancerosas.

Os métodos de tratamento desta invenção compreendem a etapa de administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um ou mais compostos desta invenção ou uma composição farmacêutica contendo um ou mais de tais compostos a um paciente em necessidade de tratamento. Em modalidades específicas, os compostos e composições aqui são úteis para o tratamento de câncer e os compostos e composições são administrados a um paciente diagnosticado com tais cânceres. Como é compreendido na técnica, a quantidade terapeuticamente efetiva de um dado composto irá depender pelo menos em parte do modo de administração, qualquer transportador ou veículo (por exemplo, solução, emulsão, etc.) empregado, da disfunção ou condição específica, e do indivíduo específico a quem o composto deve ser administrado (idade, peso, condição, sexo, etc.). As exigências de dosagem necessitam alcançar a variável "quantidade terapeuticamente efetiva" com as composições particulares empregadas, a rota de administração, a severidade dos sintomas apresentados e o indivíduo particular que está sendo tratado. Com base nos resultados obtidos em procedimentos de testes farmacológicos padrões, as dosagens diárias projetadas do composto ativo podem ser determinadas como é compreendido na técnica.

A composição farmacêutica desta invenção pode estar na forma de dosagem unitária, por exemplo, como comprimidos ou cápsulas. De tal forma, a composição é subdividida em dose unitária contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo; as formas de dosagem unitárias podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas pré-cheias ou sachês contendo líquidos. A forma de

dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou o próprio comprimido, ou pode ser o número apropriado de quaisquer tais composições em forma de pacote.

5 A dosagem empregada a um dado paciente para uma dada doença ou disfunção pode variar dentro de amplos limites e como é compreendido na técnica terá que ser ajustada às exigências individuais em cada caso particular.

Qualquer forma adequada de administração pode ser empregada no método aqui. Os compostos desta invenção podem
10 ser administrados em formas de dosagem oral incluindo comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, elixíres, tinturas, suspensões, xaropes e emulsões. Formas de dosagem oral podem incluir formulações de liberação prolongada ou de liberação de tempos em tempos. Os compostos desta
15 invenção podem também ser administrados, de forma intravenosa, intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, todas usando formas de dosagem bem conhecidas daqueles habilitados na técnica farmacêutica.

Os compostos da invenção podem também ser
20 administrados topicamente empregando veículos apropriados. Tal aplicação pode ser particularmente apropriada para o tratamento de câncer de pele, particularmente melanoma.

Os compostos desta invenção podem também ser administrados na forma intranasal pelo uso tópico de
25 veículos intranasais adequados. Para inalação intranasal ou intrabronquial ou isolamento, os compostos desta invenção podem ser formulados em uma solução aquosa ou parcialmente aquosa, que podem então ser utilizados na forma de um aerossol.

30 Os compostos desta invenção podem também ser

administrados ao olho, preferivelmente como uma formulação oftálmica tópica. Os compostos desta invenção podem também ser combinados com um preservativo e um veículo apropriado tal como óleo mineral ou lanolina líquida para fornecer uma
5 pomada oftálmica. Os compostos desta invenção podem ser administrados de forma intrarretal ou intravaginal na forma de um supositório. Os compostos desta invenção podem também ser administrados de forma transdérmica através do uso de um adesivo transdermal contendo o composto ativo e um
10 veículo que é inerte ao composto ativo, não é tóxico à pele, e permite a entrega do agente para absorção sistêmica dentro da corrente sanguínea através da pele.

Os compostos da invenção podem ser administrados empregando-se um dispositivo oclusivo. Uma variedade de
15 dispositivos oclusivos pode ser usada para liberar um ingrediente dentro da corrente sanguínea tal como uma membrana semipermeável que cobre um reservatório contendo o ingrediente ativo com ou sem um veículo, ou uma matriz contendo o ingrediente ativo. Outros dispositivos oclusivos
20 são conhecidos na literatura.

Será aparente a qualquer um habilitado na técnica que os compostos desta invenção podem ser administrados a um dado paciente para tratamento de uma dada doença em mais de uma forma, por exemplo, administração oral pode ser
25 combinada com administração intravenosa ou administração tópica pode ser combinada com administração oral ou intravenosa. Em tais casos, a dosagem aplicada em uma forma pode ser ajustada em vista da dosagem administrada em uma outra forma.

30 Os composto terapeuticamente ativos da invenção podem

ser administrado sozinhos, mas geralmente serão administrados com um veículo, excipiente ou diluente farmacêutico selecionado com base na rota de administração escolhida e prática farmacêutica padrão. As composições farmacêuticas e medicamentos desta invenção são preparados de acordo com procedimentos farmacêuticos aceitáveis, tal como, por exemplo, aqueles descritos em Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17ª edição, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), que está aqui incorporada para referência integralmente.

Os veículos farmacêuticamente aceitáveis são aqueles que são compatíveis com os outros ingredientes na formulação e são biologicamente aceitáveis. Os veículos podem ser sólidos ou líquidos. Os veículos sólidos podem incluir uma ou mais substâncias que podem também atuar como agentes aromatizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, cargas, glidantes, auxiliares de compressão, ligantes, agentes de desintegração de comprimido ou materiais de encapsulação. Os veículos líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixíres. O ingrediente ativo pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo farmacêuticamente aceitável tal como água (de pureza apropriada, por exemplo, livre de pirogênio, estéril, etc.), um solvente orgânico, uma mistura de ambos ou um óleo ou gordura farmacêuticamente aceitável. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados tais como, por exemplo, solubilizantes, emulsificantes, tampões, preservativos, adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores,

reguladores de viscosidade, estabilizantes ou osmo-reguladores. As composições para administração oral podem estar ou na forma líquida ou na forma sólida.

A presente invenção fornece métodos de tratamento de
5 disfunções, doenças, condições e sintomas em um paciente
que pode ser um mamífero e particularmente é um humano,
administrando-se ao indivíduo em necessidade de tratamento
ou profilaxia, uma quantidade terapeuticamente efetiva de
um composto desta invenção. O resultado do tratamento pode
10 ser aliviar, inibir, prevenir, melhorar e/ou abrandar
parcialmente ou completamente a disfunção, condição ou um
ou mais sintomas deste. A administração inclui qualquer
forma de administração que seja conhecida na técnica como
sendo efetiva para um dado tipo de doença ou disfunção, é
15 objetivado abranger a administração em qualquer forma de
dosagem apropriada e também é objetivado abranger a
administração de um composto, sal farmaceuticamente
aceitável, solvato ou éster deste sozinho ou em um veículo
farmaceuticamente aceitável deste ou a administração de um
20 derivado de pró-droga ou análogo de um composto desta
invenção que formará uma quantidade equivalente do composto
ativo ou substância dentro do corpo.

A invenção inclui expressamente quaisquer solvatos
farmaceuticamente utilizáveis dos compostos de acordo com
25 as várias fórmulas aqui (por exemplo, **FX1**, etc.) Os
compostos desta invenção podem ser solvatados, por exemplo,
hidratados. A solvatação pode ocorrer no curso do processo
de produção ou pode ocorrer, por exemplo, como uma
consequência de propriedades higroscópicas de um composto
30 inicialmente anidro da invenção (hidratação).

Os compostos desta invenção podem ser administrados em quaisquer formas de dosagem apropriada e particularmente em formas de dosagem oral incluindo comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, elixíres, tinturas, suspensões, xaropes e emulsões. Formas de dosagem oral podem incluir formulações de liberação prolongada ou de liberação de tempos em tempos. Os compostos desta invenção podem também ser administrados, de forma intravenosa, intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, todas usando formas de dosagem bem conhecidas daqueles habilitados na técnica farmacêutica.

Os veículos farmacêuticamente aceitáveis são aqueles que são compatíveis com os outros ingredientes na formulação e são biologicamente aceitáveis. Os veículos podem ser sólidos ou líquidos. Os veículos sólidos podem incluir uma ou mais substâncias que podem também atuar como agentes aromatizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, cargas, glidantes, auxiliares de compressão, ligantes, agentes de desintegração de comprimido ou materiais de encapsulação. Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está em mistura com o ingrediente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o ingrediente ativo é misturado com um veículo possuindo as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados. Os pós e comprimidos preferivelmente contêm até 99% do ingrediente ativo. Os veículos sólidos adequados incluem, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, carboximetil celulose de sódio,

polivinilpirrolidina, ceras de ponto de fusão baixo e resinas de troca iônica.

Os veículos líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixíres. O
5 ingrediente ativo pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo farmacêuticamente aceitável tal como água (de pureza apropriada, por exemplo, livre de pirogênio, estéril, etc.), um solvente orgânico, uma mistura de ambos ou um óleo ou gordura farmacêuticamente aceitável. O
10 veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados tais como, por exemplo, solubilizantes, emulsificantes, tampões, preservativos, adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores de viscosidade, estabilizantes ou osmo-
15 reguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água de pureza apropriada, soluções aquosas (particularmente contendo aditivos conforme acima, por exemplo, derivados de celulose, solução de carboximetil celulose de sódio),
20 álcoois (incluindo álcoois monohídricos e álcoois polihídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados e óleos. Para administração parenteral, o veículo pode também ser um éster oleoso tal como oleato de etila e miristato de isopropila. Veículos líquidos estéreis são usados em
25 composições de forma líquida estéril para administração parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outros propelentes farmacêuticamente aceitáveis. As composições farmacêuticas líquidas que são soluções estéreis ou
30 suspensões podem ser administradas, por exemplo, por

injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. Soluções estéreis podem também ser administradas de forma intravenosa. As composições para administração oral podem estar ou na forma líquida ou na forma sólida.

5 Os compostos da invenção podem ter formas de pró-droga. As pró-drogas dos compostos de invenção são úteis nos métodos desta invenção. Qualquer composto que possa ser convertido *in vivo* para fornecer uma forma biologicamente, farmacologicamente ou terapeuticamente ativa de um composto
10 da invenção é uma pró-droga. Vários exemplos e formas de pró-drogas são bem conhecidos na técnica. Exemplos de pró-drogas são encontrados, entre outros, em *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), *Methods in Enzymology*, Vol. 42, nas páginas 309-396,
15 editado por K. Widder, e outros (Academic Press, 1985); *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard, nas páginas 113-191, 1991); H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery*
20 *Reviews*, Vol. 8, p. 1-38 (1992); H. Bundgaard, e outros, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 77, p. 285 (1988); e Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, páginas 388-392).

25 Os compostos da invenção e compostos úteis nos métodos desta invenção incluem aqueles das fórmulas descritas aqui e sais farmacologicamente aceitáveis e ésteres daqueles compostos. Sais incluem quaisquer sais derivados dos ácidos das fórmulas aqui que são aceitáveis para uso em humanos ou
30 aplicações veterinárias. Sais farmacologicamente aceitáveis

são usados conforme conhecido na técnica e podem compreender, por exemplo, ânions farmacologicamente aceitáveis e/ou cátions. Cátions farmacologicamente aceitáveis incluem entre outros, cátions de metal alcalino (por exemplo, Li^+ , Na^+ , K^+), cátions de metal alcalino terroso (por exemplo, Ca^{2+} , Mg^{2+}), cátions de metal pesado atóxicos e amônio (NH_4^+) e amônio substituído (N(R')_4^+ , onde R' é hidrogênio, alquil ou alquil substituído, isto é, incluindo, metil, etil ou hidroxietil, especificamente, trimetil amônio, trietil amônio e cátions trietanol amônio). Ânions farmacologicamente aceitáveis incluem, entre outros, haletos (por exemplo, Cl^- , Br^-), sulfato, acetatos (por exemplo, acetato, trifluoroacetato), ascorbatos, aspartatos, benzoatos, citratos e lactato. Em uma modalidade, a invenção fornece uma composição terapêutica compreendendo um ou mais composto e para cada composto um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste; onde os compostos estão presentes na composição em uma quantidade ou em uma quantidade combinada efetiva para obter o benefício terapêutico desejado. As composições terapêuticas desta invenção opcionalmente também compreendem um veículo farmacologicamente aceitável conforme conhecido na técnica.

Sem desejar estar preso por qualquer teoria particular, pode haver aqui discussão de convicções ou entendimentos dos princípios de base relacionados à invenção. É reconhecido que apesar da correção final de qualquer explanação mecanicista ou hipótese, uma modalidade da invenção pode, contudo, ser operativa e útil.

Quando um grupo de substituintes é aqui divulgado, é entendido que todos os membros individuais daquele grupo e

todos os subgrupos, incluindo quaisquer isômeros, enantiômeros e diastereômeros dos membros do grupo, são divulgados separadamente. Quando um grupo Markush ou outro grupo é aqui usado, todos os membros individuais do grupo e
5 todas as combinações e subcombinações possíveis de membros do grupo são objetivadas para serem individualmente incluídos na divulgação. Quando um composto é descrito aqui de forma que um isômero, enantiômero ou diastereômero particular do composto não é especificado, por exemplo, em
10 uma fórmula ou em um nome químico, aquela descrição é objetivada para incluir cada isômero e enantiômero do composto descrito, individual ou em qualquer combinação. Adicionalmente, a menos que de outra forma especificado, todas as variantes isotópicas dos compostos aqui divulgados
15 são objetivadas para serem abrangidas pela divulgação. Por exemplo, será compreendido que qualquer um ou mais hidrogênios em uma molécula divulgada pode ser substituído com deutério ou trítio. Variantes isotópicas de uma molecular são geralmente úteis como padrões em ensaios para
20 a molecular e em pesquisa química e biológica relacionadas à molecular ou seu uso. Métodos para produzir tais variantes isotópicas são conhecidos na técnica. Nomes específicos de composto, grupos químicos ou metades químicas são objetivados para serem exemplares, como é de
25 conhecimento que aquele habilitado na técnica pode nomear os mesmos compostos, grupos ou metades diferentemente.

Muitas das moléculas aqui divulgadas contém um ou mais grupos ionizáveis [isto é, grupos dos quais um próton pode ser removido (por exemplo, -COOH) ou adicionado (por
30 exemplo, aminas) ou que podem ser quaternizados (por

exemplo, aminas)]. Todas as formas iônicas possíveis de tais moléculas e sais destes são objetivadas para estarem incluídas individualmente na divulgação aqui. Com relação aos sais dos compostos aqui, qualquer um habilitado na
5 técnica pode selecionar dentre uma grande variedade de contra-íons disponível aqueles que são apropriados para a preparação de sais desta invenção para uma dada aplicação. Em aplicações específicas, a seleção de um dado ânion ou cátion para a preparação de um sal pode resultar em
10 solubilidade aumentada ou diminuída daquele sal.

Cada formulação ou combinação dos componentes descritos ou exemplificados aqui pode ser usada para praticar a invenção, a menos que de outra forma declarado.

Todas as referências mencionadas por todo este pedido,
15 por exemplo, documentos de patente incluindo patentes emitidas ou concedidas ou equivalentes; publicações de pedido de patente; pedidos de patente não publicados; e documentos de literatura que não de patente ou outro material de fonte; estão aqui incorporados para referência
20 integralmente, como seria o caso de individualmente incorporados para referência. No caso de qualquer inconsistência entre as referências citadas e a divulgação do presente pedido, a divulgação aqui tem prioridade. Algumas referências fornecidas aqui são incorporadas para
25 referência para fornecer informação, por exemplo, detalhes acerca de origens de materiais iniciais, materiais iniciais adicionais, reagentes adicionais, métodos adicionais de síntese, métodos adicionais de análise, materiais biológicos adicionais, células adicionais e usos adicionais
30 da invenção.

As referências que divulgam certos compostos fosfonato incluem:

Hornung, H. -D.; Klinkhammer, K. W.; Schmidt, A. **CH-
tr effect in dinuclear antimony(V) complexes with bridging
5 phosphonato ligands.** Main Group Metal Chemistry (1997),
20(3), 157-167;

Shi, Min; Okamoto, Yoshiki; Takamuku, Setsuo.
Photolysis of diaryl triphenylmethylphosphonates.
Bulletin of the Chemical Society of Japan (1990), 63(4),
10 1269-71;

Shi, Min; Okamoto, Yoshiki; Takamuku, Setsuo.
**Photolysis of (triarylmethyl)phosphonic acids and their
esters.** Bulletin of the Chemical Society of Japan (1990),
63(2), 453-60;

15 Min, Shi; Okamoto, Yoshiki; Takamuku, Setsuo.
**Photolysis of triphenylmethylphosphonic acid and its
dimethyl esters: a novel photochemical generation of
dimethoxyphosphinyl(phenyl)carbene by α,α -elimination of
phenyl groups.** Journal of the Chemical Society, Chemical
20 Communications (1989), (3), 151-3;

Hatt, Harold H. **Constitution of some phosphorus
derivatives of triphenylmethane.** Journal of the Chemical
Society (1933), 776-86;

Johansson, Tommy; Stawinski, Jacek. **Studies on the
25 synthesis of picolylphosphonate diesters.** Collection
Symposium Series (2002), 5(Chemistry of Nucleic Acid
Components), 81-86;

Kondo, Akihiro; Obata, Takashi. **Electrophotographic
photoreceptor containing benzofuran-styryl compound and
30 method of preparing ther compound.** Published Japanese

Patent application 2002-123013;

Zhou, Yeping; Wroblewski, Andrzej E.; Verkade, John G.
Reactions of 4-alkyl-1-trityl-1-phospha-2,6,7-trioxabicyclo
[2.2.2]octane cations with bases. Phosphorus, Sulfur and
5 Silicon and the Related Elements (1998), 132 183-206;

Kers, Annika; Stawinski, Jacek; Dembkowski, Leszek;
Kraszewski, Adam. Aryl H-phosphonates. 7. Studies on the
formation of phosphorus-carbon bond in the reaction of
trityl and benzyl halides with dialkyl and diphenyl H-
10 phosphonates. Tetrahedron (1997), 53(37), 12691-12698;

Witt, Dariusz; Rachon, Janusz. Reactivity of the acids
of trivalent phosphorus and their derivatives. Part VIII.
Reactivity of the >P-O- nucleophiles toward arylmethyl
bromide systems. Further evidence for the X-philic
15 substitution/SET tandem mechanism. Phosphorus, Sulfur and
Silicon and the Related Elements (1996), 117 149-165;

Shi, Min; Okamoto, Yoshiki; Takamuku, Setsuo.
Photolysis of (triarylmethyl)phosphonic acids and their
esters. Bulletin of the Chemical Society of Japan (1990),
20 63(2), 453-60;

Gramstad, Thor; Tjessem, Kjell. Studies of hydrogen
bonding. Part XXVIII. Hydrogen bond association of phenol
with 5,5-dimethyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinanes and
diethylphosphonates. Acta Chemica Scandinavica, Series B:
25 Organic Chemistry and Biochemistry (1977), B31(5), 345-53;

Malatesta, P. Phosphoric acid esters with high
anticholinesterase activity. II. Paroxon analogs.
Farmaco, Edizione Scientifica (1963), 18(10), 714-20;

Arbuzov, A. E.; Chang, Ching-Ling. Reaction of some
30 substituted triarylhalomethanes with salts of dialkyl

phosphonates. III. Reaction of crystalline triphenylchloromethane with sodium diethyl phosphonate. Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya (1963), (11), 1945-6;

5 Arbuzov, A. E.; Chang, Ching-Ling. Reaction of some substituted triarylchloro- and -bromo- methanes with salts of dialkyl phosphonates. Doklady Akademii Nauk SSSR (1962), 144 1039-41;

10 Arbuzov, A. E.; Abramov, V. S. Action of halo-substituted ethers on salts of dialkyl phosphites. Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya (1959), 35-40; e

15 Kopel'tsiv, Yu. A.; Kolesnikov, V. T.; Shermolovich, Yu. G.; Trotsenko, S. I.; Klep, V. Z. Phosphorylation of methylenequinones. IV. Reaction of fuchsone and naphthofuchsone with di- and trialkyl phosphites. Zhurnal Obshchei Khimii (1986), 56(3), 588-92;

20 Shermolovich, Yu. G.; Markovskii, L. N.; Kopel'tsiv, Yu. A.; Kolesnikov, V. T. Reaction of fuchsone with di- and trialkylphosphites. Zhurnal Obshchei Khimii (1980), 50(4), 811-15.

25 Cada uma destas referências está incorporada integralmente aqui para divulgação dos compostos fosfonato e síntese deste. Qualquer um ou mais dos compostos fosfonato divulgado em qualquer uma das referências listadas pode ser excluído de qualquer uma das reivindicações aqui.

30 Todas as patentes e publicações mencionados aqui são indicativos do nível daqueles habilitados na técnica à qual esta invenção pertence. As referências citadas aqui podem

indicar o estado da técnica como de sua publicação ou data de depósito, e é objetivado que esta informação possa ser aqui empregada, se necessário, para excluir modalidades específicas que estão no estado da técnica. Por exemplo, quando a composição de interesse é aqui reivindicação, deve-se compreender que os compostos conhecidos e disponíveis no estado da técnica à invenção do Peticionário, incluindo os compostos para o quais uma divulgação capacitante é fornecida nas referências aqui citadas, não são objetivados para serem incluídos na composição das reivindicações de interesse aqui.

Quaisquer apêndices ou anexos a esta estão incorporados para referência como parte da especificação e/ou desenhos.

Onde os termos "compreende", "compreendem", "compreendido" ou "compreendendo" são aqui usados, eles devem ser interpretados como especificando a presença das características declaradas, inteiros, etapas, ou componentes referidos a, mas não para impedir a presença ou adição de uma ou mais outras características, inteiros, etapas, componentes ou grupo desta. Assim, conforme aqui usado, compreendendo é sinônimo de incluindo, contendo, possuindo ou caracterizado por, e é inclusivo ou ilimitado. Conforme aqui usado, "consistindo de" exclui qualquer elemento, etapa ou ingrediente, etc. não especificado na descrição das reivindicações. Conforme aqui usado, "consistindo essencialmente de" não exclui materiais ou etapas que não afetam materialmente as características básicas ou novas da reivindicação (por exemplo, relacionando-se ao ingrediente ativo). Em cada exemplo

aqui, qualquer um dos termos "compreendendo", "consistindo essencialmente de" e "consistindo de" pode ser substituído qualquer um dos outros dois termos, divulgando assim modalidades separadas e/ou escopo que não é necessariamente co-extensivo. A invenção descrita de forma ilustrativa aqui adequadamente pode ser praticada na ausência de qualquer elemento ou elementos, limitação ou limitações, que não estejam especificamente aqui divulgadas.

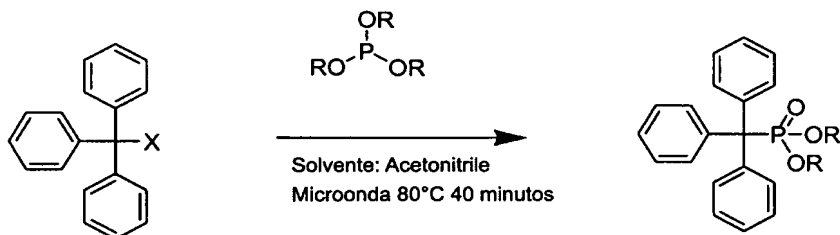
Toda vez que uma faixa é aqui divulgada, por exemplo, uma faixa de temperatura, faixa de tempo, faixa de composição ou concentração ou outra faixa de valores, etc., todas as faixas intermediárias e subfaixas assim como todos os valores individuais inclusos nas faixas dadas são objetivados para serem incluídos na divulgação. Esta invenção não está limitada pelas modalidades divulgadas, incluindo qualquer uma mostrada nos desenhos ou exemplificadas na especificação, que são fornecidas por meio de exemplo ou ilustração e não de limitação. Será compreendido que quaisquer subfaixas ou valores individuais em uma faixa ou subfaixa que estão incluídos na descrição aqui podem ser excluídos das reivindicações aqui.

A invenção pode ser também compreendida pelos seguintes exemplos não limitantes.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1 - Síntese dos Compostos

Os compostos desta invenção podem ser preparados pela reação de Michaelis-Arbuzov envolvendo a reação de cloreto ou brometo de tritila e um fosfito de trialquila. Veja Esquema 2:

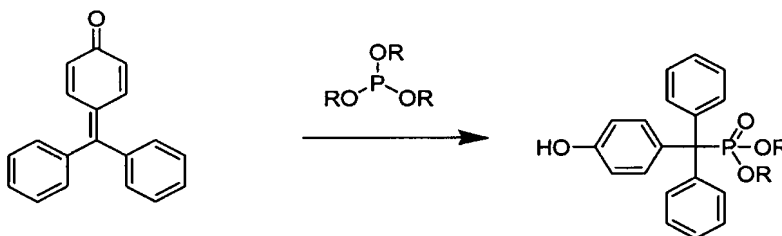


X = Cl, Br

Ver também, por exemplo, Chem. Rev. 1981, 81, 415-430; Tetrahedron., Vol. 53, No. 37, 12691-12698, 1997; Hatt; J. Chem. Soc; 1933; 776; e Shermolovich, Yu. G.; Markovskii, L. N.; Kopel'tsiv, Yu. A.; Kolesnikov, V. T.; J. Gen. Chem. USSR (tradução para o inglês); 50; 4; 1980; 649-652.

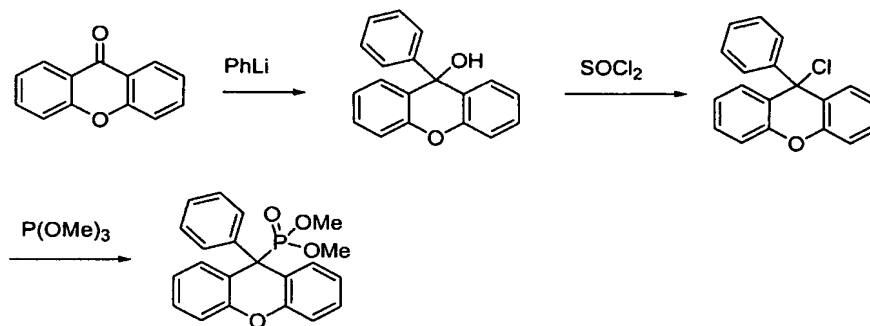
A reação de Michaelis-Arbuzov pode ser empregada usando-se vários haletos de tritila substituídos e com seleção de fosfitos iniciais apropriados para preparar compostos desta invenção.

Derivados para-hidróxi, conforme exemplificado pelo derivado mostrado abaixo podem ser sintetizados pelo seguinte Esquema 3:



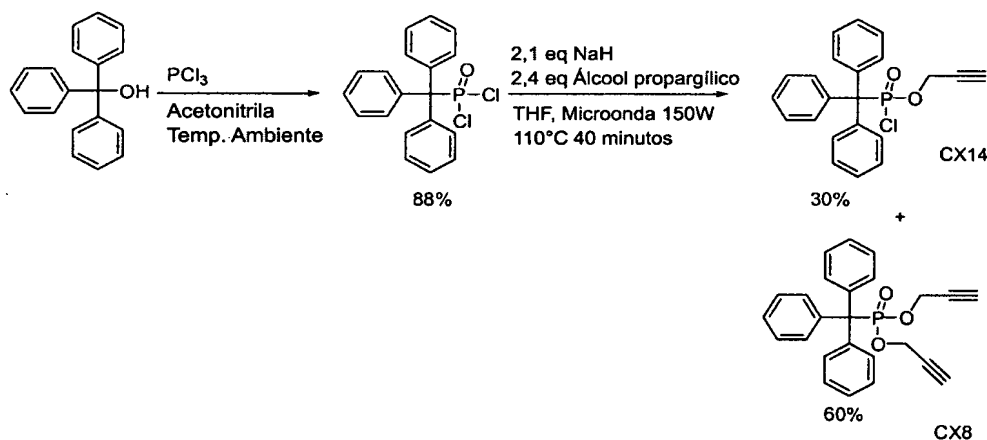
Ver Shermolovich, Yu. G.; Markovskii, L. N.; Kopel'tsiv, Yu. A.; Kolesnikov, V. T.; JGCHA4; J. Gen. Chem. USSR (tradução para o inglês); EN; 50; 4; 1980; 649-652; ZOKHA4; Zh. Obshch. Khim.; RU; 50; 4; 1980; 811-815.

O composto RPhos6 é sintetizado conforme ilustrado no Esquema 4:



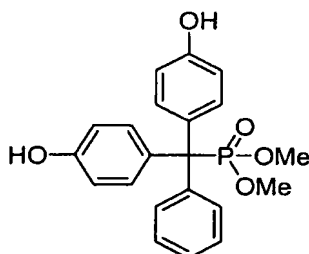
Análogos do composto RPhos6 onde a metade que liga os dois anéis fenil é -CR''', -CH₂-, -NH- ou -S- pode ser preparada por um método análogo com escolha apropriada de material inicial.

5 Os compostos CX8 e CX14 são preparados conforme ilustrado no Esquema 5.



Os compostos CX8 e CX14 são preparados e purificados empregando-se técnicas que são bem conhecidas na técnica.

Derivados di-hidróxi (conforme exemplificado abaixo) podem ser sintetizados conforme ilustrado em Iliopulos e Wieder; Angew Chem.; 77; 1965; 618.



Exemplos específicos conforme mostrado nas Figuras 1 a 4 podem ser usados para preparar materiais iniciais incluindo fosfitos e compostos. Os fosfitos úteis como materiais iniciais para síntese de composto da invenção estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos bem conhecidos na técnica, particularmente em vista dos exemplos específicos fornecidos nas Figuras 1 a 4.

EXEMPLO 2 - Seleção para atividade, propriedades apoptóticas e toxicidade

Um sistema de categoria única ou de multicategoria pode ser usado para identificar os compostos que induzem seletivamente a apoptose em células cancerosas. Primeiro, todos os compostos podem ser selecionados a uma concentração selecionada, por exemplo, 100 μM , de uma maneira de alta produtividade para sua capacidade de induzir morte em uma ou mais linhas de célula cancerosa tal como HL-60 (leucemia) e U-937 (linfoma). Aquelas moléculas que exibem citotoxicidade em uma ou mais linhas de célula são então avaliadas para suas propriedades apoptóticas *versus* necróticas. Aquelles compostos que induzem apoptose podem então ter sua toxicidade a células não cancerosas, por exemplo, células brancas do sangue, avaliada. Compostos potentes podem ser ressintetizados, purificados e testados a múltiplas concentrações para determinar os valores de IC_{50} no contexto de uma ou mais linhas de célula, células ou tecidos.

Experimentos adicionais podem avaliar se a morte observada a partir dos compostos de teste é devido à apoptose ou necrose. As células expostas ao composto de

teste são examinadas para um ou vários atributos de morte celular apoptótica incluindo forte indução da atividade da caspase-3, coloração com o corante específico à apoptose JC-9 conforme avaliado por citometria de fluxo, ou outros aspectos. É compreendido que JC-9 fornece uma leitura sensível na despolarização mitocondrial, e os corantes desta classe são comumente usados para quantificar a apoptose (Cossarizza, A.; Salvioli, S. *Methods Cell Biol.* 2001, 63, 467-486). Evidência de apoptose pode ser fornecida por microscopia, por exemplo, detectando-se a formação de bolhas na membrana e contração celular.

A seletividade de um composto de teste para células sanguíneas brancas cancerosas sobre células sanguíneas brancas não cancerosas é determinada. Para este experimento, o baço de um camundongo eutanizado é colhido, e os esplenócitos isolados. Os esplenócitos de camundongo são comumente usados para avaliar a toxicidade de pequenas moléculas. Por exemplo, veja: (a) Prater, M. R.; Gogal, R. M.; Blaylock, B. L.; Longstreth, J.; Holladay, S. D. *Food Chem. Toxicol.* 2002, 40, 1863-1873. (b) Blake, C. A.; Nair-Menon, J. U.; Campbell, G. T. *Endocrine* 1997, 6, 243-249. (c) Yamaura, K.; Ogawa, K.; Yonekawa, T.; Nakamura, T.; Yano, S.; Ueno, K. *Biol. Pharm. Bull.* 2002, 25, 201-205. (d) Li, Q.; Hirata, Y.; Piao, S.; Minami, M. *Toxicology* 2000, 150, 179-189. As células T são então estimuladas a crescer pela adição de concanavalina A. Por exemplo, as células T são purificadas a partir de uma mistura de esplenócitos heterogênea, estimuladas a crescer com concanavalina A, e avaliadas para morte após 72 horas na presença ou ausência de uma concentração selecionada do

composto de teste (por exemplo, de 100 a 500 μ M). Assim, foi-se capaz de identificar pequenas moléculas que induzem seletivamente a apoptose em células sanguíneas brancas cancerosas mas não são tóxicas às células sanguíneas brancas não cancerosas.

EXEMPLO 3 - Ensaios Biológicos

Condições Gerais da Cultura de Célula: As linhas de célula U-937 e HL-60 são desenvolvidas em RPMI 1640 suplementado com FBS 10% e incubadas a 37°C em uma atmosfera de 5% de CO₂ e 95% de ar e são separadas conforme necessário, por exemplo, a cada dois ou três dias. De acordo com *American Type Culture Collection* (ATCC), U-937 é uma linha de célula humana de tecido de linfoma histiocítico com morfologia de monócito. Ver Sundstrom C, Nilsson K, *Int. J. Cancer* 17: 565-577, 1976. Também de acordo com ATCC, HL-60 é uma linha de célula humana de um tipo de tecido descrito como promieloblasto de sangue periférico e leucemia promielocítica aguda, com morfologia mieloblástica. Ver Gallagher R, e outros, *Blood* 54: 713-733, 1979.

Ensaio I de Morte Celular de Alta Produtividade em Compostos de Teste: As células U-937 e HL-60 a partir de cultura de célula são colhidas por centrifugação a 250 x g por 5 minutos. As células são então ressuspensas em RPMI 1640 + FBS 10%, contadas usando-se um hemocitômetro e diluídas de forma que 20.000 células sejam semeadas em cada cavidade de uma placa de microtitulação de fundo plano de 96 cavidades Corning (Fisher, Chicago IL). Meio é então adicionado para levar o volume de cada cavidade a 100 μ L. Os compostos de teste são transferidos para as cavidades

usando-se um aparelho de transferência de 96 pinos (V & P Scientific, San Diego CA) que transfere 0,2 μ L de composto. Os compostos são produzidos como soluções mãe a 50 mM em EtOH 100%, de forma que uma transferência fornece uma
5 concentração final de 100 μ M. Os controles são executados, nos quais apenas EtOH (contendo nenhum composto) é transferido por pino para as cavidades contendo as células. As células são incubadas com os compostos por 24 horas, e então a morte celular é quantificada. Esta quantificação é
10 executada pela adição de 20 μ L do reagente MTS/PMS CellTiter 96 Cell Proliferation Assay (Promega, Madison WI) a cada cavidade; este reagente é 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil) -2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio, sal interno (MTS), e um reagente de ligação a
15 elétron, fenazina metossulfato (PMS). Ver Promega Technical Bulletin TB169, April, 2005.

As placas são incubadas a 37°C por aproximadamente 1 hora até que o produto corado formado e a absorbância fossem medida a 490 nm em um leitor de placa Spectra Max
20 Plus 384 (Molecular Devices, Sunnyvale CA).

Determinação dos Valores de IC₅₀ para os Compostos de Teste: As células U-937 e HL-60 a partir de cultura de célula são colhidas por centrifugação a 250 x g por 5 minutos. As células são então ressuspensas em RPMI 1640 +
25 FBS 10%, contadas usando-se um hemocitômetro e diluídas de forma que 10.000 células sejam semeadas em cada cavidade de uma placa de microtitulação de fundo plano de 96 cavidades Corning (Fisher, Chicago IL). Meio é então adicionado para
levar o volume total de cada cavidade a 100 μ L. Cada
30 composto é pesado e então diluído com EtOH para fazer uma

solução mãe a 100 mM. Os compostos são adicionados a 9 ou uma concentração mais diferente em 1 μ L de EtOH. Após uma incubação de 72 horas (37°C em atmosfera de CO₂ 5% e 95% de ar), a morte celular é quantificada pela adição de 20 μ L do reagente MTS/PMS CellTiter 96 Cell Proliferation Assay (Promega, Madison WI) a cada cavidade. As placas são incubadas a 37°C por aproximadamente 1 hora até que o produto corado fosse formado e a absorbância é medida a 490 nm em um leitor de placa Spectra Max Plus 384 (Molecular Devices, Sunnyvale CA). O IC₅₀ é tomado como a concentração que causou 50% de morte celular.

Ensaio da Atividade da Caspase-3: A quantidade de caspase-3 como atividade de protease pode ser determinada pela quantidade de Ac-DEVD-pNA (*N*-acetil-Asp-Glu-Val-Asp *p*-nitroanilida) clivada por minuto pelos lisatos de célula. Para executar isto, 100 μ M do composto de teste são adicionados aos frascos de cultura de célula contendo 50 mL de 10 x 10⁶ células U-937/mL em 72, 48, 36, 24, 12 e 0 hora antes da colheita. As células são colhidas por centrifugação, então são contadas e diluídas com meio RPMI 1640 a uma concentração de 4 x 10⁶ células/mL. 100 μ L das células diluídas são adicionados às cavidades de uma placa de 96 cavidades em quadruplicata. A placa é então girada a 1000 x g por 5 minutos para criar pelotas de células. As células são lavadas com 100 μ L de PBS (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 4,3 mM, KH₂PO₄ 1,4 mM, pH 7.4) e ressuspensas em 150 μ L de Tampão de Ensaio de Caspase gelado (HEPES 50mM, NaCl 100mM, DTT 10mM, EDTA 0,1 mM, CHAPS 0,1% e Glicerol 10%, pH = 7,4). Cada cavidade é então sonicada até a lise das células. 90 μ L de lisato celular são transferidos de

cada cavidade para uma nova placa. Tampão de Ensaio de Caspase é adicionado às cavidades como um controle. Ac-DEVD-pNA (Sigma, St. Louis MO) é adicionado em cada cavidade para fornecer uma concentração final de 200 μ M. A placa é então lida a cada 2 minutos a 405 nm por 2 horas em um leitor de placa Spectra Max Plus 384 (Molecular Devices, Sunnyvale CA). A inclinação de cada porção linear para cada composto é então determinada e qualquer clivagem do substrato nas cavidades de controle é subtraída. A quantidade de Ac-DEVD-pNA clivado é pmol/ml é então calculada e colocada em gráfico.

Análise de Despolarização de Mitocôndria por Citometria de Fluxo: A despolarização da membrana mitocondrial pode ser medida pela fluorescência emitida pelo corante JC-9 (Molecular Probes, Eugene OR). 100 μ M do composto de teste ou 10 μ M de etoposida em 1 μ L de EtOH são adicionados aos frascos de cultura de célula contendo 50 mL de 10×10^6 células U-937/mL. Após desenvolvimento por 72 horas (37°C em uma atmosfera de CO₂ 5% e 95% de ar) as células são colhidas por centrifugação, contadas e diluídas a 1×10^6 células/mL em meio RPMI 1640. 10 μ g do corante JC-9 são adicionados a 1×10^6 células em 1 mL e incubados à temperatura ambiente por 10 minutos. As células foram lavadas duas vezes com PBS e ressuspensas em um volume final de 500 μ L de PBS. A intensidade de fluorescência de cada cavidade é determinada por citometria de fluxo a 525 nm (canal 1 verde) e 675 nm (canal 4 vermelho). 50.000 células são analisadas em cada experimento. Os dados são então analisados usando-se Summit Software (Cytomation, Fort Collins CO) e o número de células dentro da região

esquerda superior, células viáveis, é determinado.

Ensaio da Toxicidade de Esplenócito: Esplenócitos são isolados do baço de um camundongo C57Black/6 macho de 7 meses de idade e suspensos em 1 mL de RPMI 1640 + PBS 10% + 2,5 µg/mL de concanavalina A. Estas células são contadas e diluídas de forma que $2,5 \times 10^5$ células sejam semeadas em cada cavidade contendo um total de 200 µL de meio. Várias concentrações de um composto de teste em 1 µL de EtOH são adicionadas e as placas são então incubadas a 37°C em uma atmosfera de CO₂ 5% e 95% de ar por 72 horas. 1 µL de EtOH foi adicionado para separar as cavidades de controle. Após 72 horas de incubação, 20 µL do reagente MTS/PMS CellTiter 96 Cell Proliferation Assay (Promega, Madison WI) são adicionados a cada cavidade. As placas são incubadas a 37°C por aproximadamente 2 horas até que o produto corado fosse formado e a absorbância é medida a 490 nm em um leitor de placa Spectra Max Plus 384 (Molecular Devices, Sunnyvale CA).

Ensaio de Isolamento de Célula T e Toxicidade: Os esplenócitos são isolados do baço de um camundongo C57Black/6 macho de 3 meses de idade e suspensos em 1 mL de RPMI 1640 + PBS 10%. Eritrócitos são seletivamente levados à lise e as células T altamente enriquecidas pelo uso de um kit para lise de eritrócito de camundongo e uma coluna de enriquecimento de célula T de camundongo (R&D Systems, Minneapolis MN). Anticorpos anti-TCR marcados com FITC são usados para determinar a pureza de células T em amostras de pré- e pós-coluna. As células T são enriquecidas de aproximadamente 35% a 90% da população de célula total. As células T purificadas são então contadas e diluídas de

forma que $2,5 \times 10^5$ células sejam semeadas em cada cavidade de uma placa de 96 cavidades contendo 200 μL de meio. Estas células ou são estimuladas ao crescimento (pela adição de ConA a uma concentração de 2,5 $\mu\text{g/mL}$) ou deixadas sem tratamento. Várias concentrações de um composto de teste em 5 1 μL de EtOH ou 1 μL de EtOH como um controle são adicionadas e as placas são então incubadas a 37°C em uma atmosfera de CO₂ 5% e 95% de ar por 72 horas. Após as 72 horas de incubação, 200 μL de células são diluídos em 300 10 μL de PBS. Iodeto de propídio é então adicionado a uma concentração de 1 $\mu\text{g/mL}$. As células são então incubadas à temperatura ambiente por 5 minutos e analisadas por citometria de fluxo. A intensidade de fluorescência de cada célula é determinada a 620 nm (canal 3) e pelo menos 50.00 15 células são analisadas para cada experimento. Os dados são então analisados usando-se Summit Software (Cytomation, Fort Collins CO) e o número de células viáveis é determinado. Células T não estimuladas com concanavalina A são também tratadas com o composto de teste, as células 20 viáveis nestas amostras são determinadas por coração com PI (conforme acima). Anticorpos anti-TCR marcados com FITC são usados para determinar a pureza de células T antes e após a purificação.

Microscopia: Células U-937 da cultura de célula são 25 colhidas por centrifugação a 250 x g por 5 minutos. As células são ressuspensas em RPMI 1640 + FBS 10%, contadas usando-se um hemocitômetro e diluídas de forma que 20.000 células sejam semeadas em cada cavidade de uma placa de 96 cavidades. Meio é então adicionado para levar o volume 30 total de cada cavidade a 100 μL . O composto de teste é

adicionado para fazer uma concentração final de 100 μ M. Imagens das células podem ser feitas em vários momentos usando-se um microscópio confocal Carl Zeiss (Carl Zeiss, Thornwood NY).

5 **EXEMPLO 4 - Identificação de Pequenas Moléculas que Induzem Potencialmente a Morte em Células de Melanoma**

Um traço comum da maioria dos cânceres é a capacidade de livra-se do processo de morte célula natural. Embora células saudáveis tenham mecanismos regulados rigidamente para apoptose, ou morte celular programada, células cancerosas frequentemente possuem múltiplos meios pelos quais elas "desligam" esta rota e alcançam a imortalidade. Realmente, virtualmente cada ponto na cascata apoptótica tem sido explorado pelo câncer, do supressor de tumor p53 que sente o dano ao DNA e é inativado em mais de 50% dos cânceres humanos, a caspases que normalmente executam o programa apoptótico e são mudadas em certas circunstâncias. Assim, um objetivo de muitos tratamentos anticâncer é a restauração da apoptose própria, e um número significativo de drogas anticâncer funcionam pela indução da morte da célula apoptótica.

O ciclo da célula é dividido em quatro fases, G1, S (síntese de DNA), G2 e M (mitose). Agentes anticâncer tipicamente objetivam a propensão das células cancerosa a replicarem rapidamente seu DNA e dividir, e assim impedem o crescimento celular na fase de síntese (S) ou mitose (M) do ciclo celular. Por exemplo, cisplatina, doxorubicina e ciclofosfamida causam danos ao DNA e a impedem a fase S, enquanto que etoposida, taxol e colquicina, todos objetivam operações que afetam a mitose e finalmente resultam no

impedimento de G2/M.

Correntemente, 75% das mortes por câncer são devido a cânceres epiteliais, algumas destas formas de câncer, tal como melanoma maligno avançado, são basicamente incuráveis.

5 A letalidade do melanoma é devido à resistência intrínseca dos melanócitos malignos aos mecanismos de morte apoptótica conforme induzido por drogas anticâncer comuns. As taxas de sobrevivência de 5 anos para melanoma disseminado são de menos de 5% com um tempo de sobrevivência médio de 6 a 10
10 meses. A carência de sensibilidade do melanoma à quimioterapia tem sido bem documentada. Drogas anticâncer comuns tais como taxol, cisplatina, etoposida, doxorubicina e várias outras não mostraram nenhuma eficácia em testes aleatórios grandes, e até mesmo as terapias de combinação
15 populares forneceram poucos benefícios em pacientes com melanoma. Esta carência de eficácia clínica é amparada por drogas em teste de estudos *in vitro* contra linhas de célula de melanoma. De fato, apenas uma droga de entidade única, dacarbazina (DTIC), foi aprovada pelo FDA para o tratamento
20 de melanoma, e este remédio fornece remissão completa em apenas 2% dos pacientes. Assim, como drogas anticâncer comuns são profundamente não efetivos no tratamento de melanoma disseminado, há uma necessidade clara por compostos que sejam matadores eficientes destas células e
25 que atuem através de mecanismos anticâncer fora dos padrões. Alguma urgência é necessária com relação a isto uma vez que o risco de morte por melanoma é crescente e agora estimado em 1 em 75.

No seu papel natural como um protetor dos efeitos
30 nocivos do sol, os melanócitos são bombardeados com luz UV,

um agente potente que danifica o DNA. Assim, não é surpreendente que as células do melanoma sejam intensamente resistentes às terapias que objetivam a síntese de DNA e a replicação tais como radiação e agentes de alquilação; realmente, algumas linhas de evidência, indicam que tais tratamentos fazem com que as células do melanoma se proliferem ao invés de morrerem. O exame de proteínas de controle de célula e apoptóticas tem explorado como as células do melanoma evitam a morte celular e continuam a se proliferar. Certos melanomas possuem um complexo de sinalização Apaf-1 inativado a metilação, e/ou a regulação da proteína remanescente que inibe a caspase. Além disso, um defeito cromossômico comum em células de melanoma é uma deleção na região 9p21, resultando na inativação do controle de G1/S através de ablação da proteína p16INK4A.

Dadas os pobres prognósticos de sobrevivência duradoura para cânceres do tipo melanoma em estágio avançado e a carência de quaisquer tratamentos efetivos, os compostos que foram descobertos podem fornecer agentes quimioterapêuticos importantes e também compreensão no combate de melanoma e outros cânceres.

Vários compostos descritos aqui foram sintetizados e testados para atividade em conexão com a indução da morte celular em células cancerosas usando-se o ensaio I de morte celular de alta produtividade descrito acima. A linha de célula UACC-62 foi usada como um exemplo de uma linha de célula de melanoma (fonte: National Cancer Institute; veja, e.g., Plowman J., 1995, Cancer Res. 55(4):862-867). Os compostos CX1-CX17 foram testados e os valores de IC₅₀ medidos sob exposição às células UACC-62; veja Tabela 1.

Vários compostos que possuem potências na faixa do submicromolar foram identificados.

Tabela 1 - Resultados dos compostos de teste em células UACC-62 usando-se o ensaio I de morte celular de alta produtividade

5

Composto	IC ₅₀ (μM) em 72 horas
CX1	0,33
CX2	0,29
CX3	0,53
CX4	0,64
CX5	0,67
CX6	0,72
CX7	2,3
CX8	2,5
CX9	2,33
CX10	4,21
CX11	4,5
CX12	4,6
CX13	7,19; 13,8
CX14	7,19
CX15	16,5
CX16	17,5
CX17	51

As estruturas dos compostos CX1-CX17 são dadas no Esquema 1.

O composto CX5 foi também testado usando-se o mesmo ensaio I de morte celular de alta produtividade para atividade na indução de morte em linhas de célula múltiplas representando uma variedade de tipos de câncer. Este

10

composto TPMP demonstrou potência considerável através de uma faixa de células cancerosas. Veja Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados do composto de teste CX5 (derivado de dietil) em linhas de célula múltiplas representando uma variedade de tipos de câncer

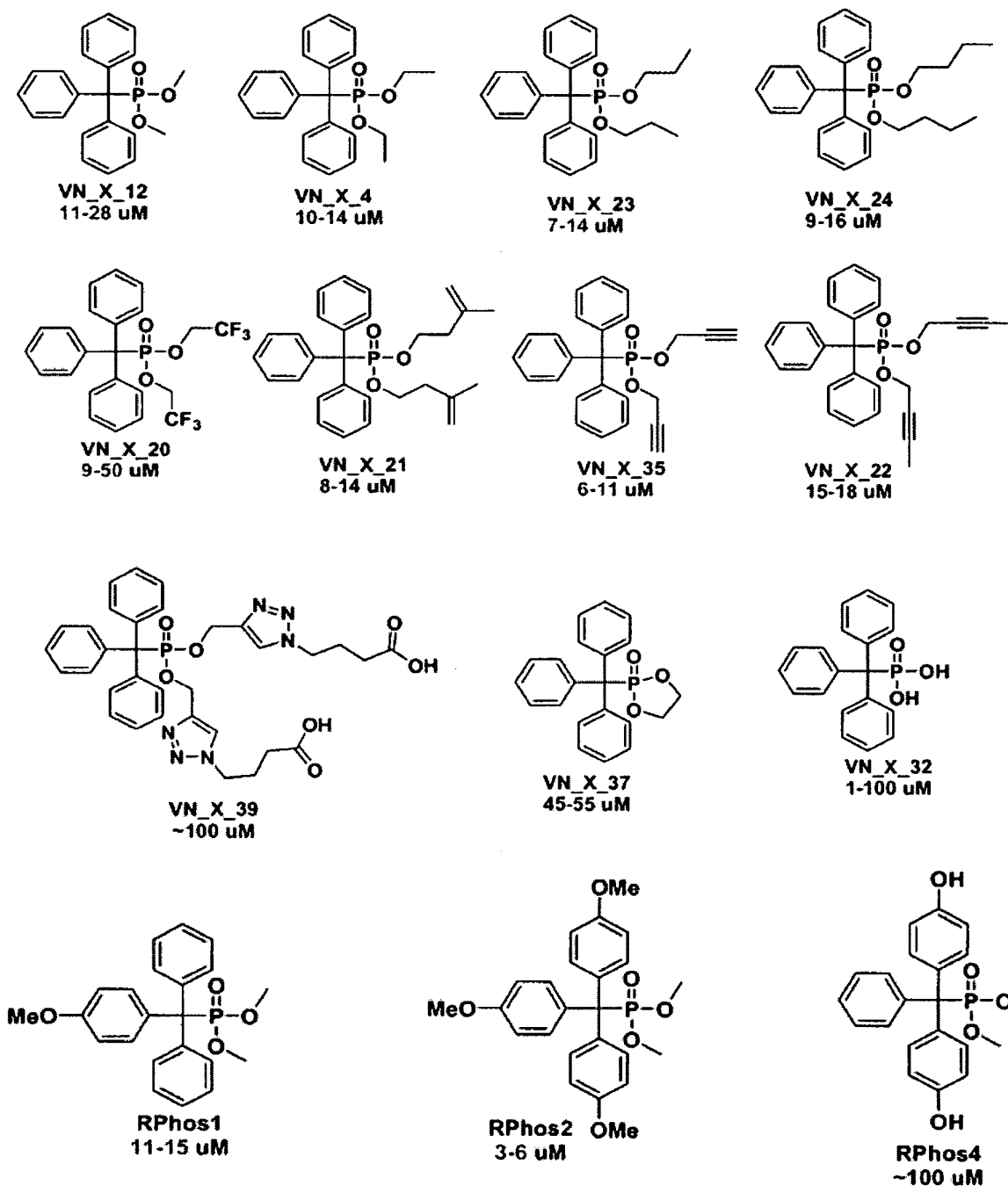
Linha de célula	Tipo de Câncer	TPMP dietila IC₅₀ (1 µM)
B16-F10	melanoma (camundongo)	0,81
MDA-MB-231	melanoma (humano)	1,09
UACC-62	melanoma (humano)	0,67
SK-MEL-5	melanoma (humano)	3,39
CRL-1782	melanoma (humano)	1,41
U-937	linfoma (humano)	11,60
HL-60	leucemia (humano)	13,17
K562	leucemia (CML, humano)	3,27
NCl-H226	pulmão (humano)	6,56
Hs578t	mama (humano)	13,17
ACHN	renal (humano)	9,69
SK-N-SH	neuroblastoma (humano)	1,80

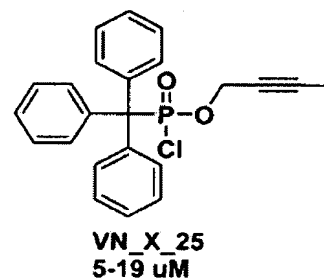
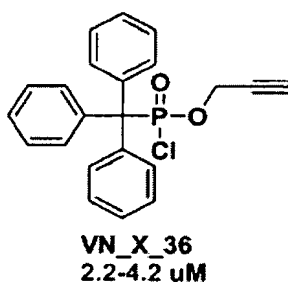
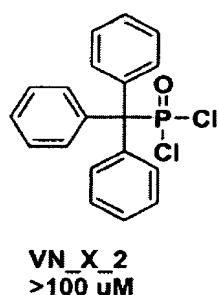
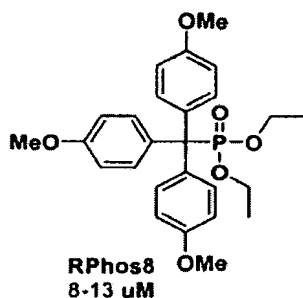
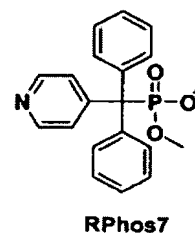
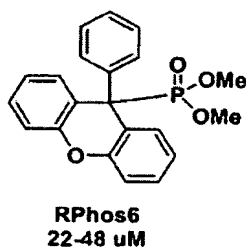
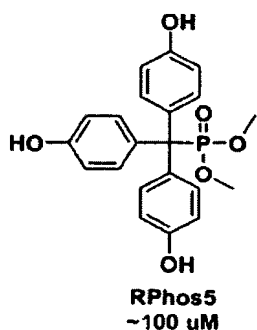
EXEMPLO 5 - Ensaios Adicionais da Eficácia da Indução de Morte Celular

O Esquema 6 relata os valores de IC₅₀ para indução de morte celular em certas linhas de célula de melanoma para compostos exemplares desta invenção. A morte celular foi avaliada após 72 horas medindo-se a densidade da célula usando-se o ensaio de sulforodamina B. (V. Vichai e K.

Kirtikara (2006) Nature Protocols Vol. 1(3): 1112-1116). Os valores listados sob as estruturas dadas no Esquema 6 são as faixas de valores para a eficácia dos compostos contra as linhas de célula de melanoma UACC-62 e SK-MEL-5.

5 **ESQUEMA 6: Morte celular em células de melanoma**





O ensaio de sulforodamina B para avaliar a morte celular é conduzido como segue:

Células (3000 em 198 μ L de meio RPMI 1640) são pipetadas em cada cavidade de uma placa de 96 cavidades. 2 μ L das soluções mãe do composto (10 mM, 5 mM, 1 mM, 0,5 mM, 0,1 mM, 0,05 mM, 0,01 mM, 0,005 mM, 0,001 mM, 0,0005mM, 0,0001 mM, 0,00005 mM) em etanol *proof* 200 (obtido por diluição serial) são adicionados à placa em triplicata de forma que as seguintes concentrações final sejam alcançadas: 100 μ M, 50 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 0,5 μ M, 0,1

μM , 0,05 μM , 0,01 μM , 0,005 μM , 0,001 μM , 0,0005 μM . As placas são incubadas em um incubador com CO_2 5% a 37°C por 72 horas.

O meio é removido da placa e cada cavidade é lavada
5 gentilmente com 200 μL de PBS. Ácido tricloroacético 10% frio (200 μL) é adicionado e as placas são colocadas no refrigerador a 4°C por uma hora. O ácido tricloroacético é removido e as placas são lavadas com 200 μL de água deionizada (5 vezes). Sal de sódio sulforodamina B (200 μL
10 de 0,4%) em ácido acético 1% é adicionado e as placas são deixadas a assentar à temperatura ambiente por 30 minutos. As placas são então lavadas com ácido acético 1% (5 vezes). Base Tris não tamponada (200 μL , 0 mM) é adicionada e as placas são lidas em um leito de placa de absorvância a 510
15 nm após 30 minutos.

A invenção foi descrita com referência às várias modalidades e técnicas específicas e/ou preferidas. Entretanto, deve ser compreendido que muitas variações e modificações podem ser feitas embora ainda permanecendo
20 dentro do espírito e escopo da invenção. Será aparente a qualquer um habilitado na técnica que composições, métodos, dispositivos, elementos de dispositivo, materiais, procedimentos e técnicas que não aqueles especificamente descritos aqui podem ser empregados na prática da invenção
25 conforme amplamente divulgado aqui sem apelas à experimentação indevida; isto pode se estender, por exemplo, aos materiais iniciais, materiais biológicos, reagentes, métodos sintéticos, métodos de purificação, métodos analíticos, métodos de ensaio e métodos biológicos
30 que não aqueles especificamente exemplificados. Todos os

equivalentes funcionais conhecidos na técnica do supracitado (por exemplo, composições, métodos, dispositivos, elementos de dispositivo, materiais, procedimentos e técnicas, etc.) descritos aqui são
5 objetivados para serem abrangidos por esta invenção. Os termos e expressões que foram empregados são usados como termos de descrição e não de limitação, e não há nenhuma intenção que no uso de tais termos e expressões de excluir quaisquer equivalentes das características mostradas e
10 descritas ou porções destas, mas é reconhecido que várias modificações são possíveis dentro do escopo da invenção reivindicada. Assim, deve ser compreendido que embora a presente invenção tenha sido especificamente divulgada por modalidades, modalidades preferidas e características
15 opcionais, a modificação e variação dos conceitos aqui divulgados podem ser reunidos por aqueles habilitados na técnica, e que tais modificações e variações são consideradas para estarem inseridas no escopo desta invenção conforme definido pelas reivindicações em anexo.

20 **REFERÊNCIAS**

Pedido Provisório U. S. de número de série 60/516.566 por Hergenrother e outros, depositado em 30 de outubro de 2003; Pedido de Patente Provisório U. S. de número de série 60/603246 por Hergenrother e outros, depositado em 20 de
25 agosto de 2004; Pedido U. S. de número de série 10/976.186 depositado em 27 de outubro de 2004 (US 20050197511, publicado em 8 de setembro de 2005); Pedido PCT de número PCT/US04/035746 depositado em 28 de outubro de 2004 (WO2005/044191, publicado em 19 de maio de 2005).

30 Patentes U. S. de números 3.847.866; 3.702.879;

3879498; 4463159.

Nesterenko, V.; Byers, J. T.; Hergenrother, P. J. *Org. Lett.* 2003, 5, 281-284.

Monks A.; Scudiero D.; Johnson G.; Paull K.; Sausville
5 E.; Mini-review. *The NCI anticancer drug screen: a smart screen to identify effectors of novel targets*; Anti-Cancer Drug Design, outubro de 1997, vol. 12, no. 7, pp. 533-541(9).

Alley, M. C., Scudiero, D. A., Monks, P. A., Hursey,
10 M. L, Czerwinski, M. J., Fine, D. L., Abbott, B. J., Mayo, J. G., Shoemaker, R.H., e Boyd, M. R. *Feasibility of Drug Screening with Panels of Human Tumor Cell Lines Using a Microculture Tetrazolium Assay*. *Cancer Research* 48: 589-601, 1988.

15 Grever, M. R., Schepartz, S. A., e Chabner, B. A. *The National Cancer Institute: Cancer Drug Discovery and Development Program*. *Seminars in Oncology*, Vol. 19, No. 6, pp 622-638, 1992.

Boyd, M. R., e Paull, K. D. *Some Practical*
20 *Considerations and Applications of the National Cancer Institute In Vitro Anticancer Drug Discovery Screen*. *Drug Development Research* 34: 91-109, 1995.

1) Hanahan, D.; Weinberg, R. A. "The hallmarks of cancer" *Cell* 2000, 100, 57-70.

25 2) Adjei, A. A.; Rowinsky, E. K. "Novel anticancer agents in clinical development" *Cancer Biol. Ther.* 2003, S1, S5-S15.

3) McGovern, V. J.; Balch, C. M.; Wilton, G. W. E. ; Lippincott, J. B., Ed.; *Cutaneous melanoma: clinical*
30 *management and treatment results worldwide* : Philadelphia,

1985, pp 29-42.

4) Jemal, A.; Thomas, A.; Murray, T.; Thun, M. *CA Cancer J. Clin.* **2002**, *52*, 23-47.

5) Helmbach, H.; Rossmann, E.; Kern, M. A.; Schadendorf, D. "Drug-resistance in human melanoma" *Int. J. Cancer* **2001**, *93*, 617-622.

6) Serrone, L.; Zeuli, M.; Segal, F. M.; Cognetti, F. "Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview". *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2000**, *19*, 21-34.

7) Soengas, M. S.; Lowe, S. W. "Apoptosis and melanoma chemoresistance" *Oncogene* **2003**, *22*, 3138-3151.

8) Middleton, M. R.; Lorigan, P.; Owen, J.; Ashcroft, L.; Lee, S. M.; Harper, P.; e outros. "A randomized phase III study comparing dacarbazine, BCNU, cisplatin and tamoxifen with dacarbazine and interferon in advanced melanoma" *Br. J. Cancer* **2000**, *82*, 1158-1162.

9) Schadendorf, D.; Worm, M.; Algermissen, B.; Kohlmus, C. M.; Czarnetzki, B. M. "Chemosensitivity testing of human malignant melanoma. A retrospective analysis of clinical response and in vitro drug sensitivity" *Cancer* **1994**, *73*, 103-108.

10) Anderson, C; Buzaid, A.; Legha, S. "Systemic treatment for advanced cutaneous melanoma" *Oncology* **1995**, *9*, 1149-1154.

11) Lev, D. C; Onn, A.; Melinkova, V. O.; Miller, C; Stone, V.; Ruiz, M. "Exposure of melanoma cells to dacarbazine results in enhanced tumor growth and metastasis in vivo" *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 2092-2100.

12) Soengas, M. S.; Capodieci, P.; Polsky, D.; Mora,

J.; Esteller, M.; Opitz-Araya, X.; McCombie, R.; Herman, J. G.; Gerald, W. L.; Lazebnik, Y. A.; Cordon-Cardo, C; Lowe, S. W. "Inactivation of the apoptosis effector Apaf-1 in malignant melanoma" *Nature* **2001**, *409*, 207-211.

5 13) Grossman, D.; McNiff, J. M.; Li, F.; Altieri, D. C. "Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma" *J. Invest. Dermatol.* **1999**, *113*, 1076-1081.

10 14) Cannon-Albright, L. A.; Goldgar, D. E.; Meyer, L. J.; Lewis, C. M.; Anderson, D. E.; Fountain, J. W.; Hegi, M. E.; Wiseman, R. W.; Petty, E. M.; Bale, A. E. "Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22" *Science* **1992**, *258*, 1148-1152.

15 15) Fountain, J. W.; Karayiorgou, M.; Ernstoff, M. S.; Kirkwood, J. M.; Vlock, D. R.; Titus-Ernstoff, L.; Bouchard, B.; Vijayasaradhi, S.; Houghton, A. N.; Lahti, J. "Homozygous deletions within human chromosome band 9p21 in melanoma" *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, *89*, 10557-10561.

20 16) Nesterenko, V.; Putt, K. S.; Hergenrother, P. J. "Identification from a combinatorial library of a small molecule that selectively induces apoptosis in cancer cells" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(48): 14672-14673; Dec 3.

25 17) Konstantinov, S. M.; Topashka-Ancheva, M.; Benner, A.; Berger, M. R. "Alkylphosphocholines: Effects on human leukemic cell lines and normal bone marrow cells" *Int. J. Cancer* **1998**, *77*, 778-786.

30 18) de Graaff, M.; Maliepaard, M.; Pluim, D.; Floot, B. J.; Slaper-Cortenbach, I. C; Schellens, J. H. "In vitro antagonistic cytotoxic interactions between platinum drugs and taxanes on bone marrow progenitor cell CFU-GM"

Anticancer Drugs 1999, 10, 213-218.

19) LoRusso, P. M.; e outros. "Preclinical antitumor activity of XK469 (NSC 656889)" *Invest. New Drugs* 1999, 16, 287-296.

5 20) Oredipe, O. A.; Furbert-Harris, P. M.; Laniyan, I.; Griffin, W. M.; Sridhar, R. "Limits of stimulation of proliferation and differentiation of bone marrow cells of mice treated with swainsonine" *Internation. Immunopharm.* 2003, 3, 1537-1547.

10 21) Satyamoorthy, K.; Bogenrieder, T.; Herlyn, M. "No longer a molecular black box-new clues to apoptosis and drug resistance in melanoma" *Trends Mol. Med.* 2001, 7, 191-194.

22) Hergenrother PJ. *Obtaining and screening compound collections: a user's guide and a call to chemists.* Curr Opin Chem Biol. 2 de maio de 2006; PMID: 16677847

23) Silverman SK, Hergenrother PJ. *Combinatorial chemistry and molecular diversity Tools for molecular diversification and their applications in chemical biology.* Curr Opin Chem Biol. 3 maio de 2006; PMID: 16675287

24) Goode DR, Sharma AK, Hergenrother PJ. *Using peptidic inhibitors to systematically probe the S1' site of caspase-3 and caspase-7.* Org Lett. 4 de agosto de 2005; 7(16):3529-32. PMID: 16048334

25 25) Dothager RS, Putt KS, Allen BJ, Leslie BJ, Nesterenko V, Hergenrother PJ. *Synthesis and identification of small molecules that potently induce apoptosis in melanoma cells through G1 cell cycle arrest.* J Am Chem Soc. 22 de junho de 2005; 127(24):8686-96. PMID: 15954774

30 26) Putt KS, Beilman GJ, Hergenrother PJ. *Direct*

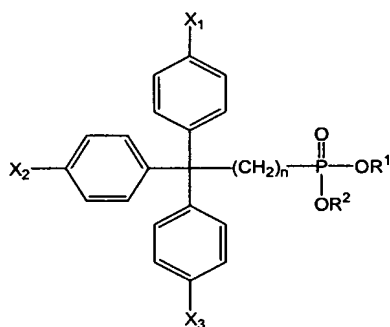
quantitation of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activity as a means to distinguish necrotic and apoptotic death in cell and tissue samples. *Chembiochem.* Janeiro de 2005; 6(1):53-5. PMID: 15549722

5 27) Putt KS, Hergenrother PJ. A nonradiometric, high-throughput assay for poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG): application to inhibitor identification and evaluation. *Anal Biochem.* 15 de outubro de 2004; 333(2):256-64. PMID: 15450800

10 28) Putt KS, Hergenrother PJ. An enzymatic assay for poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) via the chemical quantitation of NAD(+): application to the high-throughput screening of small molecules as potential inhibitors. *Anal Biochem.* 1º de março de 2004; 326(1):78-86. PMID: 14769338.

listados acima para X_{A-C} e R^1 e R^2 são conforme definidos acima.

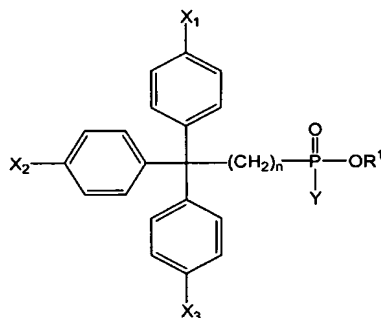
51. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX3A:



Formula FX3A

onde n é 1 a 6 ou particularmente 1 ou 2; os grupos X_{1-3} podem ser qualquer um dos grupos listados acima para X_{A-C} e R^1 e R^2 são conforme definidos acima.

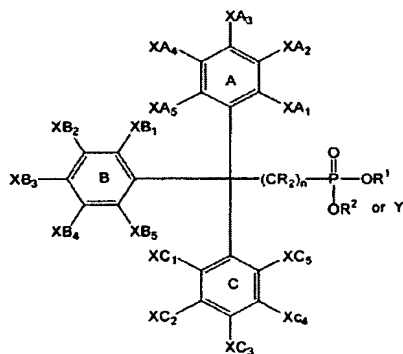
52. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX3B:



Formula FX3B

onde Y é um halogênio, particularmente cloro ou flúor; n é 0, 1 a 6 ou particularmente 0 ou 1 ou 2; grupos X_{1-3} podem ser qualquer um dos grupos listados acima para X_{A-C} ; e R^1 é conforme definido acima.

53. Composto caracterizado por possuir a fórmula FX3D:



Formula FX3D

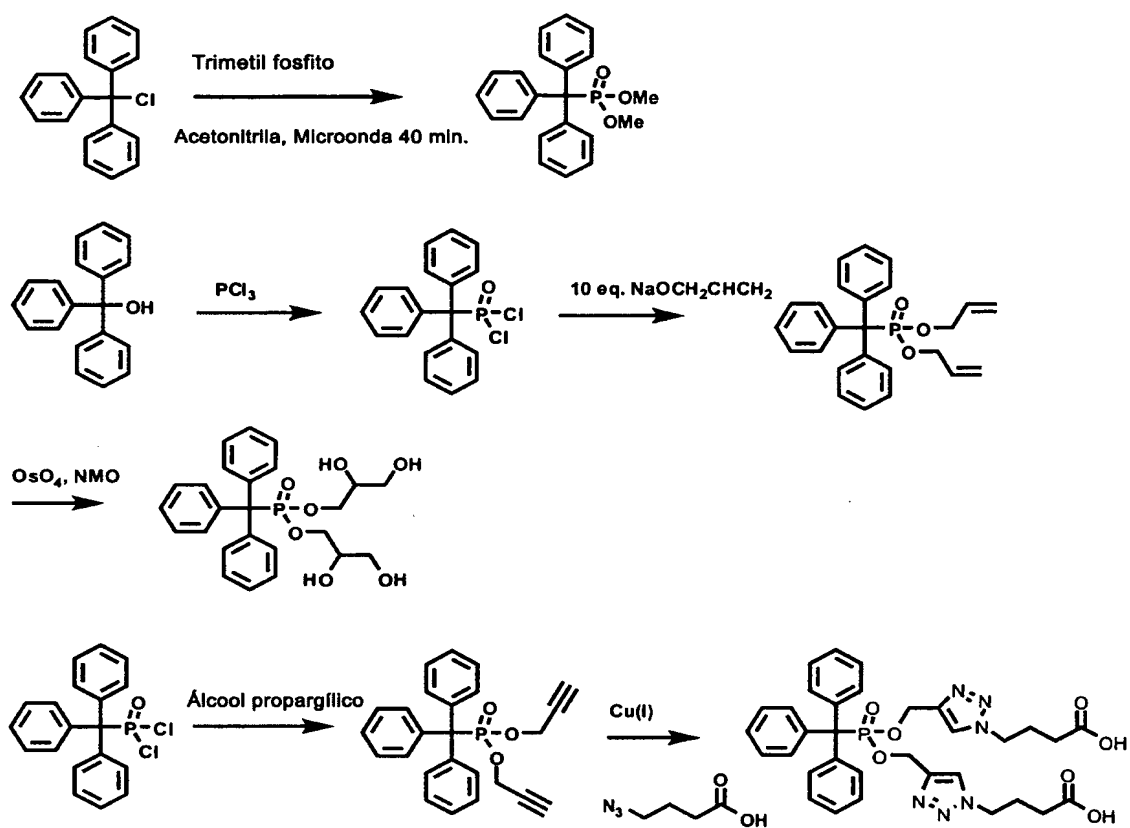


FIG. 1

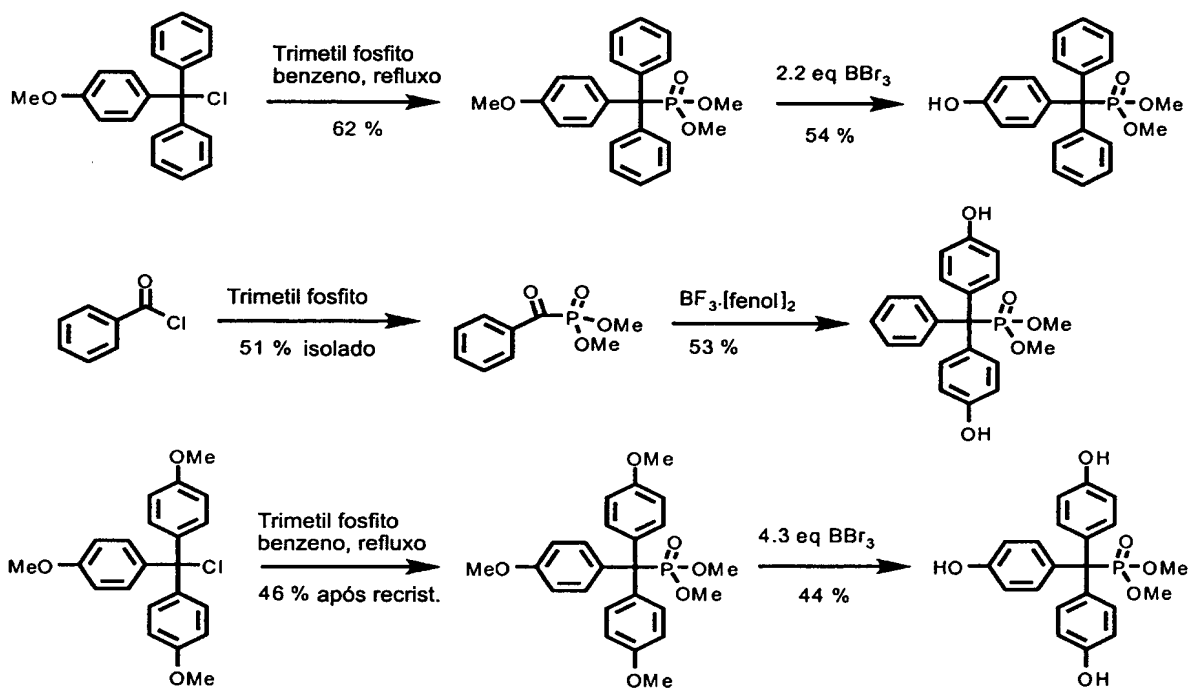


FIG. 2

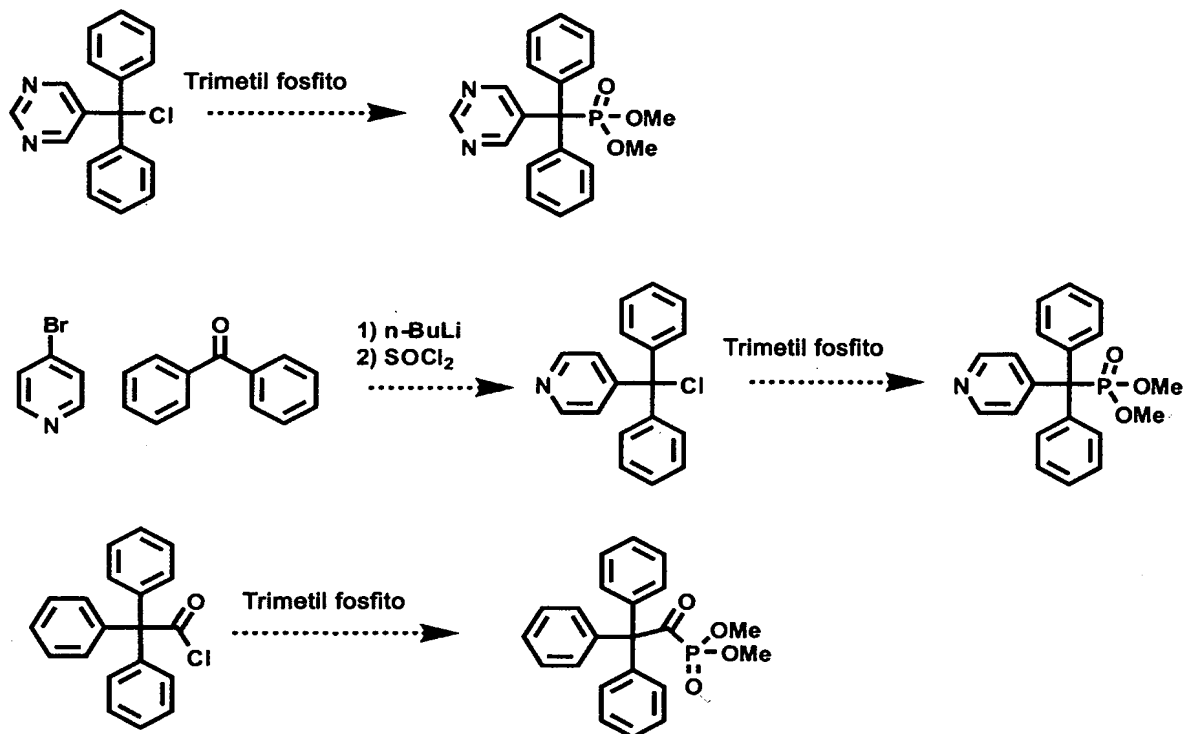


FIG. 3

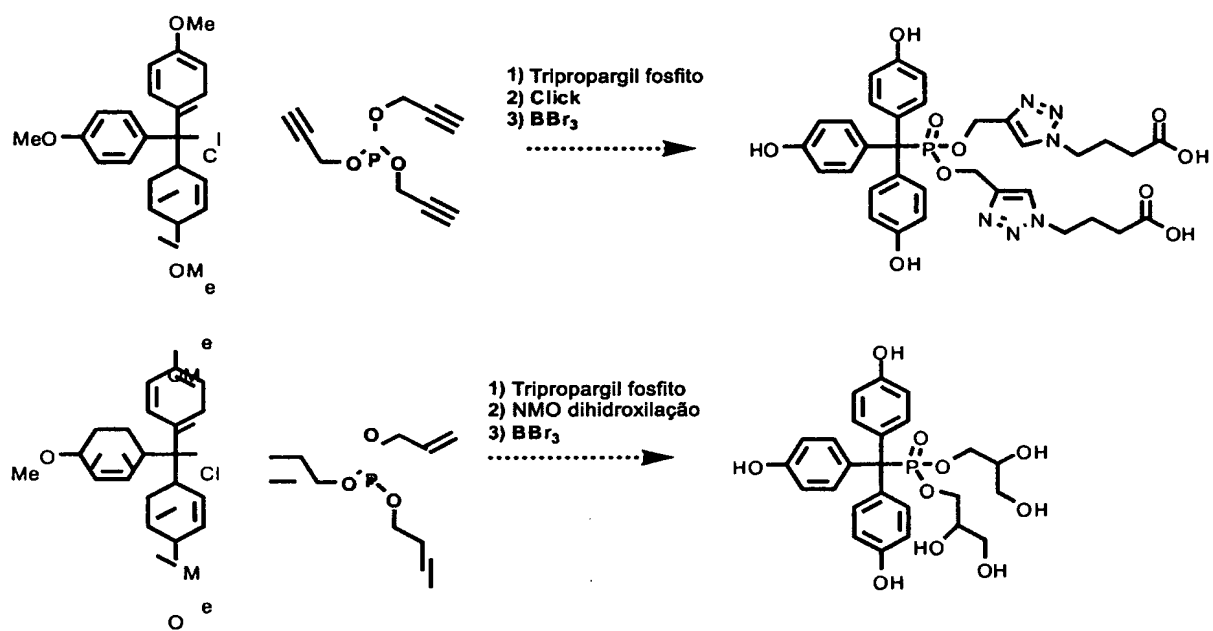


FIG. 4

COMPOSTOS CONTENDO FÓSFORO INCLUINDO ÉSTERES
TRIFENILMETILFOSFONATO PARA O TRATAMENTO DE MELANOMA E
OUTROS CÂNCERES

Compostos e métodos relacionados para síntese e o uso de
5 compostos e terapias de combinação para o tratamento de
câncer e modulação de apoptose em células são divulgados.
São particularmente divulgados os ésteres fosfonatos.
Compostos, métodos de fazer os compostos, medicamento e
métodos de produção de medicamentos e métodos terapêuticos
10 com aplicações contra câncer incluindo câncer de mama,
melanoma, de cólon, leucemia e linfoma, e outras células
cancerosas são descritas.