

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2001.09.27	(73) Titular(es): TOPOTARGET UK LIMITED 7200 THE QUORUM, SUITE 14 OXFORD BUSINESS PARK NORTH OXFORD OX14 2JZ GB
(30) Prioridade(s): 2000.09.29 GB 0023986 2001.06.14 US 297784 P 2001.07.30 US 308136 P	(72) Inventor(es): CLARE J. WATKINS GB MARIA-ROSARIO ROMERO-MARTIN GB KATHRYN G. MOORE GB JAMES RITCHIE GB PAUL W. FINN GB
(43) Data de publicação do pedido: 2003.07.23	(74) Mandatário: JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2013.11.20 033/2014	

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE (E)-N-HIDROXI-3-(3-SULFAMOIL-FENIL)-ACRILAMIDA E A SUA UTILIZAÇÃO TERAPÉUTICA**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO PERTENCE A CERTOS COMPOSTOS ATIVOS DE ÁCIDO CARBÁMICO QUE INIBEM A ATIVIDADE DE HDAC E QUE TÊM A SEGUINTE FÓRMULA: (I) A É UM GRUPO ARILO; Q<1> É UMA LIGAÇÃO COVALENTE OU UM GRUPO LÍDER ARILO; J É UMA LIGAÇÃO DE SULFONAMIDA SELECIONADA A PARTIR DE: -S(=O)₂NR<1>- E - NR<1>S(=O)₂-; R<1> É UM SUBSTITUINTE DE SULFONAMIDO; E, Q<2> É UM GRUPO LÍDER ÁCIDO; COM A CONDIÇÃO DE QUE SE J FOR -S(=O)₂NR<1>-, ENTÃO Q<1> É UM GRUPO LÍDER ARILO; E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, SOLVATOS, AMIDAS, ÉSTERES, ÉTERES, FORMAS QUIMICAMENTE PROTEGIDAS, E PRÓ-FÁRMACOS DO MESMO. A PRESENTE INVENÇÃO TAMBÉM PERTENCE A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM TAIS COMPOSTOS, E A UTILIZAÇÃO DE TAIS COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES, TANTO IN VITRO QUANTO IN VIVO, PARA INIBIR HDAC, E, POR EXEMPLO, PARA INIBIR CONDIÇÕES PROLIFERATIVAS, TAIS COMO CANCRO E PSORÍASE.

RESUMO

**COMPOSTOS DE (E)-N-HIDROXI-3-(3-SULFAMOIL-FENIL)-ACRILAMIDA
E A SUA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA**

Esta invenção pertence a certos compostos ativos de ácido carbâmico que inibem a atividade de HDAC e que têm a seguinte fórmula: (I) A é um grupo arilo; Q<1> é uma ligação covalente ou um grupo líder arilo; J é uma ligação de sulfonamida selecionada a partir de: $-S(=O)_2NR<1>-$ e $-NR<1>S(=O)_2-$; R<1> é um substituinte de sulfonamido; e, Q<2> é um grupo líder ácido; com a condição de que se J for $-S(=O)_2NR<1>-$, então Q<1> é um grupo líder arilo; e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas quimicamente protegidas, e pró-fármacos do mesmo. A presente invenção também pertence a composições farmacêuticas que compreendem tais compostos, e a utilização de tais compostos e composições, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, para inibir HDAC, e, por exemplo, para inibir condições proliferativas, tais como cancro e psoríase.

DESCRIÇÃO

COMPOSTOS DE (E)-N-HIDROXI-3-(3-SULFAMOIL-FENIL)-ACRILAMIDA E A SUA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA

CAMPO TÉCNICO

Esta invenção pertence geralmente ao campo de compostos biologicamente ativos, e mais especificamente a certos compostos ativos de ácido hidroxâmico que inibem a atividade de HDAC (histona desacetilase). A presente invenção também pertence a composições farmacêuticas que compreendem tais compostos, e a utilização de tais compostos e composições, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, para inibir HDAC, e, por exemplo, para inibir condições proliferativas, tais como cancro e psoríase.

ANTECEDENTES

O ADN em células eucarióticas é complexado firmemente com proteínas (histonas) para formar cromatina. As histonas são pequenas proteínas positivamente carregadas que são ricas em aminoácidos básicos (positivamente carregados em pH fisiológico), que entram em contacto com os grupos fosfato (negativamente carregados em pH fisiológico) de ADN. Existem cinco classes principais de histonas, H1, H2A, H2B, H3, e H4. As sequências de aminoácidos de histonas H2A, H2B, H3, e H4 mostram uma conservação notável entre espécies, ao passo que H1 varia um pouco, e em alguns casos é substituído por outra histona, por exemplo, H5. Quatro pares de cada de H2A, H2B, H3, e H4 juntos formam um núcleo de proteína octomérico em forma de disco, ao redor do qual o ADN (cerca de 140 pares de base) é enrolado para formar um nucleossoma. Nucleossomas individuais são unidos por alongamentos curtos de ADN ligante associado a outra

molécula de histona (por exemplo, H1, ou em certos casos, H5) para formar uma estrutura que se assemelha um cordão de pérolas, que é por si mesmo disposto numa pilha helicoidal, conhecida como um solenoide.

A maior parte das histonas são sintetizadas durante a fase S do ciclo celular, e histonas recentemente sintetizadas rapidamente entram no núcleo para ficar associadas ao ADN. Dentro de minutos da sua síntese, novo ADN fica associado a histonas em estruturas nucleossómicas.

Uma pequena fração das histonas, mais especificamente, as cadeias laterais amino das mesmas, é modificada enzimaticamente por adição pós-traducional de grupos metilo, acetilo, ou fosfato, neutralizando a carga positiva da cadeia lateral, ou convertendo-a numa carga negativa. Por exemplo, os grupos lisina e arginina podem ser metilados, os grupos lisina podem ser acetilados, e os grupos serina podem ser fosforilados. Para a lisina, a cadeia lateral $-(CH_2)_4-NH_2$ pode ser acetilada, por exemplo, por uma enzima acetiltransferase, para dar a amida $-(CH_2)_4-NHC(=O)CH_3$. A metilação, acetilação, e fosforilação de terminais amino de histonas que se estendem desde o núcleo nucleossómico afeta a estrutura da cromatina e expressão génica. (Veja-se, por exemplo, Spencer e Davie, 1999).

A acetilação e desacetilação de histonas estão associadas a eventos transcricionais que levam à proliferação e/ou diferenciação celular. A regulação da função de fatores de transcrição é também mediada através de acetilação. Revisões recentes de desacetilação de histona incluem Kouzarides, 1999 e Pazin *et al.*, 1997.

A correlação entre o status de acetilação de histonas e a transcrição de genes era conhecida há mais de 30 anos

(veja-se, por exemplo, Howe *et al.*, 1999). Certas enzimas, especificamente acetilases (por exemplo, histona acetiltransferase, HAT) e desacetilases (por exemplo, histona desacetilase, HDAC), que regulam o status de acetilação de histonas foram identificadas em muitos organismos e foram implicadas na regulação de numerosos genes, confirmando a ligação entre acetilação e transcrição. Veja-se, por exemplo, Davie, 1998. Em geral, acetilação de histona correlaciona-se com ativação transcricional, ao passo que a desacetilação de histona é associada a repressão génica.

Um número crescente de histona desacetilases (HDACs) foi identificado (veja-se, por exemplo, Ng e Bird, 2000). A primeira desacetilase, HDAC1, foi identificada em 1996 (veja-se, por exemplo, Tauton *et al.*, 1996). Subsequentemente, duas outras desacetilases nucleares de mamíferos foram encontradas, HDAC2 e HDAC3 (veja-se, por exemplo, Yang *et al.*, 1996, 1997, e Emiliani *et al.*, 1998). Veja-se também, Grozinger *et al.*, 1999; Kao *et al.*, 2000; e Van den Wyngaert *et al.*, 2000.

Oito HDACs humanas foram clonadas até agora:

HDAC1 (Nº de acesso do Genbank NP_004955)
HDAC2 (Nº de acesso do Genbank NP_001518)
HDAC3 (Nº de acesso do Genbank 015739)
HDAC4 (Nº de acesso do Genbank AAD29046)
HDAC5 (Nº de acesso do Genbank NP_005465)
HDAC6 (Nº de acesso do Genbank NP_006035)
HDAC7 (Nº de acesso do Genbank AAF63491)
HDAC8 (Nº de acesso do Genbank AAF73428)

Estas oito HDACs humanas estão em duas classes distintas: HDACs 1, 2, 3 e 8 são na classe I, e HDACs 4, 5,

6 e 7 estão na classe II.

Há um número de histona desacetilases em levedura, incluindo as seguintes:

RPD3 (N° de acesso do Genbank NP_014069)

HDA1 (N° de acesso do Genbank P53973)

HOS1 (N° de acesso do Genbank Q12214)

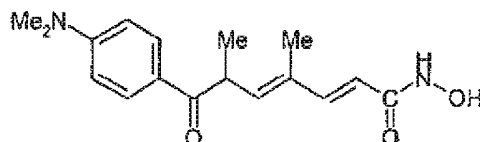
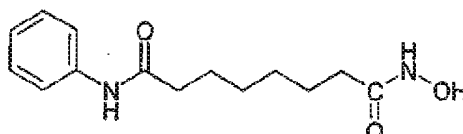
HOS2 (N° de acesso do Genbank P53096)

HOS3 (N° de acesso do Genbank Q02959)

Há também numerosos desacetilases vegetais, por exemplo, HD2, em *Zea mays* (N° de acesso do Genbank AF254073_1).

HDACs funcionam como parte de grandes complexos de múltiplas proteínas, que são atadas ao promotor e reprimem a transcrição. Repressores transcricionais bem caracterizados tais como Mad (Laherty *et al.*, 1997), pRb (Brehm *et al.*, 1998), recetores nucleares (Wong *et al.*, 1998) e YY1 (Yang *et al.*, 1997) associam-se a complexos de HDAC para exercer a sua função repressora.

O estudo de inibidores de histona desacetilases indica que estas enzimas desempenham um importante papel na proliferação e diferenciação celular. O inibidor Tricostatina A (TSA) (Yoshida *et al.*, 1990a) provoca a parada do ciclo celular em ambas as fases G1 e G2 (Yoshida e Beppu, 1988), reverte o fenótipo transformado de diferentes linhas celulares, e induz a diferenciação de células de leucemia de Friend e outros (Yoshida *et al.*, 1990b). Relatou-se que TSA (e SAHA) inibe o crescimento celular, induzem a diferenciação terminal, e previnem a formação de tumores em ratinhos (Finnin *et al.*, 1999).

Tricostatina A (TSA)**Ácido Suberoilânilida Hidroxâmico (SAHA)**

Parada do ciclo celular por TSA correlaciona-se com uma expressão aumentada de gelsolina (Hoshikawa *et al.*, 1994), uma proteína reguladora de actina que é regulada negativamente em cancro de mama maligno (Mielnicki *et al.*, 1999). Efeitos similares sobre o ciclo celular e diferenciação foram observados com um número de inibidores de desacetilase (Kim *et al.*, 1999).

Também foi relatado que a tricostatina A é útil no tratamento de fibrose, por exemplo, fibrose do fígado e cirrose do fígado. Veja-se, por exemplo, Geerts *et al.*, 1998.

Recentemente, relatou-se que certos compostos que induzem a diferenciação inibem as histona desacetilases. Relatou-se que diversos compostos anti-tumorais experimentais, tais como tricostatina A (TSA), trapoxina, ácido suberoilânilida hidroxâmico (SAHA), e fenilbutirato atuam, pelo menos em parte, por meio da inibição de histona desacetilase (veja-se, por exemplo, Yoshida *et al.*, 1990; Richon *et al.*, 1998; Kijima *et al.*, 1993). Adicionalmente, relatou-se que sulfeto de dialilo e moléculas relacionadas (veja-se, por exemplo, Lea *et al.*, 1999), oxanflatina (veja-se, por exemplo, Kim *et al.*, 1999), MS-27-275, um derivado sintético da benzamida (veja-se, por exemplo, Saito *et al.*, 1999; Suzuki *et al.*, 1999; note-se que MS-27-

275 foi renomeado depois como MS-275), derivados de butirato (veja-se, por exemplo, Lea e Tulsyan, 1995), FR901228 (veja-se, por exemplo, Nokajima *et al.*, 1998), depudecina (veja-se, por exemplo, Kwon *et al.*, 1998), e bishidroxamida do ácido m-carboxicinâmico (veja-se, por exemplo, Richon *et al.*, 1998) inibem as histona desacetilases. *In vitro*, relatou-se que alguns destes compostos inibem o crescimento de células de fibroblasto causando a parada do ciclo celular nas fases G1 e G2, e podem levar à diferenciação terminal e perda de potencial de transformação de uma variedade de linhas celulares transformadas (veja-se, por exemplo, Richon *et al.*, 1996; Kim *et al.*, 1999; Yoshida *et al.*, 1995; Yoshida & Beppu, 1988). *In vivo*, relatou-se que fenilbutirato é eficaz no tratamento de aguda leucemia promielocítica em conjunto com ácido retinoico (veja-se, por exemplo, Warrell *et al.*, 1998). Relatou-se que SAHA é eficaz na prevenção da formação de tumores mamários em ratos, e tumores de pulmão em ratinhos (veja-se, por exemplo, Desai *et al.*, 1999).

O claro envolvimento de HDACs no controlo de proliferação e diferenciação celular sugere que a atividade aberrante de HDAC pode desempenhar um papel em cancro. A mais direta demonstração de que as desacetilases contribuem ao desenvolvimento de cancro vem da análise de leucemias promielocíticas agudas (LPA) diferentes. Na maioria dos pacientes com LPA, uma translocação dos cromossomas 15 e 17 (t(15; 17)) resulta na expressão de uma proteína de fusão contendo a porção N-terminal do produto do gene de PML ligado à maior parte de RAR α (receptor de ácido retinoico). Em alguns casos, uma translocação diferente (t(11;17)) causa a fusão entre a proteína de dedo de zinco PLZF e RAR α . Na ausência de ligando, o RAR α do tipo selvagem reprime genes alvo por meio do atamento de complexos repressores de HDAC ao ADN promotor. Durante a hematopoiese

normal, o ácido retinoico (AR) liga-se a RAR α e desloca o complexo repressor, que permite a expressão de genes implicados em diferenciação de mielóide. As proteínas de fusão de RAR α que ocorrem em pacientes com LPA não são mais respondedoras aos níveis fisiológicos de AR e interferem com a expressão dos genes induzíveis por AR que promovem a diferenciação de mielóide. Isto resulta numa expansão clonal de células promielocíticas e desenvolvimento de leucemia. Experiências *in vitro* têm mostrado que TSA é capaz de restaurar a capacidade de resposta a AR às proteínas de fusão de RAR α e de permitir a diferenciação de mielóide. Estes resultados estabelecem uma ligação entre HDACs e oncogénese e sugerem que HDACs são alvos potenciais para intervenção farmacêutica em pacientes com LPA. (Veja-se, por exemplo, Kitamura *et al.*, 2000; David *et al.*, 1998; Lin *et al.*, 1998).

Além disso, diferentes linhas de evidência sugerem que HDACs podem ser alvos terapêuticos importantes em outros tipos de cancro. As linhas celulares derivadas de muitos cancros diferentes (próstata, colo-retal, mama, neuronal, hepático) são induzidas para diferenciarem-se por inibidores de HDAC (Yoshida e Horinouchi, 1999). Um número de inibidores de HDAC foi estudado em modelos animais de cancro. Reduzem crescimento de tumor e prolongam a esperança de vida de ratinhos que portam tipos diferentes de tumores transplantados, incluindo melanoma, leucemia, carcinomas do cólon, pulmão e gástrico, etc. (Ueda *et al.*, 1994; Kim *et al.*, 1999).

A psoríase é uma doença de pele desfigurante crónica comum que é caracterizada por placas bem demarcadas, vermelhas, com escamas duras: estas podem ser limitadas ou espalhadas. A taxa de prevalência da psoríase é de aproximadamente 2%, isto é, 12,5 milhões de doentes nos

países selecionados (EUA/Europa/Japão). Embora a doença seja raramente fatal, tem claramente sérios efeitos prejudiciais sobre a qualidade de vida do paciente: isto é composto ainda pela falta de terapêuticas eficazes. Os presentes tratamentos são ineficazes, cosmeticamente inaceitáveis, ou possuem efeitos secundários indesejados. Existe, portanto uma grande necessidade clínica não atendida para fármacos eficazes e seguros para esta condição.

A psoríase é uma doença de etiologia complexa. Embora exista claramente um componente genético, com um número de loci de genes a estar envolvido, existem também gatilhos ambientais não definidos. Qualquer que seja a causa final da psoríase, ao nível celular, é caracterizada pela inflamação local mediada por célula T, por hiperproliferação de queratinócitos, e por angiogénese localizada. Estes são todos os processos em que as histona desacetilases foram implicadas (veja-se, por exemplo, Saunders *et al.*, 1999; Bernhard *et al.*, 1999; Takahashi *et al.*, 1996; Kim *et al.*, 2001). Portanto, os inibidores de HDAC podem ser de utilidade na terapêutica para a psoríase. Fármacos candidatos podem ser rastreados, por exemplo, usando ensaios de proliferação com células T e/ou queratinócitos.

Assim, um objetivo da presente invenção é a provisão de compostos que são inibidores potentes de histona desacetilases (HDACs). Existe uma necessidade urgente para tais compostos, particularmente para utilização como agentes anti-proliferativos, por exemplo, agentes anti-cancro, agentes para o tratamento de psoríase, etc.

Tais moléculas têm desejavelmente um ou mais das seguintes propriedades e/ou efeitos:

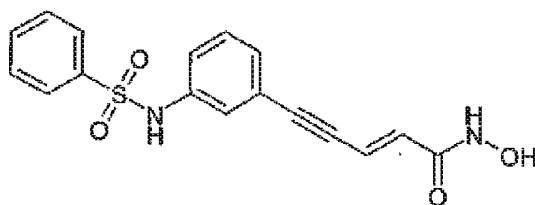
- (a) ganhar facilmente acesso a e atuar sobre células tumorais;
- (b) regular negativamente a atividade de HDAC;
- (c) inibir a formação de complexos de HDAC;
- (d) inibir as interações de complexos de HDAC;
- (e) inibir a proliferação de células tumorais;
- (e) promover a apoptose de células tumorais;
- (f) inibir o crescimento de tumor; e,
- (g) complementar a atividade de agentes quimioterápicos tradicionais.

Um número de compostos de ácido hidroxâmico foi descrito.

Sulfonamidas

Relatou-se que a oxanflatina, também conhecida como ácido (2E)-5-[3-[(fenilsulfonil)amino]fenil]-pent-2-en-4-ino-hidroxâmico, mostrado a seguir, possui atividade anti-proliferativa *in vitro* contra várias linhas de células tumorais de ratinho e humanas, e atividade anti-tumoral *in vivo* contra melanoma B16 (veja-se, por exemplo, Sonoda *et al.*, 1996; Kim *et al.*, 1999).

Oxanflatina



Ohtani *et al.*, 1993, descrevem um número de compostos de ácido hidroxâmico que é reivindicado como sendo inibidores de transformação de ras. Muitos dos compostos são compostos de ácido hidroxâmico que têm um grupo

sulfonamida, e que utilizam um líder ácido que é: um fenileno-orto-alquileno (por exemplo, I-10); fenileno-meta-alquileno (por exemplo, I-24); fenileno-para-alquileno (por exemplo, I-12); ou naftalen-1,2-diilo (por exemplo, I-20). No entanto, em cada caso, o grupo sulfonamida é $-SO_2NR-$, em oposição a $-NRSO_2-$. Também, em cada caso, o grupo arilo terminal é ligado diretamente ao grupo sulfonamida $-SO_2NR-$, sem um líder arilo interveniente. Ohtani *et al.*, 1996, descrevem compostos similares.

Richon *et al.*, 2001, descrevem vários compostos ramificados que inibem aparentemente a histona desacetilase. Veja-se o quadro nas páginas 96-101 no mesmo. Alguns dos compostos são compostos de ácido hidroxâmico que têm um grupo de ácido hidroxâmico ($-CONHOH$) ligado a um ponto de ramificação, a partir do qual dois grupos arilo são unidos. Uns poucos compostos lineares de ácido hidroxâmico são também descritos, incluindo um único ácido hidroxâmico de sulfonamida $-SO_2NH-$ com um líder ácido $-(CH_2)_5-$ (composto 671).

Delorme *et al.*, 2001, descrevem vários compostos de ácido hidroxâmico, incluindo compostos que têm, entre outros, um grupo sulfonamida. Dos 108 compostos no quadro nas páginas 114-123 no mesmo, 88 são ácidos hidroxâmicos ($-CONHOH$), e o restante são amidas terminais, $-CONHR$. Dos 88 compostos de ácido hidroxâmico, 54 têm uma ligação de sulfonamida.

Dos 54 ácidos hidroxâmicos de sulfonamida, 51 indicam-se como tendo um grupo sulfonamida $-SO_2NR-$, e 3 (compostos 98, 161, e 162) indicam-se como tendo um grupo sulfonamida $-NRSO_2-$.

Todos os 54 ácidos hidroxâmicos de sulfonamida

utilizam um grupo líder ácido de fenileno-alquileno (análogo a Q² no presente documento). Dos 54 compostos, 52 utilizam um grupo fenileno-para-alquileno, e somente 2 (compostos 41 e 26) utilizam um grupo fenileno-meta-alquileno (-Ph-CH₂- e -Ph-(CH₂)₄-, respectivamente). Os compostos 41 e 26 ambos têm um grupo sulfonamida -SO₂NR-, em oposição a um grupo sulfonamida -NRSO₂-; o anterior tem um grupo benzotiofenilo, e o último tem um grupo fenilo.

Todos, exceto um dos 54 ácidos hidroxâmicos de sulfonamida têm um grupo arilo ligado diretamente à sulfonamida; o composto 100 tem um grupo benzilo (Ph-CH₂-) ligado um grupo sulfonamida -SO₂NR- ligado a fenileno-para-etileno.

O documento WO 01/38322 (MetilGene, Inc.; Delorme et al., 2001) é discutido acima. O conteúdo do pedido de prioridade é notavelmente menor que esse do pedido internacional. O pedido de prioridade descreve sulfonamidas "diretas" (por exemplo, -SO₂NH-), mas não sulfonamidas "indiretas" (por exemplo, -NH-SO₂-) (veja-se, por exemplo, página 2, linha 31; página 4, linha 9; página 5, linha 22 no mesmo); nenhum dos exemplos no pedido de prioridade tem um grupo sulfonamida "indireto".

O documento WO 00/69819 (G.D. Searle & Co.) e o documento WO 98/38859 (Monsanto Co.) descrevem certos compostos que têm um grupo -S(=O)₂R (num caso, um grupo sulfonamida indireto, -S(=O)₂NR⁷R⁸) posicionado orto a um grupo carbonilo -C(=O) R₂₀ (num caso, um grupo de ácido hidroxâmico, -C(=O)NHOH), num núcleo de fenileno. Estes compostos inibem aparentemente a atividade de metaloprotease de matriz (MMP). Nenhum dos compostos tem uma ligação de fenileno-meta-etileno.

O documento GB 2.312.674 (Ciba-Geigy AG) descreve certos compostos de tetrahydroquinolina que são também sulfonamidas, e que inibem aparentemente a tripsina e a trombina. No entanto, os compostos não são ácidos hidroxâmicos ($-C(=O)NHOH$) e não têm uma ligação de fenileno-meta-etenileno.

O documento WO 00/56704 (Darwin Discovery Ltd.) descreve uma variedade de compostos, incluindo, aparentemente, alguns compostos de ácido carbâmico de sulfonamida "indiretos" que inibem aparentemente a atividade de metaloprotease de matriz (MMP). Somente um pouco dos compostos de ácido hidroxâmico descritos no mesmo tem uma ligação de sulfonamida, e nenhum destes têm um grupo de fenileno- meta-etenileno.

O documento EP 0 570 594 (Shionigi & Co.) descreve certos derivados de ácido hidroxâmico que inibem aparentemente o crescimento celular e vascularização. Todos os compostos de sulfonamida têm um grupo de sulfonamida "direto" ($-SO_2NR-$). Nenhum dos compostos de sulfonamida têm um grupo de fenileno-meta-etenileno.

Kim *et al.*, *Oncogene*, 1999, Vol 18, pp. 2461-2470 descrevem a oxanflatina, e a sua atividade anti-tumoral aparente e capacidade de inibir histona desacetilase de mamíferos. A oxanflatina tem um grupo de sulfonamida "direto" ($-SO_2NR-$), e não tem um grupo de fenileno-meta-etenileno.

O documento EP 0 931 788 (Pfizer Ltd.) descreve certos derivados de ácido hidroxâmico que aparentemente são inibidores de metaloproteinase de matriz (MMP). Nenhum dos compostos tem uma ligação de fenileno-meta-etenileno.

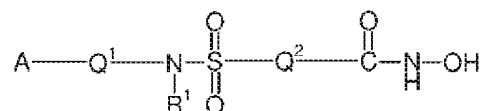
O documento WO 99/24399 (Darwin Discovery Ltd.) descreve certos derivados de ácido hidroxâmico e carboxílico que aparentemente têm atividade inibidora de metaloproteinase de matriz (MMP) e fator de necrose tumoral (TNF). Nenhum dos compostos tem uma ligação de fenileno-meta-etenileno.

Barlaam *et al.*, 1998, *Tetrahedron Letters*, Vol. 39, N° 43, pp. 7865-7868 descreve certas hidroxilaminas que são aparentemente úteis na síntese de inibidores à base de ácido hidroxâmico de interesse biológico. Nenhum dos compostos tem uma ligação de fenileno-meta-etenileno.

Decicco *et al.*, 1997, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, Vol. 7, N° 18, p. 2331-2336 descreve certos substitutos de amida de inibidores de metaloproteinase de matriz (MMP), e em particular, péptido miméticos de ureia e sulfonamida. Nenhum dos compostos tem uma ligação de fenileno-meta-etenileno.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um primeiro aspecto da invenção é um composto da seguinte fórmula ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



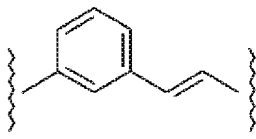
em que:

A é fenilo;

Q¹ é uma ligação covalente ou um grupo C₁₋₇alquileno saturado alifático;

R¹ é -H, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, ou -tBu; e

Q² é:

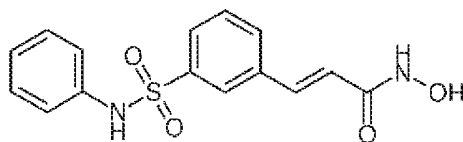


Numa forma de realização, Q^1 é uma ligação covalente.

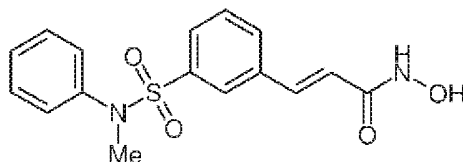
Numa forma de realização, Q^1 é um grupo C_{1-7} alquileno saturado alifático.

Numa forma de realização, R^1 é -H, -Me, ou -Et.

Numa forma de realização, o composto é um composto da seguinte fórmula ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



Numa forma de realização, o composto é um composto da seguinte fórmula ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



Um segundo aspeto da invenção é uma composição que compreende um composto do primeiro aspeto e um portador farmacologicamente aceitável.

Um terceiro aspeto da invenção é um composto do primeiro aspeto para utilização num método de tratamento do corpo humano ou animal.

Um quarto aspeto da invenção é um composto do primeiro aspeto para utilização num método de tratamento de uma

condição proliferativa.

Um quinto aspeto da invenção é um composto do primeiro aspeto para utilização num método de tratamento de cancro.

Um sexto aspeto da invenção é um composto do primeiro aspeto para utilização num método de tratamento de psoríase.

Um sétimo aspeto da invenção é utilização de um composto do primeiro aspeto para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma condição proliferativa.

Um oitavo aspeto da invenção é utilização de um composto do primeiro aspeto para o fabrico de um medicamento para o tratamento de cancro.

Um nono aspeto da invenção é utilização de um composto do primeiro aspeto para o fabrico de um medicamento para o tratamento de psoríase.

DESCRIÇÃO FORMENORIZADA

Descrevem-se no presente documento compostos ativos de ácido hidroxámico que inibem a atividade de HDAC.

Também se descrevem no presente documento composto ativos que tratam uma condição proliferativa, tal como cancro ou psoríase.

Também se descrevem no presente documento composto ativos que tratam condições que são conhecidas como sendo mediadas por HDAC, ou que são conhecidas como sendo tratadas por inibidores de HDAC (tal como, por exemplo,

tricostatina A).

Também se descreve no presente documento uma composição que compreende um composto como descrito no presente documento e um portador farmacologicamente aceitável.

Também se descrevem no presente documento métodos de inibição de HDAC numa célula, que compreende colocar em contato a dita célula com uma quantidade eficaz de um composto ativo, como descrito no presente documento.

Também se descrevem no presente documento métodos de inibição de proliferação celular, que compreende colocar em contato uma célula com uma quantidade eficaz de um composto ativo, como descrito no presente documento, seja *in vitro* ou *in vivo*.

Também se descrevem no presente documento métodos de tratamento de uma condição proliferativa num paciente que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ativo, como descrito no presente documento. Numa forma de realização preferida, a condição proliferativa é cancro. Numa forma de realização preferida, a condição proliferativa é psoríase.

Também se descrevem no presente documento métodos de tratamento de uma condição num paciente que é conhecida como sendo mediada por HDAC, ou que é conhecida como sendo tratada por inibidores de HDAC (tal como, por exemplo, tricostatina A), que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ativo, como descrito no presente documento.

Também se descreve no presente documento um composto

ativo, como descrito no presente documento, para utilização num método de tratamento do corpo humano ou animal.

Também se descreve no presente documento utilização de um composto ativo, como descrito no presente documento, para o fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma condição proliferativa. Numa forma de realização preferida, a condição proliferativa é cancro. Numa forma de realização preferida, a condição proliferativa é psoríase.

Também se descreve no presente documento utilização de um composto ativo para o fabrico de um medicamento, por exemplo, para o tratamento de condições que são conhecidas como sendo mediadas por HDAC, ou que são conhecidas como sendo tratadas por inibidores de HDAC (tal como, por exemplo, tricostatina A), como discutido no presente documento.

Também se descreve no presente documento um kit que compreende (a) o composto ativo, preferentemente proporcionado como uma composição farmacêutica e num recipiente adequado e/ou com embalagem adequada; e (b) instruções para utilização, por exemplo, instruções escritas sobre como administrar o composto ativo.

Também se descrevem no presente documento compostos obteníveis por um método de síntese como descrito no presente documento, ou um método que compreende um método de síntese como descrito no presente documento.

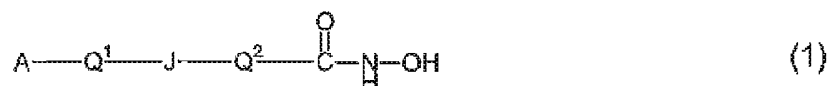
Também se descrevem no presente documento compostos obtidos por um método de síntese como descrito no presente documento, ou um método que compreende um método de síntese como descrito no presente documento.

Também se descrevem no presente documento novos intermediários, como descrito no presente documento, que são adequados para utilização nos métodos de síntese descrito no presente documento.

Também se descreve no presente documento a utilização de tais novos intermediários, como descrito no presente documento, nos métodos de síntese descrito no presente documento.

Compostos

Descrevem-se no presente documento compostos de ácido hidroxâmico da fórmula:



em que:

A é um grupo arilo;

Q^1 é uma ligação covalente ou um grupo líder arilo;

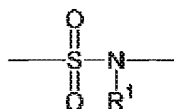
J é uma ligação de sulfonamida selecionada a partir de:



R^1 é um substituinte de sulfonamido; e,

Q^2 é um grupo líder ácido;

com a condição de que se J for:

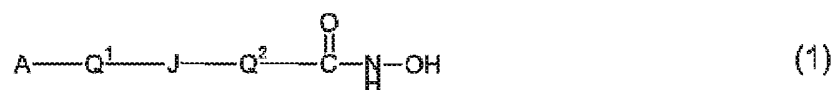


então Q^1 é um grupo líder arilo;

e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas quimicamente protegidas, e pró-fármacos do mesmo.

Em formas de realização preferidas, o grupo de ácido hidroxâmico, $-C(=O)NHOH$, não é modificado (por exemplo, não é um éster).

Também se descrevem no presente documento compostos de ácido hidroxâmico da fórmula:

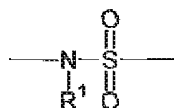


em que:

A é um grupo arilo;

Q^1 é uma ligação covalente ou um grupo líder arilo;

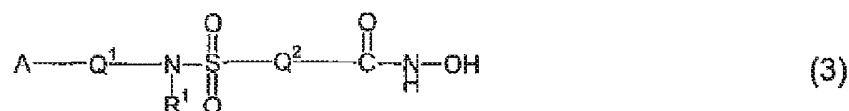
J é uma ligação de sulfonamida selecionada a partir de:



R^1 é um substituinte de sulfonamida; e,

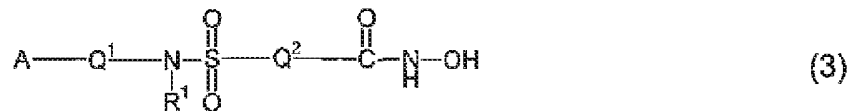
Q^2 é um grupo líder ácido.

Numa forma de realização preferida, Q^1 é uma ligação covalente ou um grupo líder arilo, J é $-NR^1SO_2-$, e os compostos têm a seguinte fórmula:

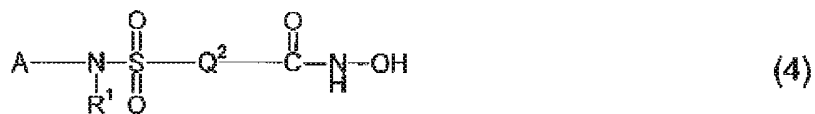


Numa forma de realização preferida, Q^1 é um grupo líder arilo, J é $-NR^1SO_2-$, e os compostos têm a seguinte

fórmula:



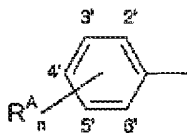
Numa forma de realização preferida, Q^1 é uma ligação covalente, J é $-\text{NR}^1\text{SO}_2-$, e os compostos têm a seguinte fórmula:



O Grupo Arilo, A

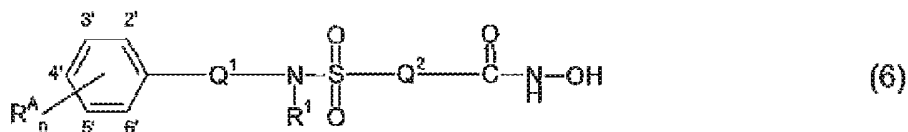
Numa forma de realização preferida, A é um grupo fenilo, e é opcionalmente substituído.

Numa forma de realização preferida, A é um grupo fenilo opcionalmente substituído da fórmula:

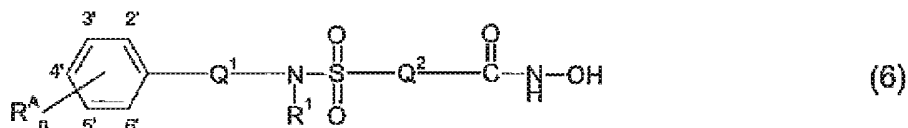


em que n é um número inteiro de 0 a 5, e cada R^A é independentemente um substituinte como definido no presente documento.

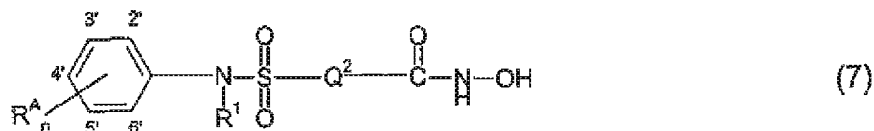
Numa forma de realização preferida, A é um grupo fenilo opcionalmente substituído, Q^1 é uma ligação covalente ou um grupo líder arilo, J é $-\text{NR}^1\text{SO}_2-$, e os compostos têm a seguinte fórmula:



Numa forma de realização preferida, A é um grupo fenilo opcionalmente substituído, Q^1 é um grupo líder arilo, J é $-NR^1SO_2-$, e os compostos têm a seguinte fórmula:



Numa forma de realização preferida, A é um grupo fenilo opcionalmente substituído, Q^1 é uma ligação covalente, J é $-NR^1SO_2-$, e os compostos têm a seguinte fórmula:



Numa forma de realização preferida, n é 0.

Exemplos de substituintes de arilo preferidos, R^A , incluem, mas não são limitados a, os seguintes: fluoro, cloro, bromo, iodo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciano, trifluorometilo, hidroxil, metoxil, etoxil, isopropoxil, trifluorometoxil, fenoxil, metiltio, trifluorometiltio, hidroximetil, amino, dimetilamino, dietilamino, morfolino, amido (não substituído, isto é, $-CONH_2$), acetamido, acetil, nitro, sulfonamido (não substituído, isto é, $-SO_2NH_2$), e fenilo.

O Grupo Líder Arilo, Q^1

Numa forma de realização preferida, Q^1 é uma ligação covalente.

Numa forma de realização preferida, Q^1 é uma ligação

covalente ou um grupo C₁₋₇alquilenos saturado alifático. Numa forma de realização preferida, Q¹ é um grupo C₁₋₇alquilenos saturado alifático.

Numa forma de realização preferida, Q¹ é uma ligação covalente ou um grupo C₁₋₇alquilenos saturado linear. Numa forma de realização preferida, Q¹ é um grupo C₁₋₇alquilenos saturado linear.

Numa forma de realização preferida, Q¹ é uma ligação covalente ou um grupo C₁₋₇alquilenos saturado ramificado. Numa forma de realização preferida, Q¹ é um grupo C₁₋₇alquilenos saturado ramificado.

O Grupo Líder Arilo, Q¹: Comprimento da Estrutura Principal

Numa forma de realização, o grupo líder arilo, Q¹, tem uma estrutura principal de pelo menos 2 átomos de carbono; isto é, a cadeia de átomos mais curta que une o grupo arilo, A, e o grupo sulfonamida, J, tem 2 ou mais átomos, mais especificamente, 2 ou mais átomos de carbono. Neste sentido, os grupos tais como metileno (-CH₂-) e metileno substituído (-CR₂- e -CHR-) são excluídos.

Numa forma de realização, o grupo líder arilo, Q¹, tem uma estrutura principal de 2 átomos de carbono.

Numa forma de realização preferida, Q¹ tem uma estrutura principal de pelo menos 2 átomos de carbono, e é um grupo C₂₋₇alquilenos saturado alifático.

Numa forma de realização preferida, Q¹ tem uma estrutura principal de pelo menos 2 átomos de carbono, e é um grupo C₂₋₇alquilenos saturado linear.

Numa forma de realização preferida, Q^1 tem uma estrutura principal de pelo menos 2 átomos de carbono, e é um grupo C_{2-7} alquileno saturado ramificado.

Numa forma de realização preferida, o grupo líder arilo, Q^1 , é ou: uma ligação covalente, ou: tem uma estrutura principal de pelo menos 2 átomos de carbono.

Numa forma de realização preferida, Q^1 é ou: uma ligação covalente, ou: tem uma estrutura principal de pelo menos 2 átomos de carbono e é um grupo C_{2-7} alquileno saturado alifático.

Numa forma de realização preferida, Q^1 é ou: uma ligação covalente, ou: tem uma estrutura principal de pelo menos 2 átomos de carbono e é um grupo C_{2-7} alquileno saturado linear.

Numa forma de realização preferida, Q^1 é ou: uma ligação covalente, ou: tem uma estrutura principal de pelo menos 2 átomos de carbono e é um grupo C_{2-7} alquileno saturado ramificado.

O Grupo Líder Arilo, Q^1 : Certas Formas de Realização

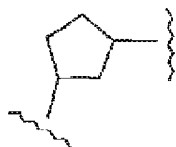
Note-se que, para as formas de realização excluindo, por exemplo, uma ligação covalente, certos comprimentos da estrutura principal, etc., é para ser entendido que as espécies correspondentes listadas a seguir são de maneira similar excluídas das respetivas formas de realização discutidas a seguir.

Numa forma de realização preferida, Q^1 é selecionado a partir de:

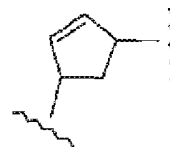
uma ligação covalente;

- CH_2- , $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$,
- $\text{CH}=\text{CH}-$;
- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
- $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$,
e $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;
- $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$; e,

(ciclopent-1,3-ileno)



(4-ciclopenten-1,3-ileno)



Numa forma de realização preferida, Q^1 é selecionado a partir de: uma ligação covalente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.

O Substituinte de Sulfonamido, R^1

Numa forma de realização preferida, R^1 é $-\text{H}$, $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$, $-\text{nBu}$, $-\text{sBu}$, ou $-\text{tBu}$.

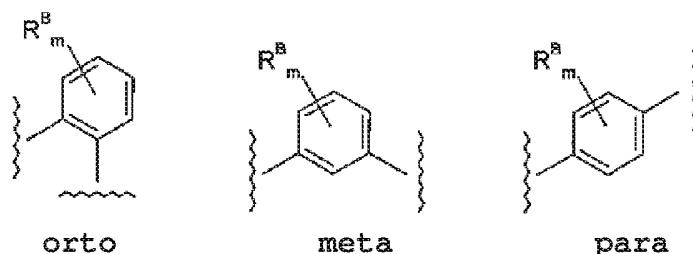
Numa forma de realização preferida, R^1 é $-\text{H}$, $-\text{Me}$, ou $-\text{Et}$.

Numa forma de realização preferida, R^1 é $-\text{H}$.

O Grupo Líder Ácido, Q^2

Numa forma de realização preferida, Q^2 é fenileno-metileno, fenileno-etileno, fenileno-propileno, ou fenileno-etenileno (também conhecido como fenileno-vinileno).

Nos grupos acima, a ligação de fenileno pode ser orto, meta, ou para, e o grupo de fenileno é opcionalmente substituído com de 1 a 4 substituintes de arilo, R^B :

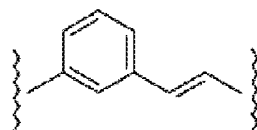


Numa forma de realização preferida, a ligação de fenileno é meta.

Numa forma de realização preferida, m é 0.

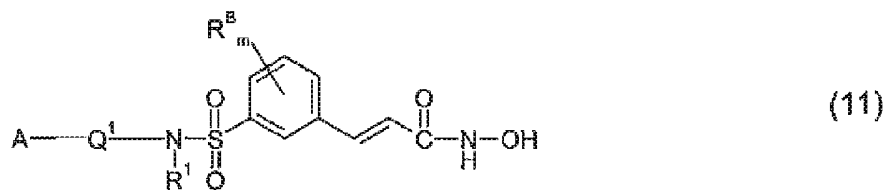
Exemplos de substituintes de arilo preferidos, R^B , incluem, mas não são limitados a, os seguintes: fluoro, cloro, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, trifluorometilo, hidroxí, metoxi, etoxi, isopropoxi, metiltio, amino, dimetilamino, dietilamino, morfolino, acetamido, nitro, e fenol.

Numa forma de realização preferida, Q^2 é:

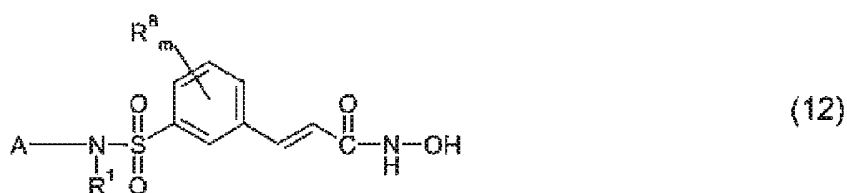


Certas Formas de Realização

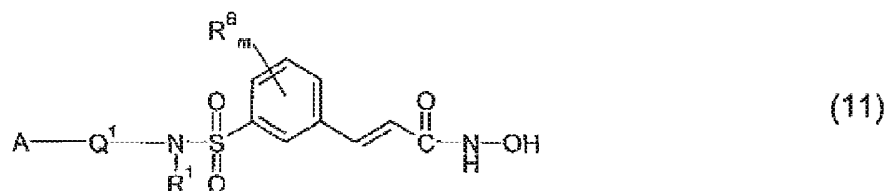
Numa forma de realização preferida, Q^1 é uma ligação covalente ou um grupo líder arilo, J é $-NR^1SO_2-$, Q^2 é fenileno-meta-trans-etileno, e os compostos têm a seguinte fórmula:



Numa forma de realização preferida, Q^1 é uma ligação covalente, J é $-NR^1SO_2-$, Q^2 é fenileno-meta-trans-etileno, e os compostos têm a seguinte fórmula:

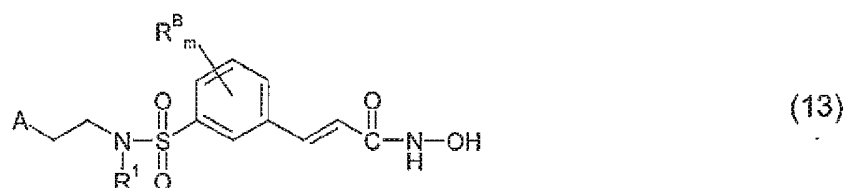


Numa forma de realização preferida, Q^1 é um grupo líder arilo, J é $-NR^1SO_2-$, Q^2 é fenileno-meta-trans-etileno, e os compostos têm a seguinte fórmula:

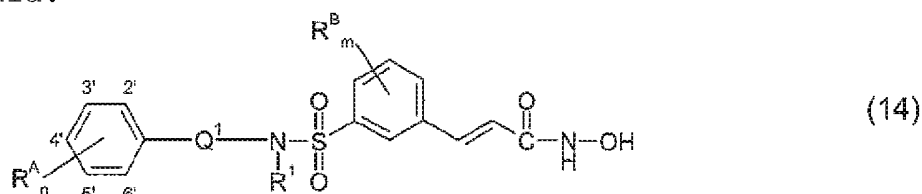


Numa forma de realização preferida, o grupo líder arilo, Q^1 , tem uma estrutura principal de pelo menos 2 átomos de carbono.

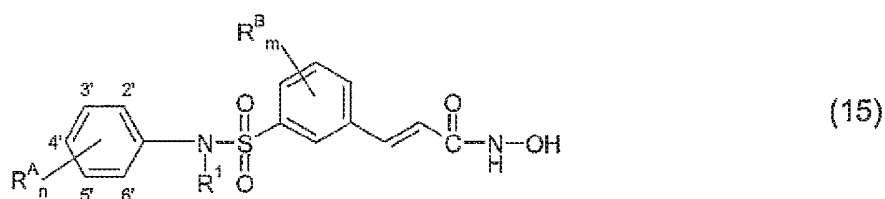
Numa forma de realização preferida, Q^1 é $-CH_2CH_2-$, J é $-NR^1SO_2-$, Q^2 é fenileno-meta-trans-etileno, e os compostos têm a seguinte fórmula:



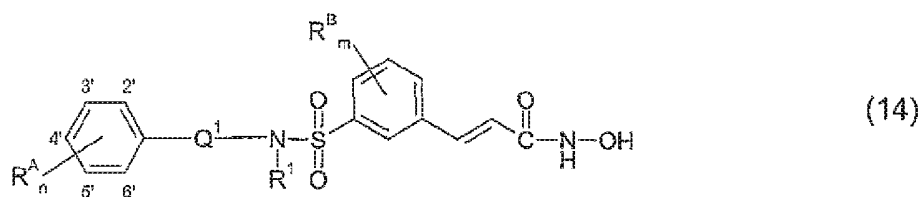
Numa forma de realização preferida, A é um grupo fenilo opcionalmente substituído, Q^1 é uma ligação covalente ou um grupo líder arilo, J é $-NR^1SO_2-$, Q^2 é fenileno-meta-trans-etileno, e os compostos têm a seguinte fórmula:



Numa forma de realização preferida, A é um grupo fenilo opcionalmente substituído, Q^1 é uma ligação covalente, J é $-NR^1SO_2-$, Q^2 é fenileno-meta-trans-etileno, e os compostos têm a seguinte fórmula:



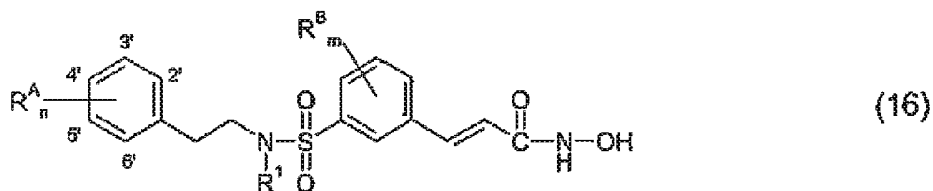
Numa forma de realização preferida, A é um grupo fenilo opcionalmente substituído, Q^1 é um grupo líder arilo, J é $-NR^1SO_2-$, Q^2 é fenileno-meta-trans-etileno, e os compostos têm a seguinte fórmula:



Numa forma de realização preferida, o grupo líder arilo, Q^1 , tem uma estrutura principal de pelo menos 2 átomos de carbono.

Numa forma de realização preferida, A é um

opcionalmente substituído fenol grupo, Q^1 é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, J é $-\text{NR}^1\text{SO}_2-$, Q^2 é fenileno-meta-trans-etileno, e os compostos têm a seguinte fórmula:



Exemplos de Formas de Realização Específicas

Algumas formas de realização individuais da presente invenção incluem os seguintes compostos.

11		PX105684
12		PX105685
17		PX106511
18		PX106512

Termos Químicos

O termo "saturado," como é usado no presente documento, pertence a compostos e/ou grupos que não têm qualquer ligações duplas carbono-carbono ou ligações triplas carbono-carbono.

O termo "insaturado," como é usado no presente documento, pertence a compostos e/ou grupos que têm pelo menos um ligação dupla carbono-carbono ou ligação tripla carbono-carbono.

O termo "alifático," como é usado no presente documento, pertence a compostos e/ou grupos que são lineares ou ramificados, mas não cíclicos (também conhecidos como grupos "cíclicos" ou "de cadeia aberta").

C_{1-7} alquilenos: O termo " C_{1-7} alquilenos," como é usado no presente documento, pertence a uma fração bidentada obtida por meio da remoção de dois átomos de hidrogênio, ambos do mesmo átomo de carbono, ou um de cada de dois átomos de carbono diferentes, de um composto de C_{1-7} hidrocarboneto que tem de 1 a 7 átomos de carbono, que pode ser alifático ou alicíclico, ou uma combinação do mesmo, e que pode ser saturado, parcialmente insaturado, ou completamente insaturado.

Exemplos de grupos C_{1-7} alquilenos lineares saturados incluem, mas não são limitados a, $-(CH_2)_n-$ onde n é um número inteiro de 1 a 7, por exemplo, $-CH_2-$ (metileno), $-CH_2CH_2-$ (etileno), $-CH_2CH_2CH_2-$ (propileno), e $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (butileno).

Exemplos de grupos C_{1-7} alquilenos ramificados saturados incluem, mas não são limitados a, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$, e $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$.

Acrónimos

Para conveniência, muitas frações químicas são

representadas no presente documento usando abreviações bem conhecidas, incluindo, mas não são limitadas a, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (nPr), iso-propilo (iPr), n-butilo (nBu), terc-butilo (tBu), n-hexilo (nHex), ciclohexilo (cHex), fenilo (Ph), bifenilo (biPh), benzilo (Bn), naftilo (naph), metoxi (MeO), etoxi (EtO), benzoilo (Bz), e acetilo (Ac).

Para conveniência, muitos compostos químicos são representados no presente documento usando abreviações bem conhecidas, incluindo, mas não são limitadas a, metanol (MeOH), etanol (EtOH), iso-propanol (i-PrOH), metil etil cetona (MEK), ácido acético (AcOH), diclorometano (cloreto de metileno, DCM), ácido trifluoroacético (TFA), dimetilformamida (DMF), e tetrahidrofurano (THF).

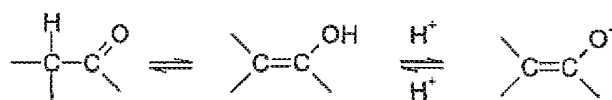
Isómeros, Sais, Solvatos, Formas Protegidas, e Pró-Fármacos

Um certo composto pode existir numa ou mais formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionais, ou anoméricas particulares, incluindo, mas não são limitadas a, formas cis e trans; formas E e Z; formas c, t, e r; formas endo e exo; formas R, S, e meso; formas D e L; formas (+) e (-); formas ceto, enol, e enolato; formas syn e anti; formas sinclinais e anticlinais; formas α e β ; formas axiais e equatoriais; formas de barco, cadeira, espiral, envelope, e meia cadeira; e combinações das mesmas, a seguir no presente documento coletivamente denominados como "isómeros" (ou "formas isoméricas").

Note-se que, exceto como discutido a seguir para formas tautoméricas, especificamente excluído do termo "isómeros," como é usado no presente documento, são

isômeros estruturais (ou constitucionais) (isto é, isômeros que diferem nas ligações entre átomos ao invés de meramente pela posição de átomos no espaço). Por exemplo, uma referência a um grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$, não é para ser interpretado como uma referência ao seu isômero estrutural, um grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De maneira similar, uma referência a orto-clorofenilo não é para ser interpretado como uma referência ao seu isômero estrutural, meta-clorofenilo. No entanto, uma referência a uma classe de estruturas pode bem incluir formas estruturalmente isoméricas que estão dentro dessa classe (por exemplo, C_1 -alquilo inclui n-propilo e iso-propilo; butilo inclui n-, iso-, sec-, e terc-butilo; metoxifenilo inclui orto-, meta-, e para-metoxi-fenil).

A exclusão acima não pertence a formas tautoméricas, por exemplo, formas ceto, enol, e enolato, como em, por exemplo, os seguintes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a seguir), imina/enamina, álcool de amida/imino, amidina/ amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiazo, e nitro/aci-nitro.



Note-se que estão especificamente incluídos no termo "isômero" os compostos com uma ou mais substituições isotópicas. Por exemplo, H pode ser em qualquer forma isotópica, incluindo ^1H , ^2H (D), e ^3H (T); C pode ser em qualquer forma isotópica, incluindo ^{12}C , ^{13}C , e ^{14}C ; O pode ser em qualquer forma isotópica, incluindo ^{16}O e ^{18}O ; e similares.

A não ser que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular inclui todas tais

formas isoméricas, incluindo as formas racémicas e outras misturas das mesmas. Os métodos para a preparação (por exemplo, síntese assimétrica) e separação (por exemplo, meios cromatográficos e de cristalização fracionada) de tais formas isoméricas são conhecidos na especialidade ou são prontamente obtidos por meio da adaptação dos métodos ensinados no presente documento de um modo conhecido.

A não ser que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular também inclui formas iônicas, sal, e solvato (por exemplo, hidrato) do mesmo, por exemplo, como discutido a seguir.

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou lidar com um sal correspondente do composto ativo, por exemplo, um sal farmacologicamente aceitável. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis são discutidos em Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

Por exemplo, se o composto for aniônico, ou tiver um grupo funcional que pode ser aniônico (por exemplo, $-\text{COOH}$ pode ser $-\text{COO}^-$), então um sal pode ser formado com um catião adequado. Exemplos de catiões inorgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, iões de metal alcalino tais como Na^+ e K^+ , catiões alcalinos terrosos tais como Ca^{2+} e Mg^{2+} , e outros catiões tais como Al^{3+} . Exemplos de catiões orgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, ião de amônio (isto é, NH_4^+) e iões de amônio substituídos (por exemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Exemplos de alguns iões de amônio substituídos adequados são aqueles derivados de: etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina. Um exemplo de um ião de amônio quaternário comum é $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Se o composto for catiónico, ou tiver um grupo funcional que pode ser catiónico (por exemplo, $-NH_2$ pode ser $-NH_3^+$), então um sal pode ser formado com um anião adequado. Exemplos de aniões inorgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, aqueles derivados dos seguintes ácidos inorgânicos: ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, e fosforoso. Exemplos de aniões orgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, aniões dos seguintes ácidos orgânicos: acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetioxi-benzoico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etanossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isetiônico, e valérico.

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou lidar com um solvato correspondente do composto ativo. O termo "solvato" é usado no presente documento no sentido convencional para referir-se a um complexo de soluto (por exemplo, composto ativo, sal de composto ativo) e solvente. Se o solvente for água, o solvato pode ser convenientemente denominado como um hidrato, por exemplo, um monohidrato, um dihidrato, um trihidrato, etc.

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou lidar com o composto ativo numa forma quimicamente protegida. O termo "forma quimicamente protegida," como é usado no presente documento, pertence a um composto em que um ou mais grupos funcionais reativos são protegidos de reações químicas indesejáveis, isto é, são na forma de um grupo protegido ou protetor (também conhecido como um grupo mascarado ou de mascaramento). Por meio da proteção de um grupo funcional reativo, reações que envolvem outros grupos

funcionais reativos não protegidos podem ser realizadas, sem afetar o grupo protegido; o grupo protetor pode ser removido, usualmente numa etapa subsequente, sem afetar substancialmente o restante da molécula. Veja-se, por exemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green e P. Wuts, Wiley, 1991), e *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green e P. Wuts; 3ª Edição; John Wiley e Sons, 1999).

Por exemplo, um grupo hidroxil pode ser protegido como um éter (-OR) ou um éster (-OC(=O)R), por exemplo, como: um t-butil éter; um benzilo, benzhidrilo (difenilmetil), ou tritil (trifenilmetil) éter; um trimetilsililo ou t-butildimetilsilil éter; ou um éster acetílico (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Por exemplo, um grupo aldeído ou cetona pode ser protegido como um acetal ou cetal, respectivamente, em que o grupo carbonilo (>C=O) é convertido a um diéter (>C(OR)₂), por meio da reação com, por exemplo, um álcool primário. O grupo aldeído ou cetona é prontamente regenerado por meio de hidrólise usando um grande excesso de água na presença de ácido.

Por exemplo, um grupo amina pode ser protegido, por exemplo, como uma amida (-NRCO-R) ou um uretano (-NRCO-OR), por exemplo, como: uma metil amida (-NHCO-CH₃); uma benziloxi amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como uma t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); uma 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como uma 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como uma 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como uma 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como uma 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como uma aliloxi amida (-NH-Alloc), como uma 2(-fenilsulfonil) etiloxi amida (-NH-

Psec); ou, em casos adequados (por exemplo, aminas cíclicas), como um radical nitróxido ($>N-O\bullet$).

Por exemplo, um grupo de ácido carboxílico pode ser protegido como um éster ou uma amida, por exemplo, como: um éster benzílico; um éster t-butílico; um éster metílico; ou uma metil amida.

Por exemplo, um grupo tiol pode ser protegido como um tioéter (-SR), por exemplo, como: um benzil tioéter; um acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou lidar com o composto ativo na forma de um pró-fármaco. O termo "pró-fármaco," como é usado no presente documento, pertence a um composto que, quando metabolizado, produz o composto ativo desejado. Tipicamente, o pró-fármaco é inativo, ou menos ativo que o composto ativo, mas pode proporcionar propriedades de manuseio, administração, ou metabólicas vantajosas. Por exemplo, alguns pró-fármacos são ésteres do composto ativo; durante metabolise, o grupo éster é clivado para produzir o fármaco ativo. Também, alguns pró-fármacos são ativados enzimaticamente para produzir o composto ativo, ou um composto que, após reação química adicional, produz o composto ativo. Por exemplo, o pró-fármaco pode ser um derivado de açúcar ou outro conjugado de glicósido, ou pode ser um derivado de éster de aminoácido.

Síntese

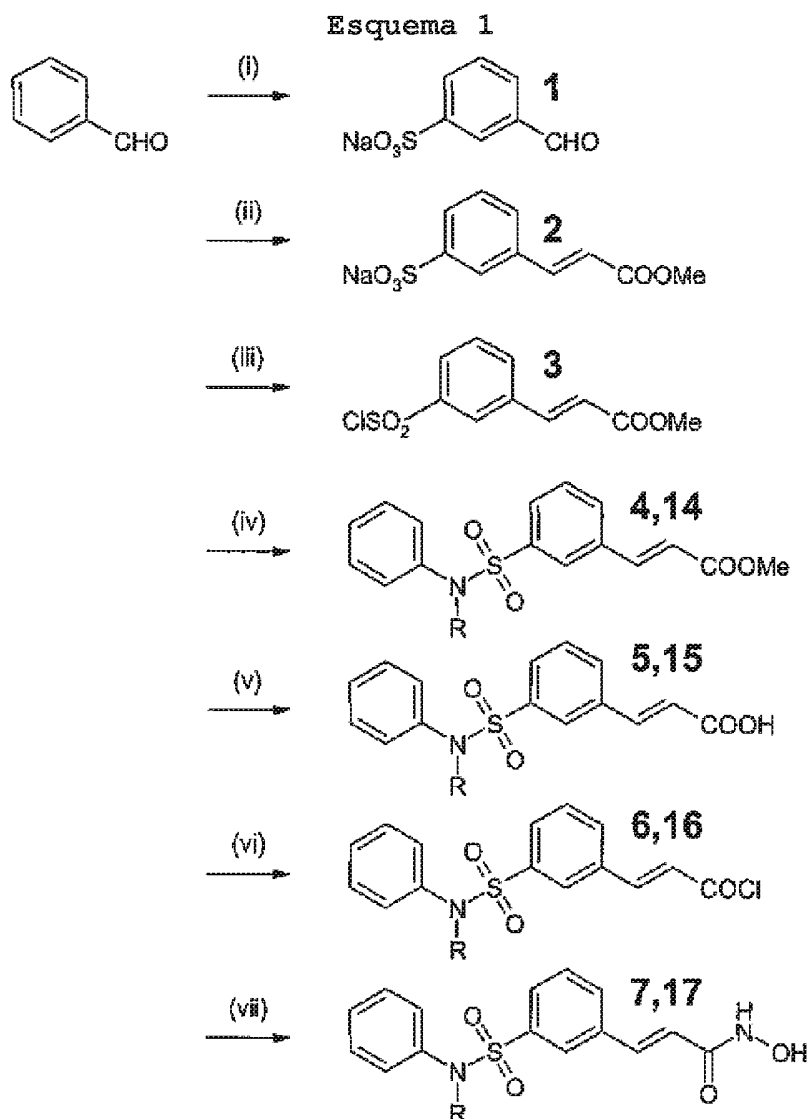
Diversos métodos para a síntese química de compostos descritos no presente documento descrevem-se no presente documento. Estes métodos podem ser modificados e/ou adaptados de formas conhecidas com a finalidade de

facilitar a síntese de compostos adicionais descritos no presente documento.

Os compostos descritos no presente documento podem ser preparados, por exemplo, pelos métodos descritos no presente documento, ou por meio da adaptação destes ou outros métodos bem conhecidos de formas bem conhecidas.

Num método, um arilaldeído é feito reagir com óleo para formar um produto de sulfonil-arilaldeído. O grupo aldeído é então feito reagir com um éster de fosfona, para formar um éster de ácido carboxílico pendente. O grupo sulfonilo é então feito reagir com SOCl_2 para formar um grupo de haleto de sulfonilo. O produto é então feito reagir com uma amina (por exemplo, uma aril amina) para formar a correspondente sulfonamida. O éster de ácido carboxílico é então desprotegido por meio da reação com base, e subsequentemente convertido a um haleto de acilo. O haleto de acilo é feito reagir com hidroxilamina para formar o correspondente ácido hidroxâmico.

Um exemplo desta abordagem é ilustrado a seguir, no Esquema 1, em que as condições de reação são como se segue: (i) $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{SO}_3$, 30°C na mistura, misturar a 40°C durante 10 horas, misturar a temperatura ambiente durante a noite, adicionar H_2O fria, adicionar CaCO_3 ; (ii) K_2CO_3 , $(\text{MeO})_2\text{P}(=\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}$, H_2O , temperatura ambiente, 30 min.; (iii) cloreto de tionilo, benzeno, DMF, refluxo, uma hora; (iv) anilina, piridina, DCM, 50°C , 1 hora; (v) NaOH, MeOH; (vi) cloreto de oxalilo, DMF, DCM, 40°C , 1 hora; (vii) cloridrato de hidroxilamina e NaHCO_3 em THF, temperatura ambiente, 1 hora.

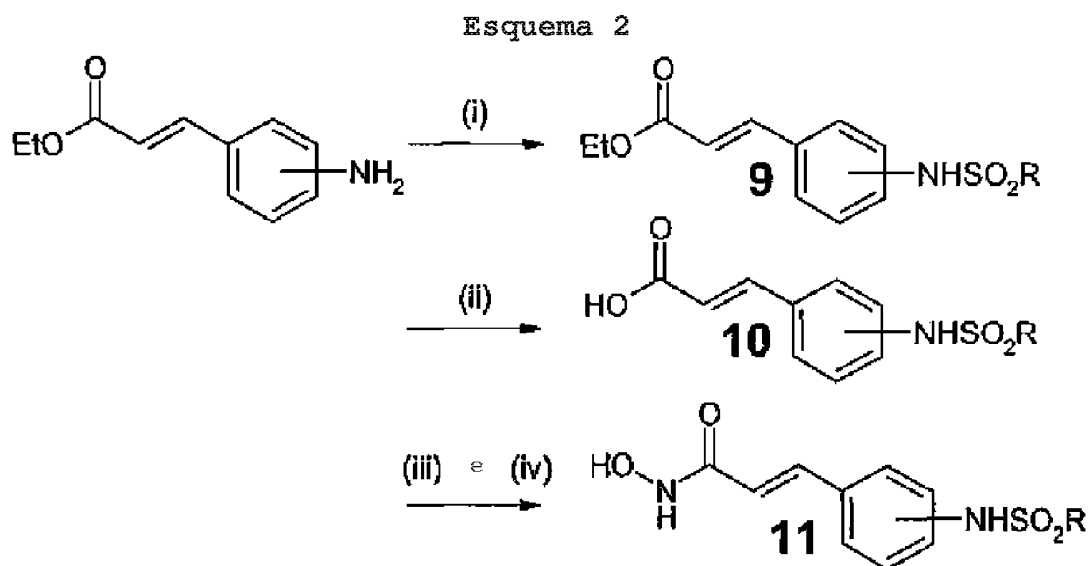


Usando aminas ao invés de anilina, os correspondentes produtos podem ser obtidos. A utilização de anilina, 4-metoxianilina, 4-metil-anilina, 4-bromoanilina, 4-cloroanilina, 4-benzilamina, e 4-fenetiamina, entre outros, é descrita no presente documento.

Em outro método, um aminoácido adequado (por exemplo, ω -aminoácido) que tem um ácido carboxílico protegido (por exemplo, como um éster) e um grupo amino não protegido é feito reagir com um composto de cloreto de sulfonilo (por

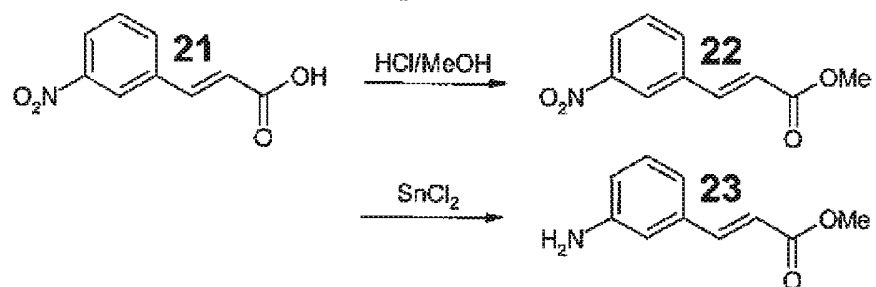
exemplo, RSO_2Cl) para dar a correspondente sulfonamida que tem um ácido carboxílico protegido. O ácido carboxílico protegido é então desprotegido usando base para dar o ácido carboxílico livre, que é então feito reagir com, por exemplo, resina de 2-clorotritil hidroxilamina seguido por ácido (por exemplo, ácido trifluoroacético), para dar o ácido hidroxâmico desejado.

Um exemplo desta abordagem é ilustrado a seguir, no Esquema 2, em que as condições de reação são como se segue: (i) RSO_2Cl , piridina, DCM, temperatura ambiente, 12 horas; (ii) 1 M LiOH ou 1 M NaOH, dioxane, temperatura ambiente, 3-48 horas; (iii) resina de 2-clorotritil hidroxilamina, HOAt, HATU, DIPEA, DCM, temperatura ambiente, 16 horas; e (iv) TFA/DCM (5:95, v/v), temperatura ambiente, 1,5 horas.

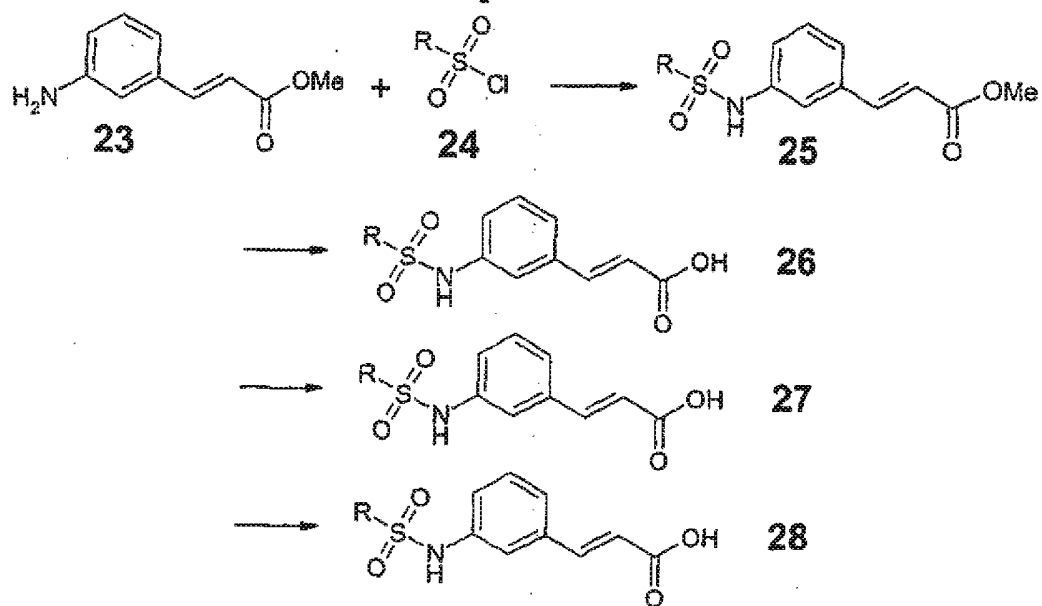


Os métodos adicionais para a síntese de compostos descritos no presente documento são ilustrados a seguir.

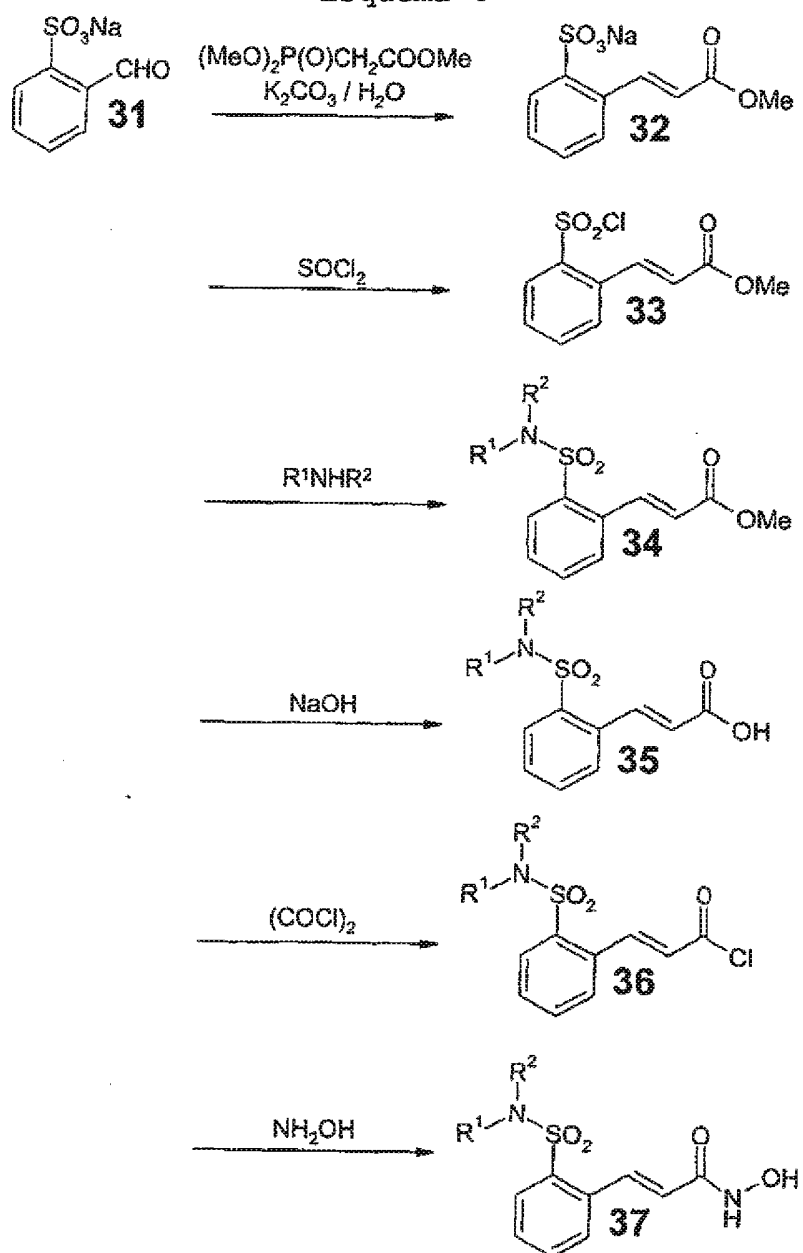
Esquema 3A

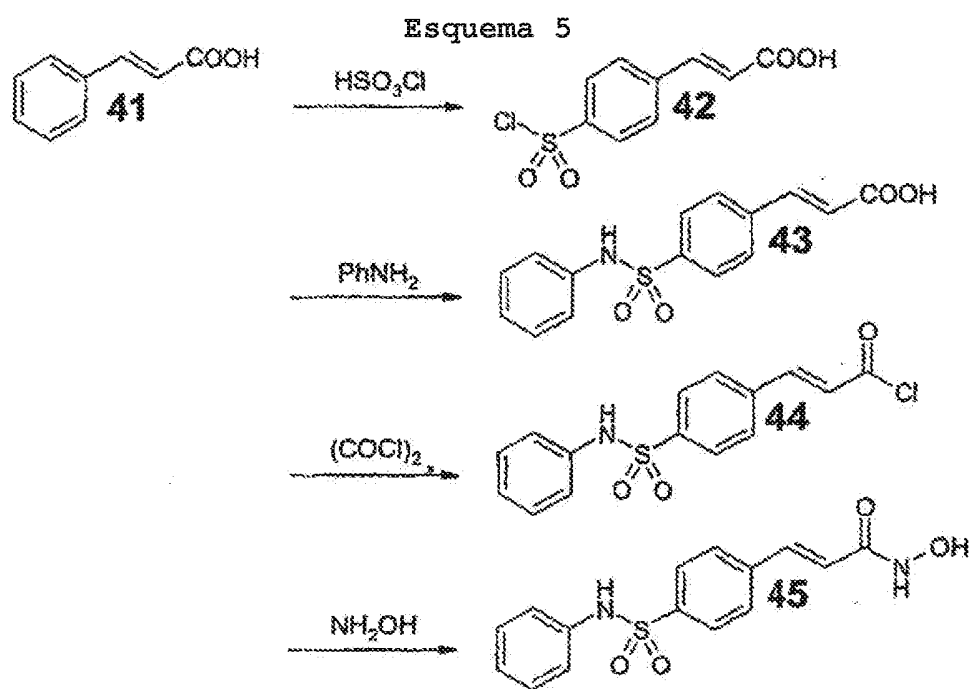


Esquema 3B

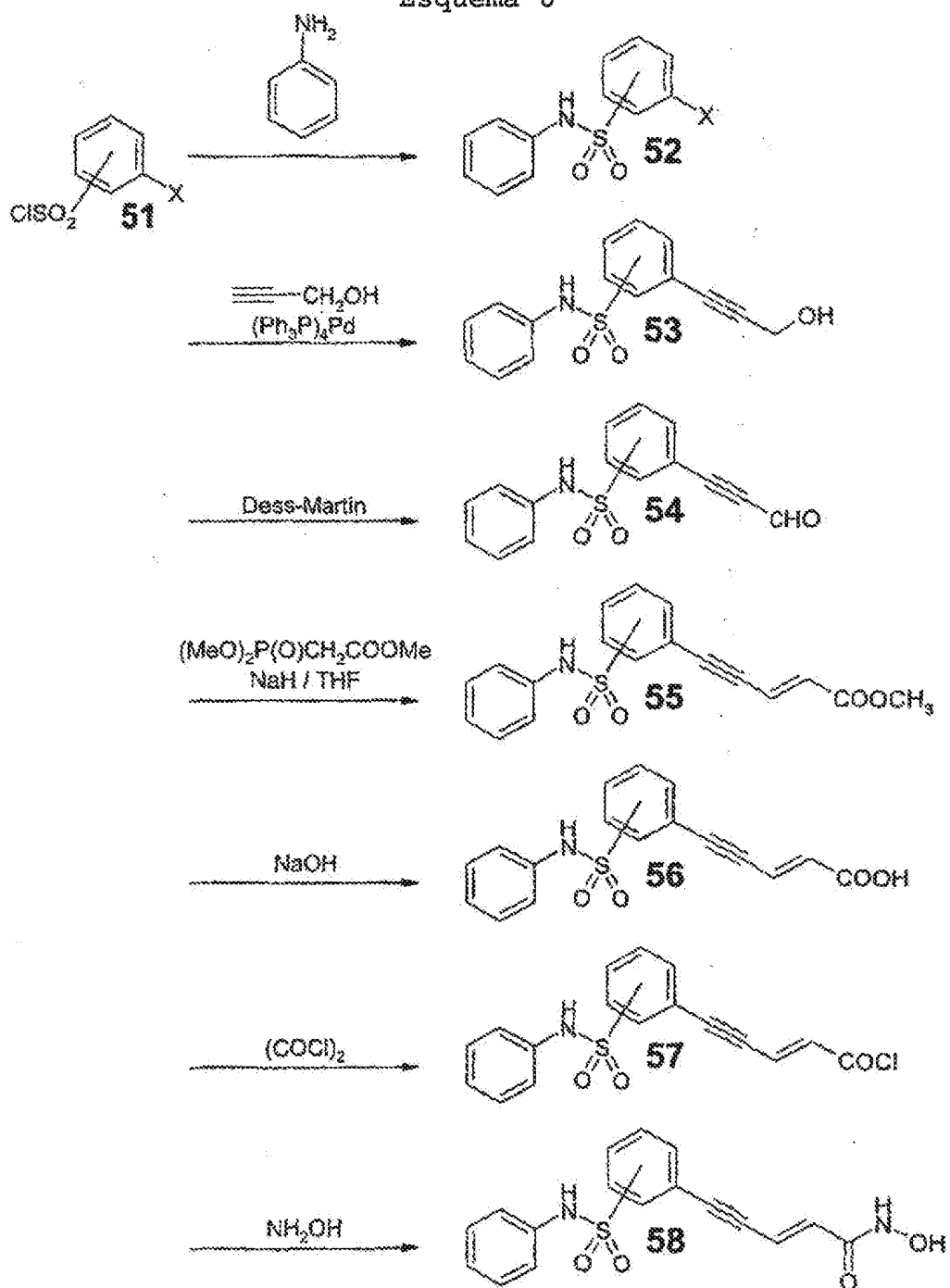


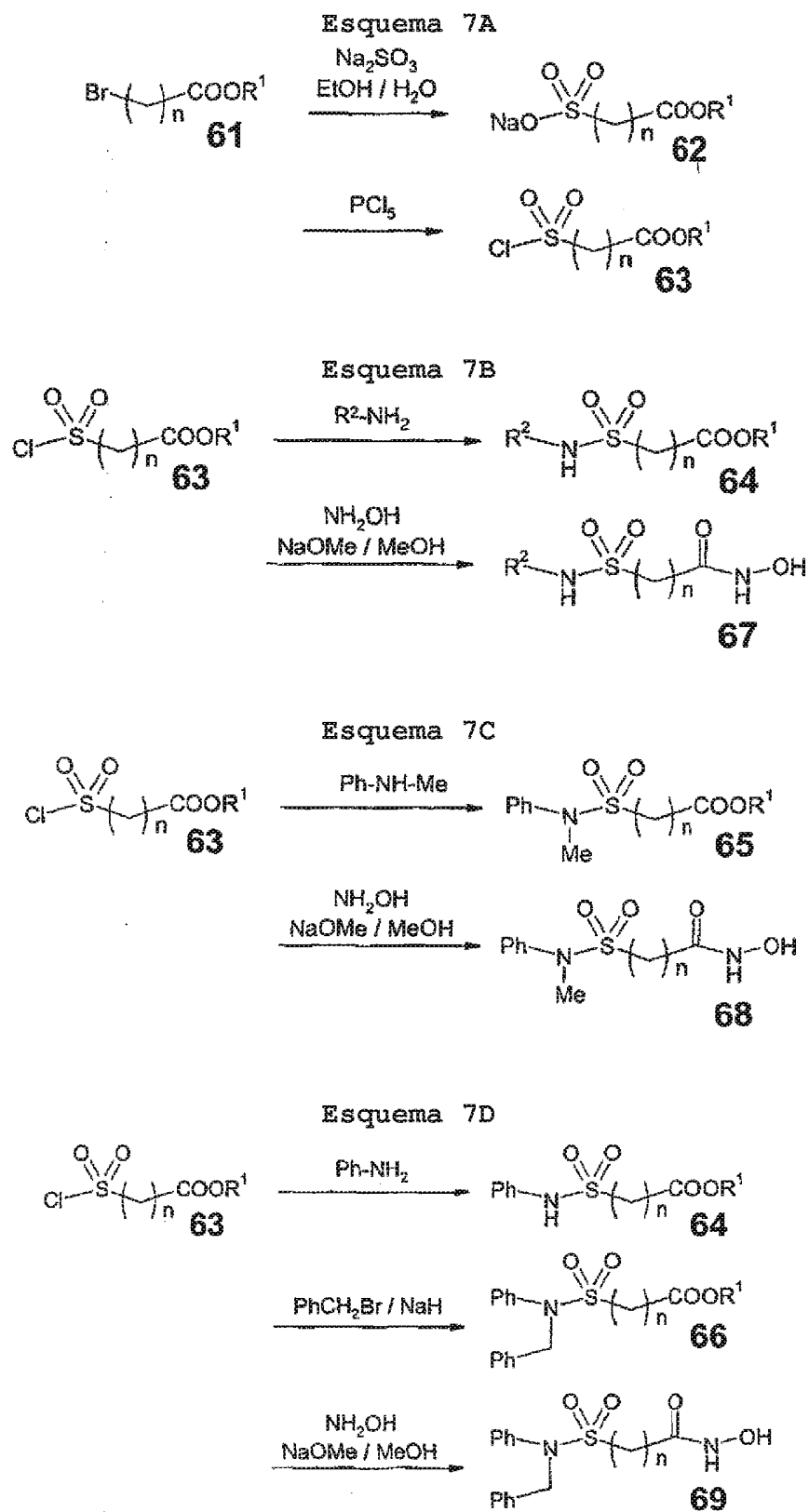
Esquema 4



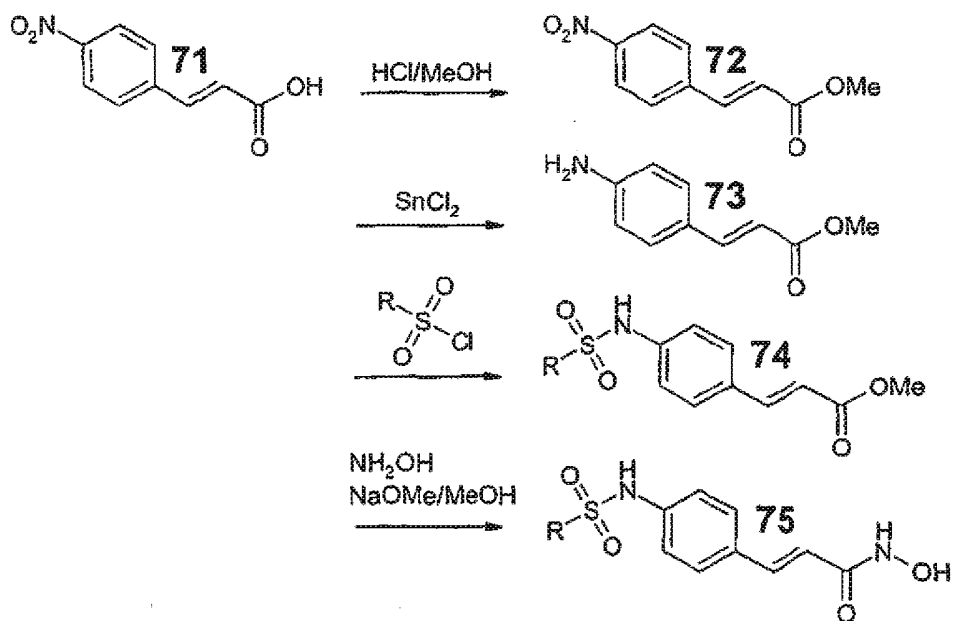


Esquema 6

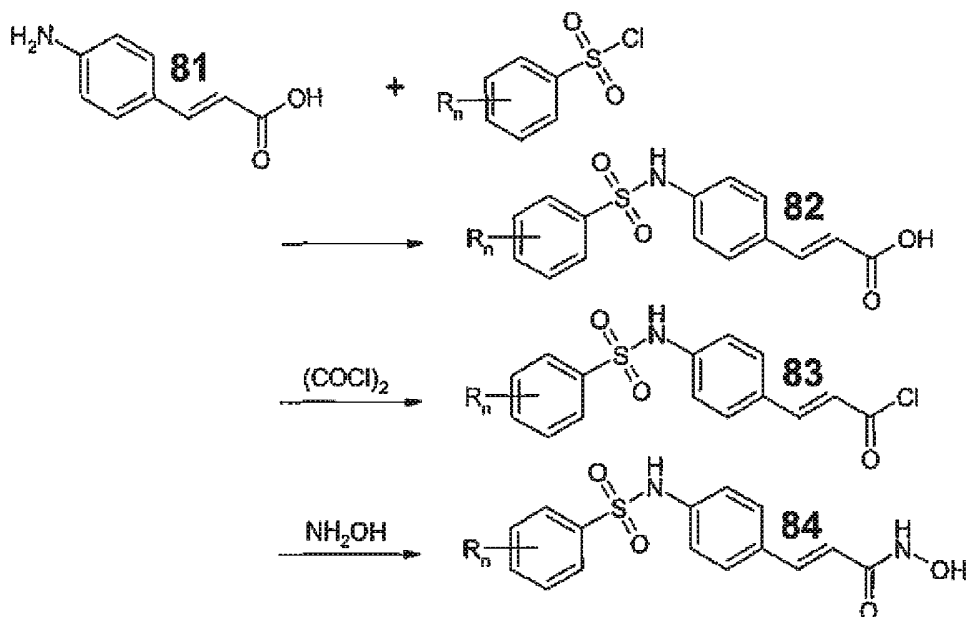




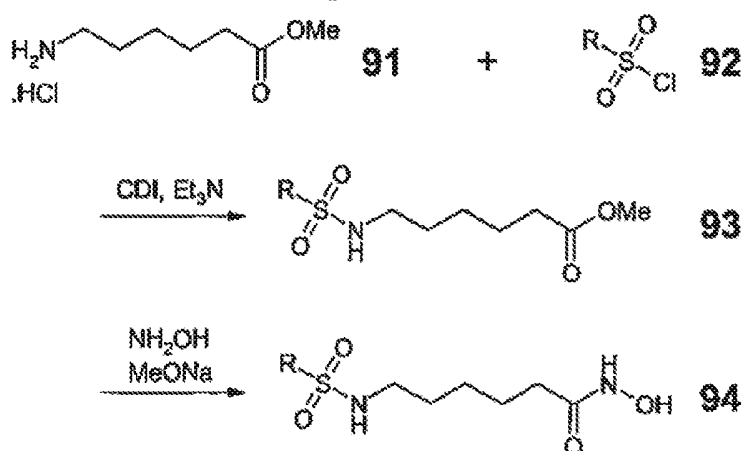
Esquema 8



Esquema 9



Esquema 10



Utilizações

Descrevem-se no presente documento composto ativos que são capazes de inibir HDAC (por exemplo, inibir a atividade de HDAC, inibir a formação de complexos de HDAC, inibir a atividade de complexos de HDAC), bem como métodos de inibição de atividade de HDAC, que compreendem colocar em contato uma célula com uma quantidade eficaz de um composto ativo, seja *in vitro* ou *in vivo*.

O termo "ativo," como é usado no presente documento, pertence a compostos que são capazes de inibição de atividade de HDAC, e especificamente inclui tanto compostos com atividade intrínseca (fármacos) bem como pró-fármacos de tais compostos, cujos pró-fármacos podem por si mesmos exibir pouca ou nenhuma atividade intrínseca.

Um perito na especialidade é prontamente capaz de determinar se ou não um composto candidato é ativo, isto é, capaz de inibição de atividade de HDAC. Por exemplo, ensaios que podem convenientemente ser usados para avaliar a inibição oferecida por um composto particular são descritos nos exemplos a seguir.

Por exemplo, uma amostra de células (por exemplo, de um tumor) pode ser feita crescer *in vitro* e um composto candidato colocado em contato com as células, e o efeito do composto sobre aquelas células observado. Como exemplos de "efeito," o status morfológico das células pode ser determinado (por exemplo, vivas ou mortas), ou os níveis de expressão de genes regulado por HDAC. Onde o composto candidato exerce uma influência sobre as células, isto pode ser usado como um marcador de prognóstico ou diagnóstico da eficácia do composto em métodos de tratamento de um paciente que porta células do mesmo tipo (por exemplo, o tumor ou um tumor do mesmo tipo celular).

Descrevem-se no presente documento agentes anti-proliferativos. O termo "agente anti-proliferativo" como é usado no presente documento, pertence a um composto que trata uma condição proliferativa (isto é, um composto que é útil no tratamento de uma condição proliferativa).

Os termos "proliferação celular," "condição proliferativa," "distúrbio proliferativo," e "doença proliferativa," são usados intercambiavelmente no presente documento e pertencem a uma proliferação celular incontrolada ou indesejada de células excessivas ou anormais que é indesejada, tal como, crescimento neoplásico ou hiperplásico, seja *in vitro* ou *in vivo*. Exemplos de condições proliferativas incluem, mas não são limitadas a, proliferação celular pré-maligna e maligna, incluindo, mas não é limitada a, neoplasmas malignos e tumores, cancros, leucemias, psoríase, doenças ósseas, distúrbio fibroproliferativos (por exemplo, de tecidos conjuntivos), e aterosclerose. Qualquer tipo de célula pode ser tratado, incluindo, mas não é limitado a, pulmão, cólon, mama, do ovário, próstata, fígado, pâncreas, cérebro, e pele.

Os compostos anti-proliferativos descritos no presente documento têm aplicação no tratamento de cancro, e assim descrevem-se no presente documento agentes anti-cancro. O termo "agente anti-cancro" como é usado no presente documento, pertence a um composto que trata um cancro (isto é, um composto que é útil no tratamento de um cancro). O efeito anti-cancro pode surgir através de um ou mais mecanismos, incluindo, mas não são limitados a, a regulação de proliferação celular, a inibição de angiogénese (a formação de novos vasos sanguíneos), a inibição de metástase (o espalhamento de um tumor desde a sua origem), a inibição de invasão (o espalhamento de células tumorais em estruturas normais vizinhas), ou a promoção de apoptose (morte celular programada).

Os compostos descritos no presente documento podem também ser usados no tratamento de condições que são conhecidas como sendo mediadas por HDAC, ou que são conhecidas como sendo tratadas por inibidores de HDAC (tal como, por exemplo, tricostatina A). Exemplos de tais condições incluem, mas não são limitados a, os seguintes:

Cancro (veja-se, por exemplo, Vigushin *et al.*, 2001).

Psoríase (veja-se, por exemplo, lavarone *et al.*, 1999).

Distúrbios fibroproliferativos (por exemplo, fibrose de fígado) (veja-se, por exemplo, Niki *et al.*, 1999; Corneil *et al.*, 1998).

Distúrbio proliferativo de músculo liso (por exemplo, aterosclerose, restenose) (veja-se, por exemplo, Kimura *et al.*, 1994).

Doenças neurodegenerativas (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, degeneração espinocerebelar) (veja-se, por exemplo, Kuusisto *et al.*, 2001).

Doença inflamatória (por exemplo, osteoartrite, artrite reumatoide) (veja-se, por exemplo, Dangond *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1996).

Doenças que envolvem angiogénese (por exemplo, cancro, artrite reumatoide, psoríase, retinopatia diabética) (veja-se, por exemplo, Kim *et al.*, 2001).

Distúrbios hematopoéticos (por exemplo, anemia, anemia de célula falciforme, talassemia) (veja-se, por exemplo, McCaffrey *et al.*, 1997).

Infeção fúngica (veja-se, por exemplo, Bernstein *et al.*, 2000; Tsuji *et al.*, 1976).

Infeção por parasitas (por exemplo, malária, tripanossomíase, helmintíase, infeções por protozoários) (veja-se, por exemplo, Andrews *et al.*, 2000).

Infeção bacteriana (veja-se, por exemplo, Onishi *et al.*, 1996).

Infeção viral (veja-se, por exemplo, Chang *et al.*, 2000).

Condições tratáveis por modulação imune (por exemplo, esclerose múltipla, diabetes autoimune, lúpus, dermatite atópica, alergias, asma, rinite alérgica, doença inflamatória do intestino; e para melhorar o enxerto de transplantes) (veja-se, por exemplo, Dangond *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1996).

Também se descrevem no presente documento composto ativos para utilização num método de tratamento do corpo humano ou animal. Tal método pode compreender administrar a tal indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ativo, preferentemente na forma de uma composição farmacêutica.

O termo "tratamento," como é usado no presente documento no contexto de tratamento de uma condição, pertence geralmente a tratamento e terapêutica, seja de um ser humano ou um animal (por exemplo, em aplicações

veterinárias), em que algum efeito terapêutico desejado é alcançado, por exemplo, a inibição do progresso da condição, e inclui uma redução na taxa de progresso, uma paragem na taxa de progresso, melhora da condição, e cura da condição. O tratamento como uma medida profilática está também incluído.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz," como é usado no presente documento, pertence a essa quantidade de um composto ativo, ou um material, composição ou forma farmacêutica que compreende um composto ativo, que é eficaz para produzir algum efeito terapêutico desejado, proporcional com uma razão de risco/benefício razoável.

O termo "tratamento" inclui tratamentos e terapêuticas de combinação, em que dois ou mais tratamentos ou terapêuticas são combinados, por exemplo, sequencialmente ou simultaneamente. Exemplos de tratamentos e terapêuticas incluem, mas não são limitados a, quimioterapia (a administração de agentes ativos, incluindo, por exemplo, fármacos, anticorpos (por exemplo, como em imunoterapia), pró-fármacos (por exemplo, como em terapêutica fotodinâmica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirurgia; terapêutica por radiação; e terapêutica génica.

Também se descreve no presente documento a utilização de um composto ativo para o fabrico de um medicamento, por exemplo, para o tratamento de uma condição proliferativa, como foi discutido acima.

Também se descreve no presente documento a utilização de um composto ativo para o fabrico de um medicamento, por exemplo, para o tratamento de condições que são conhecidas como sendo mediadas por HDAC, ou que são conhecidas como sendo tratadas por inibidores de HDAC (tal como, por

exemplo, tricostatina A), como foi discutido acima.

Também se descreve no presente documento um método para inibir HDAC numa célula que compreende a dita célula com uma quantidade eficaz de um composto ativo.

Também se descreve no presente documento um método de tratamento do corpo humano ou animal, o método que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ativo, preferentemente na forma de uma composição farmacêutica.

Os compostos ativos podem também ser usados, como foi descrito acima, em terapêuticas de combinação, isto é, em conjunto com outros agentes, por exemplo, agentes citotóxicos.

Os compostos ativos podem também ser usados como parte de um ensaio *in vitro*, por exemplo, com a finalidade de determinar se um hospedeiro candidato é provável de beneficiar-se de tratamento com o composto em questão.

Os compostos ativos podem também ser usados como um padrão, por exemplo, num ensaio, com a finalidade de identificar outros compostos ativos, outros agentes anti-proliferativos, etc.

Os compostos descritos no presente documento podem também ser usados em métodos de melhora de produção de proteínas por meio de células cultivadas (veja-se, por exemplo, Furukawa *et al.*, 1998).

Vias de Administração

O composto ativo ou composição farmacêutica que compreende o composto ativo pode ser administrado a um indivíduo por qualquer via de administração conveniente, seja sistematicamente / periféricamente ou topicamente (isto é, no local de ação desejada).

Vias de administração incluem, mas não são limitadas a, oral (por exemplo, por ingestão); bucal; sublingual; transdérmica (incluindo, por exemplo, por um sistema transdérmico, emplastro, etc.); transmucosal (incluindo, por exemplo, por um sistema transdérmico, emplastro, etc.); intranasal (por exemplo, por spray nasal); ocular (por exemplo, por gotas oculares); pulmonar (por exemplo, por inalação ou terapêutica de insuflação usando, por exemplo, via um aerossol, por exemplo, através da boca ou nariz); retal (por exemplo, por supositório ou enema); vaginal (por exemplo, por pessário); parentérica, por exemplo, por injeção, incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intracardiaca, intratecal, intra-espinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intra-articular, subaraquinoide, e intraesternal; por implante de um depot ou reservatório, por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente.

O Indivíduo

O indivíduo pode ser um animal.

O indivíduo pode ser um mamífero, um mamífero placentário, um marsupial (por exemplo, canguru, vombate), um monotremo (por exemplo, ornitorrinco), um roedor (por exemplo, uma cobaia, um hamster, um rato, um ratinho),

murino (por exemplo, um ratinho), um lagomorfo (por exemplo, um coelho), ave (por exemplo, um pássaro), canino (por exemplo, um cão), felino (por exemplo, um gato), equino (por exemplo, um cavalo), porcino (por exemplo, um porco), ovino (por exemplo, uma ovelha), bovino (por exemplo, uma vaca), um primata, símio (por exemplo, um macaco ou bugio), um macaco (por exemplo, sagui, babuíno), um bugio (por exemplo, gorila, chimpanzé, orangotango, gibão), ou um ser humano.

Além disso, o indivíduo pode estar qualquer das suas formas de desenvolvimento, por exemplo, um feto.

Numa forma de realização preferida, o indivíduo é um ser humano.

Formulações

Embora seja possível que o ingrediente ativo seja administrado em separado, é preferível apresentá-lo como uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação) que compreende pelo menos um ingrediente ativo, como foi definido acima, junto com um ou mais portadores farmacêuticamente aceitáveis, excipientes, tampões, adjuvantes, estabilizantes, ou outros materiais bem conhecidos aos peritos na especialidade e opcionalmente outros agentes terapêuticos.

Também se descrevem no presente documento composições farmacêuticas, como foi definido acima, e métodos de preparação de uma composição farmacêutica que compreende misturar pelo menos um ingrediente ativo, como foi definido acima, junto com um ou mais portadores farmacêuticamente aceitáveis, excipientes, tampões, adjuvantes, estabilizantes, ou outros materiais, como descrito no

presente documento.

O termo "farmaceuticamente aceitável" como é usado no presente documento pertence a compostos, materiais, composições, e/ou formas farmacêuticas que são, dentro do âmbito do julgamento médico sensato, adequadas para utilização em contato com os tecidos de um indivíduo (por exemplo, ser humano) sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, proporcional com uma razão de risco/benefício razoável. Cada portador, excipiente, etc. precisa também ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação.

As formulações podem convenientemente ser apresentadas em forma farmacêutica unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na especialidade de farmácia. Tais métodos incluem a etapa de colocar em associação o ingrediente ativo com o portador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas por meio da colocação de maneira uniforme e profunda em associação o ingrediente ativo com portadores líquidos ou portadores sólidos finamente divididos ou ambos, e então se for necessário modelar o produto.

As formulações podem ser na forma de líquidos, soluções, suspensões, emulsões, comprimidos, pastilhas, grânulos, pós, cápsulas, trociscos, pílulas, ampolas, supositórios, pessários, pomadas, géis, pastas, cremes, sprays, espumas, loções, óleos, boluses, electuários, ou aerossóis.

As formulações adequadas para administração oral (por exemplo, por ingestão) podem ser apresentadas como unidades

discretas tais como cápsulas, trociscos ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou suspensão num líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão líquida óleo-em-água ou uma emulsão líquida água-em-óleo; como um bolus; como um electuário; ou como uma pasta.

Um comprimido pode ser feito por meio de compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos comprimidos podem ser preparados por meio da compressão do ingrediente ativo numa máquina adequada numa forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um ligante (por exemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrante (por exemplo, glicolato de amido de sódio, povidona reticulada, carboximetil celulose de sódio reticulada), agente de dispersão ou tensioativo. Os comprimidos moldados podem ser feitos por meio de moldagem numa máquina adequada uma mistura do composto em pó humedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou pontuados e podem ser formulados de modo a proporcionar libertação lenta ou controlada do ingrediente ativo nos mesmos usando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em proporções variadas para proporcionar o perfil de libertação desejado. Os comprimidos podem opcionalmente ser proporcionados com um revestimento entérico, para proporcionar libertação em partes do intestino que não no estômago.

As formulações adequadas para administração tópica (por exemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal, e sublingual) podem ser formuladas como uma pomada, creme, suspensão, loção, pó, solução, pasta, gel, spray, aerossol,

ou óleo. Alternativamente, uma formulação pode compreender um sistema transdérmico ou um curativo tal como uma bandagem ou emplastro adesivo impregnado com ingredientes ativos e opcionalmente um ou mais excipientes ou diluentes.

As formulações adequadas para administração tópica na boca incluem pastilhas que compreendem o ingrediente ativo numa base aromatizada, usualmente sucrose e acácia ou tragacanto; pastilhas que compreendem o ingrediente ativo numa base inerte tais como gelatina e glicerina, ou sucrose e acácia; e colutórios que compreendem o ingrediente ativo num portador líquido adequado.

As formulações adequadas para administração tópica ao olho também incluem gotas oculares em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso num portador adequado, especialmente um solvente aquoso para o ingrediente ativo.

As formulações adequadas para administração nasal, em que o portador é um sólido, incluem um pó grosso que tem um tamanho de partícula, por exemplo, no intervalo de cerca de 20 a cerca de 500 micrones que é administrado da maneira em que o pó para inalações é tomado, isto é, por meio de inalação rápida através da passagem nasal de um recipiente do pó segurado próximo ao nariz. Formulações adequadas em que o portador é um líquido para administração como, por exemplo, spray nasal, gotas nasais, ou por meio de administração em aerossol por nebulizador, incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo.

As formulações adequadas para administração tópica via a pele incluem pomadas, cremes, e emulsões. Quando forem formuladas numa pomada, o ingrediente ativo pode opcionalmente ser utilizado com uma base de pomada miscível em água ou uma parafínica. Alternativamente, os

ingredientes ativos podem ser formulados num creme com uma base de creme óleo-em-água. Se for desejado, a fase aquosa da base de creme pode incluir, por exemplo, pelo menos cerca de 30% p/p de um álcool polihídrico, isto é, um álcool que tem dois ou mais grupos hidroxilo tais como propileno glicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno glicol e misturas dos mesmos. As formulações tópicas podem incluir desejavelmente um composto que aumenta a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou outras áreas afetadas. Exemplos de tais aumentadores de penetração dérmica incluem dimetilsulfóxido e análogos relacionados.

Quando forem formuladas como uma emulsão tópica, a fase oleosa pode compreender opcionalmente meramente um emulsionante (de outro modo conhecido como um emulgente), ou pode compreender uma mistura de pelo menos um emulsionante com uma gordura ou um óleo ou com ambos uma gordura e um óleo. Preferentemente, um emulsionante hidrofílico é incluído junto com um emulsionante lipofílico que age como um estabilizante. É também preferido incluir ambos um óleo e uma gordura. Juntos, o(s) emulsionante(s) com ou sem estabilizante(s) constitui(em) a assim chamada cera de emulsificação, e a cera junto com o óleo e/ou gordura constituem a assim chamada base de pomada de emulsificação que forma a fase dispersa oleosa das formulações de creme.

Emulgentes e estabilizantes de emulsão adequados incluem Tween 60, Span 80, álcool cetostearílico, álcool mirístico, monoestearato de glicerilo e lauril sulfato de sódio. A escolha de óleos ou gorduras adequadas para a formulação baseia-se em alcançar as propriedades cosméticas desejadas, uma vez que a solubilidade do composto ativo na maioria dos óleos prováveis para serem usados em

formulações de emulsão farmacêutica pode ser muito baixa. Assim o creme deveria preferentemente ser um produto lavável que não manche e não gorduroso com consistência adequada para evitar o vazamento dos tubos ou outros recipientes. Ésteres alquílicos mono ou dibásicos de cadeia linear ou ramificada tais como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propileno glicol de ácidos gordos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo ou uma mistura de ésteres de cadeia ramificada conhecidos como Crodamol CAP podem ser usados, os últimos três sendo ésteres preferidos. Estes podem ser usados em separado ou em combinação dependendo das propriedades requeridas. Alternativamente, lípidos de alto ponto de fusão tais como parafina mole branca e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais podem ser usados.

As formulações adequadas para administração retal podem ser apresentadas como um supositório com uma base adequada que compreende, por exemplo, manteiga de cacau ou um salicilato.

As formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em spray contendo além do ingrediente ativo tais portadores que são conhecidos na especialidade como sendo apropriados.

As formulações adequadas para administração parentérica (por exemplo, por injeção, incluindo cutânea, subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) incluem soluções de injeção estéreis, livres de pirogênio, isotónicas, aquosas e não aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação

isotónica com o sangue do destinatário pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes de espessamento, e lipossomas ou outros sistemas microparticulados que são projetados para direcionar o composto aos componentes do sangue ou um ou mais órgãos. Exemplos de veículos isotónicos adequados para utilização em tais formulações incluem Injeção de Cloreto de Sódio, Solução de Ringer, ou Solução de Ringer Lactado. Tipicamente, a concentração do ingrediente ativo na solução é de cerca de 1 ng/ml a cerca de 10 mg/ml, por exemplo, de cerca de 10 ng/ml a cerca de 1 mg/ml. As formulações podem ser apresentadas em recipientes vedados de dose única ou de múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos, e podem ser armazenadas numa condição seca por congelamento (liofilizada) que requer somente a adição do portador líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes de utilização. Soluções e suspensões de injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos, e comprimidos. As formulações podem ser na forma de lipossomas ou outros sistemas microparticulados que são projetados para direcionar o composto ativo aos componentes do sangue ou um ou mais órgãos.

Dosagem

Será apreciado que dosagens apropriadas dos compostos ativos, e composições que compreendem os compostos ativos, podem variar de paciente a paciente. A determinação da dosagem ótima envolverá geralmente o equilíbrio do nível de benefício terapêutico contra qualquer risco ou efeitos secundários deletérios dos tratamentos descritos no presente documento. O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores incluindo, mas não é limitada a, a atividade do composto particular, a via de

administração, o tempo de administração, a taxa de excreção do composto, a duração do tratamento, outros fármacos, compostos, e/ou materiais usados em combinação, e a idade, sexo, peso, condição, saúde geral, e histórico médico anterior do paciente. A quantidade de composto e via de administração estará em último caso no critério do médico, embora geralmente a dosagem será para alcançar concentrações locais no local de ação que alcancem o efeito desejado.

A administração *in vivo* pode ser realizada numa dose, de maneira contínua ou de maneira intermitente ao longo do curso de tratamento. Os métodos de determinação dos meios mais eficazes e dosagem de administração são bem conhecidos aos peritos na especialidade e variarão com a formulação usada para terapêutica, o propósito da terapêutica, a célula alvo a ser tratada, e o indivíduo a ser tratado. Administrações únicas ou múltiplas podem ser levadas a cabo com o padrão e nível de dose a ser selecionado pelo médico que está a atender.

Em geral, uma dose adequada do composto ativo é no intervalo de cerca de 0,1 a cerca de 250 mg por quilograma de peso corporal do indivíduo por dia. Onde o ingrediente ativo é um sal, um éster, pró-fármaco, ou similares, a quantidade administrada é calculada com base no composto parental e assim o peso real a ser usado é aumentado de maneira proporcional.

Kits

Também se descreve no presente documento um kit que compreende (a) o ingrediente ativo, preferentemente proporcionado num recipiente adequado e/ou com embalagem adequada; e (b) instruções para utilização, por exemplo,

instruções escritas sobre como administrar o composto ativo.

As instruções escritas podem também incluir uma lista de indicações para as quais o ingrediente ativo é um tratamento adequado.

EXEMPLOS

Os seguintes são exemplos que são proporcionados unicamente para ilustrar a presente invenção.

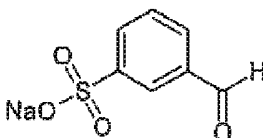
Geral

Os espectros de ^1H RMN foram registados a temperatura ambiente com os espectrómetros WH-90/DS ou Mercury 200 (Varian). As medições de HPLC foram realizadas num sistema de Gilson Modelo 302 equipado com um espectrofotómetro. As análises elementais foram obtidas com um instrumento Carlo Erba EA 1108. Os pontos de fusão foram medidos num aparelho de ponto de micro fusão "Boëtius" ou "Fisher" e não estão corrigidos. Silicagel, 0,035 - 0,070 mm, (Acros) foi utilizado para cromatografia em coluna. Todos os solventes foram purificados antes da utilização por meio de técnicas de rotina. Para isolar produtos de reação, os solventes foram removidos por meio de evaporação usando um evaporador giratório a vácuo, a temperatura do banho de água não excede 40°C.

Vários reagentes foram comprados de Sigma-Aldrich (The Old Brickyard, New Road, Gillingham, Dorset, RU), Acros Organics (Janssens Pharmaceuticaaan 3A, 2440 Geel, Bélgica), Lancaster Synthesis Ltd. (Eastgate, White Lund, Morecambe, Lancashire, LA3 3DY, RU), e Maybridge plc (Trevillet, Tingagel, Cornwall, PL34 0HW, RU).

Exemplo de Referência 1

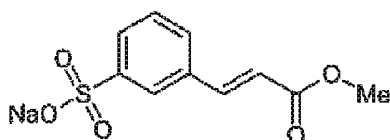
Ácido 3-formilbenzenosulfônico, sal de sódio (1)



Óleo (5 ml) foi colocado num recipiente de reação e benzaldeído (2,00 g, 18,84 mmol) foi adicionado lentamente sem exceder a temperatura da mistura de reação mais de 30°C. A solução obtida foi agitada a 40°C durante dez horas e a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi vertida em gelo e extraída com acetato de etilo. A fase aquosa foi tratada com CaCO₃ até a evolução de CO₂ ter cessado (pH~6-7), então o CaSO₄ precipitado foi retirado por filtração e lavado com água. O filtrado foi tratado com Na₂CO₃ até o pH do meio de reação ter aumentado até pH 8, o CaCO₃ obtido foi retirado por filtração e a solução de água foi evaporada em vácuo. O resíduo foi lavado com metanol, as lavagens foram evaporadas e o resíduo foi seco em dessecador em P₂O₅ o que proporciona o composto do título (2,00 g, 51%). ¹H RMN (D₂O), δ: 7,56-8,40 (4H, m); 10,04 ppm [1H, s].

Exemplo de Referência 2

Éster metílico do ácido 3-(3-sulfofenil)acrílico, sal de sódio (2)

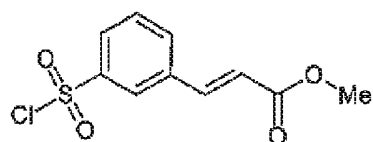


Sal de sódio do ácido 3-formilbenzenosulfônico (1) (1,00 g, 4,80 mmol), carbonato de potássio (1,32 g, 9,56

mmol), fosfonoacetato de trimetilo (1,05 g, 5,77 mmol) e água (2 ml) foram agitados a temperatura ambiente durante 30 min., o sólido precipitado foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado foi evaporado e o composto do título (2) foi obtido como um sólido branco (0,70 g, 55%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 3,68 (3H, s); 6,51 (1 H, d, $J = 16,0$ Hz); 7,30-7,88 (5H, m).

Exemplo de Referência 3

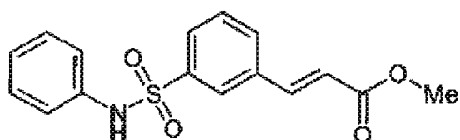
Éster metílico do ácido 3-(3-clorosulfonilfenil)acrílico (3)



Ao sal de sódio de éster metílico do ácido 3-(3-sulfofenil)acrílico (2) (0,670 g, 2,53 mmol) benzeno (2 ml), cloreto de tionilo (1,508 g, 0,9 ml, 12,67 mmol) e 3 gotas de dimetilformamida foram adicionados e a suspensão resultante foi agitada ao refluxo durante uma hora. A mistura de reação foi evaporada, o resíduo foi dissolvido em benzeno (3 ml), filtrado e o filtrado foi evaporado para dar o composto do título (0,640 g, 97%).

Exemplo de Referência 4

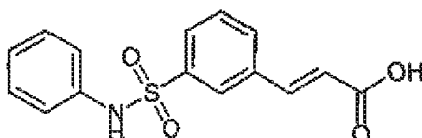
Éster metílico do ácido 3-(3-fenilsulfamoilfenil)acrílico (4a)



Uma solução de éster metílico do ácido 3-(3-clorosulfonilfenil)acrílico (3) (0,640 g, 2,45 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionada a uma mistura de anilina (0,465 g, 4,99 mmol) e piridina (1 ml), e a solução resultante foi agitada a 50°C durante uma hora. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi dividido em partições entre acetato de etilo e 10% HCl. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, NaCl saturado, e seca (Na₂SO₄). O solvente foi removido e o resíduo foi submetido a cromatografia em sílica gel com clorofórmio-acetato de etilo (7:1, v/v) como eluente. O produto obtido foi lavado com dietil éter para dar o composto do título (0,226 g, 29%). ¹H RMN (CDCl₃, HMDSO), δ: 3,72 (3H, s); 6,34 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,68 (1H, s 1); 6,92-7,89 (10H, m).

Exemplo de Referência 5

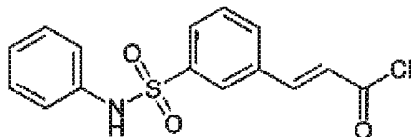
ácido 3-(3-fenilsulfamoilfenil)acrílico (5a)



Éster metílico do ácido 3-(3-fenilsulfamoilfenil)acrílico (4a) (0,220 g, 0,69 mmol) foi dissolvido em metanol (3 ml), 1 N NaOH (2,08 ml, 2,08 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi dividida em partições entre acetato de etilo e água. A camada aquosa foi acidificada com HCl a 10% e agitada durante 30 min. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com água e seco em dessecador em P₂O₅ para dar o composto do título como um sólido branco (0,173 g, 82%).

Exemplo de Referência 6

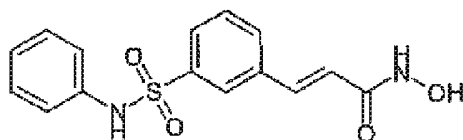
cloreto de 3-(3-fenilsulfamoilfenil)acrilóilo (**6a**)



A uma suspensão de ácido 3-(3-fenilsulfamoilfenil)acrílico (**5a**) (0,173 g, 0,57 mmol) em diclorometano (2,3 ml) cloreto de oxalilo (0,17 ml, 1,95 mmol) e uma gota de dimetilformamida foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 40°C durante uma hora e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título bruto (0,185 g).

Exemplo 7

N-Hidroxi-3-(3-fenilsulfamoilfenil)acrilamida (**7a**)
(PX105684)

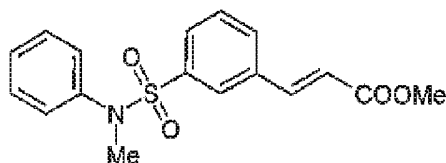


A uma suspensão de cloridrato de hidroxilamina (0,200 g, 2,87 mmol) em tetrahydrofurano (3,5 ml) uma solução saturada de NaHCO₃ (2,5 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 10 min. À mistura de reação uma solução de cloreto de 3-(3-fenilsulfamoilfenil)acrilóilo (**6a**) (0,185 g) em tetrahydrofurano (2,3 ml) foi adicionada e agitada a temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação foi dividida em partições entre acetato de etilo e HCl a 2 N. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e NaCl saturado, o solvente foi removido e o resíduo foi lavado com acetonitrilo e dietil éter.

O composto do título foi obtido como um sólido branco (0,066 g, 36%), p.f. 172°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 6,49 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 7,18-8,05 (10H, m); 9,16 (1 H, s l); 10,34 (1H, s); 10,85 ppm (1H, s l). Análise de HPLC em coluna C_{18} Symmetry: impurezas 4% (tamanho da coluna 3,9x150 mm; fase móvel acetonitrilo - tampão fosfato a 0,1 M (pH 2,5), 40:60; concentração da amostra 1 mg/ml; taxa de fluxo 0,8 ml/ min; detetor UV 220 nm). Anal. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, %: C 56,59, H 4,43, N 8,80. Encontrado, %: C 56,28, H 4,44, N 8,56.

Exemplo de Referência 8

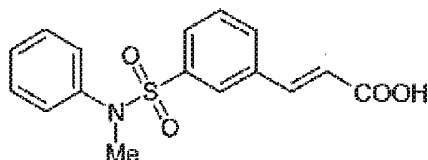
Éster metílico do ácido 3-[3-(metilfenilsulfamoi)fenil]acrílico (4b)



Uma solução de éster metílico do ácido 3-(3-clorosulfonilfenil)acrílico (3) (0,440 g, 1,68 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionada a uma mistura de N-metilanilina (0,364 g, 3,40 mmol) e piridina (0,5 ml), e a solução resultante foi agitada a 50°C durante uma hora. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi dividido em partições entre acetato de etilo e HCl a 10%. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, NaCl saturado, e seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido e o resíduo foi submetido a cromatografia em sílica gel com clorofórmio-acetato de etilo (15:1, v/v) como eluente. O produto obtido foi lavado com dietil éter para dar o composto do título (0,155 g, 28%). ^1H RMN (CDCl_3 , HMDSO), δ : 3,12 (3H, s); 3,74 (3H, s); 6,34 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 6,97-7,74 (10H, m).

Exemplo de Referência 9

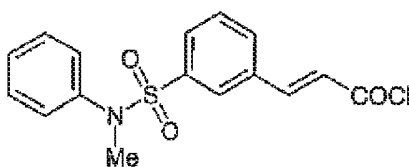
Ácido 3-[3-(metilfenilsulfamoil)fenil]acrílico (5b)



Éster metílico do ácido 3-[3-(metilfenilsulfamoil)fenil]acrílico (**4b**) (0,150 g, 0,45 mmol) foi suspenso em metanol (2 ml), solução de NaOH a 1 N (1,35 ml, 1,35 mmol) foi adicionada e a solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi dividida em partições entre acetato de etilo e água. A camada aquosa foi acidificada com HCl a 10% e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, NaCl saturado, e seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido para dar o composto do título (0,135 g, 94%).

Exemplo de Referência 10

cloreto de 3-[3-metilfenilsulfamoil)fenil]acrilóilo (**6b**)

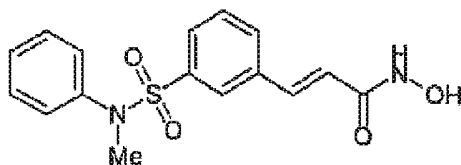


A uma suspensão de ácido 3-[3-(metilfenilsulfamoil)fenil]acrílico (**5b**) (0,135 g, 0,42 mmol) em diclorometano (2,3 ml) cloreto de oxalilo (0,17 ml, 1,95 mmol) e uma gota de dimetilformamida foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 40°C durante uma hora e concentrada sob pressão reduzida para dar o

composto do título bruto (0,142 g).

Exemplo 11

N-Hidroxi-[3-(3-metilfenilsulfamoil)fenil]acrilamida (7b)
(PX105685)

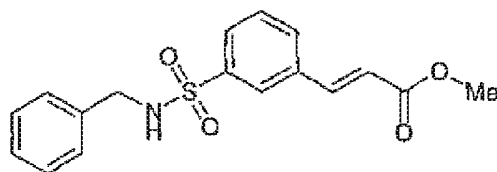


A uma suspensão de cloridrato de hidroxilamina (0,200 g, 2,87 mmol) em tetrahidrofurano (3,5 ml) uma solução saturada de NaHCO₃ (2,5 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 10 min. À mistura de reação uma solução de cloreto de 3-[3-(metilfenilsulfamoil)fenil]acrilóilo (6b) (0,142 g) em tetrahidrofurano (2,3 ml) foi adicionada e agitada a temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação foi dividida em partições entre acetato de etilo e HCl a 2 N. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e NaCl saturado, o solvente foi removido e o resíduo foi lavado com dietil éter.

O composto do título foi obtido como um sólido branco (0,062 mg, 42%), p.f. 152°C. ¹H RMN (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 3,16 (3H, s); 6,47 (1 H, d, J = 16,0 Hz); 7,03-7,96 (10H, m); 9,09 (1H, s l); 10,78 ppm (1H, s l). Análise de HPLC em coluna C₁₈ Symmetry: impurezas 1,7% (tamanho da coluna 3,9x150 mm; fase móvel acetonitrilo-0,1 M fosfato tampão (pH 2,5), 40:60; concentração da amostra 1 mg/ml; taxa de fluxo 1,0 ml/ min; detetor UV 220 nm). Anal. Calculado para C₁₆H₁₆N₂O₄S, %: C 57,82, H 4,85, N 8,43. Encontrado, %: C 57,82, H 4,83, N 8,35.

Exemplo de Referência 28

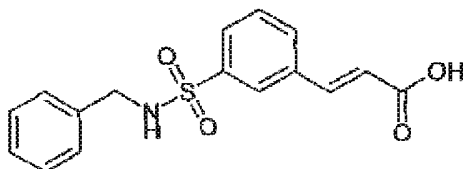
Éster metílico do ácido 3-(3-benzilsulfamoil-fenil)-acrílico (4 g)



Uma solução de éster metílico do ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) (0,40 g, 1,53 mmol) em dioxano (5,0 ml) foi adicionada a uma mistura de 4-benzilamina (0,17 ml, 1,53 mmol) em dioxano (1,0 ml) e NaHCO_3 (0,26 g, 3,06 mmol) em água (3,0 ml), e a solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi dividido em partições entre acetato de etilo e HCl a 2 N. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, NaCl saturado, e seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido e o resíduo foi submetido a cromatografia em sílica gel com éter de petróleo-acetato de etilo (2:1, v/v) como eluente. O produto obtido foi lavado com dietil éter para dar o composto do título (0,29 g, 57%).

Exemplo de Referência 29

ácido 3-(3-benzilsulfamoil-fenil)-acrílico (5 g)

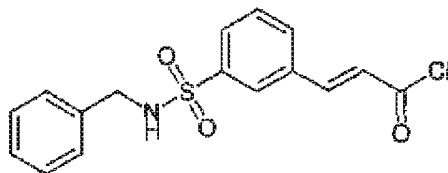


A uma suspensão de éster metílico do ácido 3-(3-benzilsulfamoil-fenil)-acrílico (4 g) (0,29 g, 0,87 mmol)

em metanol (4,5 ml) solução de NaOH a 1 N (2,60 ml, 2,60 mmol) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi dividida em partições entre acetato de etilo e água. A camada aquosa foi acidificada com HCl a 2 N solução e agitado durante 30 min. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com água e seco em dessecador em P₂O₅ para dar o composto do título como um sólido branco (0,22 g, 81%). ¹H RMN (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 4,05 (2H, d, J = 6,4 Hz); 6,60 (1 H, d, J = 16,0 Hz); 7,27 (4H, s), 7,52-8,09 (6H, m); 8,20 (1H, t, J = 6,4 Hz); 12,58 (1H, s l).

Exemplo de Referência 30

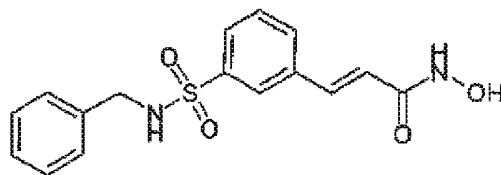
cloreto de 3-(3-benzilsulfamoil-fenil)-acrilóilo (6 g)



A uma suspensão de ácido 3-(3-(benzilsulfamoil-fenil)-acrilíco (5 g) (0,16 g, 0,52 mmol) em diclorometano (2,0 ml) cloreto de oxalilo (0,16 ml, 1,79 mmol) e uma gota de dimetilformamida foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 40°C durante uma hora e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título bruto (0,17 g).

Exemplo 31

N-Hidroxi-3-(3-benzilsulfamoil)-fenil)-acrilamida (7 g)
(PX106511)

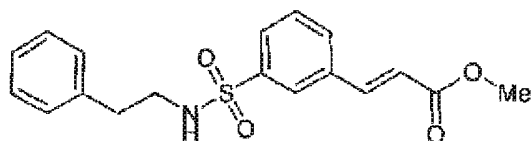


A uma suspensão de cloridrato de hidroxilamina (0,18 g, 2,60 mmol) em tetrahidrofurano (3,0 ml) uma solução saturada de NaHCO₃ (2,5 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 10 min. À mistura de reação uma solução de cloreto de 3-(3-benzilsulfamoil)-fenil)-acrilóilo (**6 g**) (0,17 g) em tetrahidrofurano (2,0 ml) foi adicionada e agitada a temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação foi dividida em partições entre acetato de etilo e HCl a 2 N. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e NaCl saturado, e o solvente foi removido.

O resíduo foi cristalizado a partir de acetato de etilo que dá o composto do título (0,12 g, 68%), p.f. 179°C. ¹H RMN (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 4,02 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 6,53 (d, 1H, J = 16,0 Hz); 7,25 (s, 5H); 7,39-8,03 (m, 5H); 8,20 (t, 1 H, J = 6,4 Hz); 9,12 (s l, 1H); 10,80 (s l, 1H). Análise de HPLC em coluna C₁₈-Zorbax SB: impurezas 5% (tamanho da coluna 4,6x150 mm; fase móvel acetonitrilo - 0,1% H₃PO₄, gradiente de 30 a 100%; concentração da amostra 0,5 mg/ml; taxa de fluxo 1,5 ml/min; detetor UV 230 nm). Anal. Calculado para C₁₆H₁₆N₂O₄S, %: C 57,82, H 4,85, N 8,43, S 9,6. Encontrado, %: C 57,59, H 4,82, N 8,14, S 9,6.

Exemplo de Referência 32

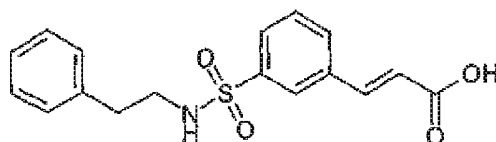
Éster metílico do ácido 3-(3-fenetilsulfamoil-fenil)-acrilico (**4h**)



Uma solução de éster metílico do ácido 3-(3-clorosulfonilfenil)-acrílico (3) (0,40 g, 1,53 mmol) em dioxano (5,0 ml) foi adicionada a uma mistura de 4-fenetilamina (0,19 ml, 1,53 mmol) em dioxano (1,0 ml) e NaHCO_3 (0,26 g, 3,06 mmol) em água (3,0 ml) e a solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi dividido em partições entre acetato de etilo e HCl a 2 N. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, NaCl saturado, e seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido e o resíduo foi submetido a cromatografia em sílica gel com éter de petróleo-acetato de etilo (2:1, v/v) como eluente. O produto obtido foi lavado com dietil éter para dar o composto do título (0,43 g, 82%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 2,69 (2H, m); 2,98 (2H, m); 3,72 (3H, s); 6,72 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 7,05-7,43 (5H, m); 7,54-8,14 (6H, m).

Exemplo de Referência 33

Ácido 3-(3-fenetilsulfamoil-fenil)-acrílico (5h)

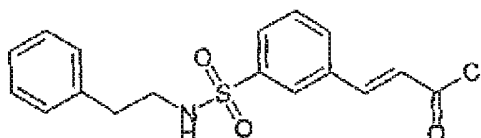


A uma suspensão de éster metílico do ácido 3-(3-fenetilsulfamoil-fenil)-acrílico (4h) (0,20 g, 0,58 mmol) em metanol (3,0 ml) solução de NaOH a 1 N (1,75 ml, 1,75 mmol) foi adicionada e a solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi dividida em partições entre acetato de etilo e água. A camada aquosa foi acidificada com HCl a 2 N solução e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água, NaCl saturado, e seca (Na_2SO_4). O solvente foi removido e o resíduo foi lavado com éter para dar o composto do título como um sólido branco (0,15 g,

77%).

Exemplo de Referência 34

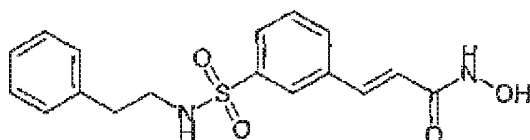
Cloreto de 3-(3-fenetilsulfamoil-fenil)-acrilóilo (**6h**)



A uma suspensão de ácido 3-(3-fenetilsulfamoil-fenil)-acrílico (**5h**) (0,15 g, 0,45 mmol) em diclorometano (2,0 ml) cloreto de oxalilo (0,14 ml, 1,57 mmol) e uma gota de dimetilformamida foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 40°C durante uma hora e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título bruto (0,16 g).

Exemplo 35

N-Hidroxi-3-(3-fenetilsulfamoil)-fenil)-acrilamida (**7h**)
(PX106512)



A uma suspensão de cloridrato de hidroxilamina (0,16 g, 2,25 mmol) em tetrahidrofurano (3,0 ml) uma solução saturada de NaHCO₃ (2,0 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 10 min. À mistura de reação uma solução de cloreto de 3-(3-fenetilsulfamoil)-fenil)-acrilóilo (**6h**) (0,16 g) em tetrahidrofurano (2,0 ml) foi adicionada e agitada a temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação

foi dividida em partições entre acetato de etilo e HCl a 2 N. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e NaCl saturado, e o solvente foi removido.

O resíduo foi cristalizado a partir de diclorometano-éter que dá o composto do título (0,10 g, 66%), p.f. 114°C. ¹H RMN (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 2,67 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 6,55 (d, 1 H, J = 16,0 Hz); 7,00-8,05 (m, 11H); 9,12 (s 1, 1 H); 10,78 (s 1, 1H). Análise de HPLC em coluna C₁₈-Zorbax SB: impurezas 5% (tamanho da coluna 4,6x150 mm; fase móvel acetonitrilo - 0,1% H₃PO₄, gradiente de 30 a 100%; concentração da amostra 1,0 mg/ml; taxa de fluxo 1,5 ml/min; detetor: UV 230 nm). Anal. Calculado para C₁₇H₁₈N₂O₄S, %: C 58,94, H 5,24, N 8,09, S 9,26. Encontrado, %: C 58,81, H 5,16, N 8,00, S 9,05.

Atividade Biológica

Os compostos candidatos foram avaliados para a sua capacidade de inibir a atividade de desacetilase (ensaios bioquímicos) e para inibir a proliferação celular (ensaios de anti-proliferação à base de células), como será descrito a seguir.

Ensaio Primário: Atividade de Desacetilase

De maneira breve, este ensaio baseia-se na libertação de acetato radioativo de um fragmento de histona marcado radioativamente pela ação de enzima HDAC. Os compostos de teste, que inibem HDAC, reduzem o rendimento de acetato radioativo. O sinal (por exemplo, contagens de cintilação) medido na presença e ausência de um composto de teste proporciona uma indicação dessa capacidade do composto de inibir a atividade de HDAC. Atividade diminuída indica inibição aumentada pelo composto de teste.

O fragmento de histona foi uma sequência N-terminal da histona H4, e foi marcado com grupos acetilo radioativamente marcado usando acetilcoenzima A tritiada (coA) em conjunto com uma enzima que é o domínio de histona acetil-transferase do coativador transcricional p300. 0,33 mg de péptido H4 (os 20 aminoácidos de N-terminal de histona H4, sintetizados usando métodos convencionais) foram incubados com domínio de acetiltransferase de histona p300 etiquetado com cauda de His6 (aminoácidos 1195-1673, expressos em estirpe de *E. coli* BLR(DE3)pLysS (Novagen, N° de Catálogo 69451-3) e 3H- acetil coA (10 µL de 3,95 Ci/mmol; de Amersham) num volume total de 300 µL de tampão HAT (50 mM de TrisCl pH 8, 5% de glicerol, 50 mM de KCl, 0,1 mM de ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA), 1 mM de ditioneitol (DTT) e 1 mM de 4-(2-ami- noetil)-benzenosulfonilfluoreto (AEBSF)). A mistura foi incubada a 30°C durante 45 min após que o His-p300 foi removido usando agarose de ácido trinitriloacético - níquel (Qiagen, N° de Catálogo 30210). O péptido acetilado foi então separado de acetil coA livre por meio de cromatografia de exclusão por tamanho em Sephadex G-15 (Sigma G-15-120), usando H₂O destilada como a fase móvel.

Após a purificação do fragmento de histona radiomarcado, foi incubado com uma fonte de HDAC (por exemplo, um extrato de células HeLa (uma fonte rica de HDAC), HDAC1 ou HDAC2 recombinantemente produzido) e qualquer acetato libertado foi extraído em uma fase orgânica e quantitativamente determinado usando contagem de cintilação. Por meio da inclusão de um composto de teste com a fonte de HDAC, essa capacidade do composto de inibir a HDAC foi determinada.

Extrato de Célula HeLa

O extrato de célula HeLa foi feito a partir de células HeLa (N° de Ref. de ATCC CCL-2) por meio de descongelamento três vezes em 60 mM de TrisCl pH 8,0, 450 mM de NaCl, 30% de glicerol. Dois volumes de célula de tampão de extração foram usados, e material particulado foi retirado por centrifugação (20800 g, 4°C, 10 min). O extrato de sobrenadante que tem atividade de desacetilase foi aliqotado e congelado para armazenamento.

HDAC1 e HDAC2 Recombinantemente Produzidos

Plasmídeos recombinantes foram preparados como se segue.

HDAC1 humano de comprimento completo foi clonado por PCR usando uma biblioteca de ADNc Xgt11 Jurkat (Clontech-HL5012b). O fragmento amplificado foi inserido nos locais de EcoRI-SalI do vetor pFlag-CTC (Sigma-E5394), na grelha com a etiqueta Flag. Um segundo PCR foi levado a cabo com a finalidade de amplificar um fragmento contendo a sequência de HDAC1 fusionado à etiqueta Flag. O fragmento resultante foi subclonado nos locais de EcoRI-SacI do vetor de transferência de baculovírus pAChTL-C (Pharminggen-21466P).

HDAC2 humano de comprimento completo foi subclonado em vetor de transferência de baculovírus pAChLT-A (Pharminggen-21464P) por meio de amplificação por PCR do fragmento de EcoRI-SacI de uma construção HDAC2-pFlag-CTC.

A expressão e purificação de proteína recombinante foram realizadas como se segue.

Baculovírus recombinantes de HDAC1 e HDAC2 foram

construídos usando o Kit de Transfecção BaculoGold (Pharmingen-554740). Vetores de transferência foram co-transfectados em células de inseto SF9 (Pharmingen-21300C). A amplificação de vírus recombinantes foi realizada de acordo com o Manual de Instrução de Pharmingen. As células SF9 foram mantidas em meio SF900 livre de soro (Gibco 10902-096).

Para a produção de proteínas, 2×10^7 células foram infectadas com o vírus recombinante apropriado durante 3 dias. As células foram então colhidas e giradas a 3.000 rpm durante 5 minutos. Foram então lavadas duas vezes em PBS e ressuspensas em 2 volumes de precipitado de tampão de lise (25 mM de HEPES pH 7,9, 0,1 mM de EDTA, 400 mM de KCl, 10% de glicerol, 0,1% de NP-40, 1 mM de AEBSF). As células ressuspensas foram congeladas em gelo seco e descongeladas a 37°C 3 vezes e centrifugadas durante 10 minutos a 14.000 rpm. O sobrenadante foi colhido e incubado com 300 µl de suspensão de esfera de agarose de Ni-NTA a 50% (Qiagen-30210). A incubação foi levada a cabo a 4°C durante 1 hora numa roda giratória. A suspensão foi então centrifugada a 500 g durante 5 minutos. As esferas foram lavadas duas vezes em 1 ml de tampão de lavagem (25 mM de HEPES pH 7,9, 0,1 mM de EDTA, 150 mM de KCl, 10% de glicerol, 0,1% de NP-40, 1 mM de AEBSF). A proteína foi eluída 3 vezes em 300 µl de tampão de eluição (25 mM de HEPES pH 7,9, 0,1 mM de EDTA, 250 mM de KCl, 10% de glicerol, 0,1% de NP-40, 1 mM de AEBSF) contendo concentrações crescentes de imidazol: 0,2 M, 0,5 M e 1 M. Cada eluição foi realizada durante 5 minutos a temperatura ambiente. A proteína eluída foi mantida em 50% de glicerol a -70°C.

Método de Ensaio

Uma fonte de HDAC (por exemplo, 2 µl de extrato de

HeLa bruto, 5 µl de HDAC1 ou HDAC2; em tampão de eluição, como acima) foi incubada com 3 µl de péptido radioativamente marcado juntamente com diluições apropriadas de compostos candidatos (1,5 µl) num volume total de 150 µl de tampão (20 mM de Tris pH 7,4, 10% de glicerol). A reação foi levada a cabo a 37°C durante uma hora, após o qual a reação foi interrompida por meio da adição de 20 µl de HCl a 1 M / acetato de sódio a 0,4 M. Então, 750 µl de acetato de etilo foi adicionado, as amostras foram submetidas a vórtex e, após a centrifugação (14000 rpm, 5 min), 600 µl da fase superior foram transferidos a um frasco contendo 3 ml de líquido de cintilação (UltimaGold, Packard, N° de Catálogo 6013329). A radioatividade foi medida usando um Analisador de Líquido de Cintilação Tri-Carb 2100TR (Packard).

A percentagem de atividade (% de atividade) para cada composto de teste foi calculada como:

$$\% \text{ de atividade} = \{ (S^C - B) / (S^o - B) \} \times 100$$

em que S^C denota o sinal medido na presença de enzima e o composto a ser testado, S^o denota o sinal medido na presença de enzima, mas na ausência do composto a ser testado, e B denota o sinal de fundo medido na ausência de ambos a enzima e o composto a ser testado. O IC50 corresponde à concentração que alcança 50% de atividade.

Os dados de IC50 para diversos compostos da presente invenção, como determinado usando este ensaio, são também mostrados no Quadro 1, a seguir.

A medição de viabilidade celular na presença de concentração crescente de composto de teste em pontos de tempo diferentes é usada para avaliar ambos a

citotoxicidade e o efeito do composto sobre a proliferação celular.

Ensaio Secundário: Proliferação Celular

Os compostos com a atividade de inibição de HDAC, como determinado usando o ensaio primário, foram subsequentemente avaliados usando ensaios secundários à base de células. As seguintes linhas celulares foram usadas:

HeLa - Linha de célula de adenocarcinoma do colo do útero humano (Nº de Ref. de ATCC CCL-2).

K11 - HPV E7 linha de queratinócito humano transformada proporcionada por Pidder Jansen-Duerr, Institut für Biomedizinische Alternsforschung, Innsbruck, Áustria. NHEK-Ad - Linha primária de queratinócito adulto humano (Cambrex Corp., East Rutherford, NJ, EUA).

JURKAT - Linha de célula T humana (Nº de ATCC TIB-152).

Método de Ensaio

As células foram cultivadas, expostas a compostos candidatos, e incubadas durante um tempo, e o número de células viáveis foi então avaliado usando o Reagente de Proliferação Celular WST-1 de Boehringer Mannheim (Nº de Catálogo 1 644 807), descrito a seguir.

As células foram colocadas em placas em placas de 96 poços a $3-10 \times 10^3$ células/poço em 100 µL de meio de cultura. No dia seguinte, diferentes concentrações de compostos candidatos foram adicionadas e as células incubadas a 37°C

durante 48 h. Subsequentemente, 10 µL/poço de reagente WST-1 foi adicionado e as células reincubadas durante 1 hora. Após o tempo de incubação, a absorvância foi medida.

WST-1 é um sal tetrazólio que é clivado a corante formazan por enzimas celulares. Uma expansão no número de células viáveis resulta num aumento na atividade global de desidrogenases mitocondriais na amostra. Este aumento na atividade de enzima leva a um aumento na quantidade de corante formazan formada, o que diretamente se correlaciona com o número de células metabolicamente ativas na cultura. O corante formazan produzido é quantificado por um espectrofotómetro de múltiplos poços de varrimento por meio da medição da absorvância da solução de corante a comprimento de onda de 450 nm (comprimento de onda de referência 690 nm).

A percentagem de atividade (% de atividade) na redução do número de células viáveis foi calculada para cada composto de teste como:

$$\% \text{ de atividade} = \{(S^C - B) / (S^o - B)\} \times 100$$

em que S^C denota o sinal medido na presença do composto a ser testado, S^o denota o sinal medido na ausência do composto a ser testado, e B denota o sinal de fundo medido em poços de controlo contendo meio somente. O IC50 corresponde à concentração que alcança 50% de atividade. Os valores de IC50 foram calculados usando o pacote de software Prism 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA), ajustando valor superior a 100 e valor inferior a 0.

Os dados de IC50 para diversos compostos da presente invenção, como determinado usando este ensaio, são também mostrados no Quadro 2, a seguir.

A medição de viabilidade celular na presença de concentração crescente de composto de teste em pontos de tempo diferentes é usada para avaliar ambos a citotoxicidade e o efeito do composto sobre a proliferação celular.

Dados Biológicos

Os dados de IC50 (ou percentagem de atividade) para diversos compostos da presente invenção, como determinado usando os ensaios descritos acima são sumarizados no Quadro 1 e Quadro 2, a seguir.

Quadro 1				
Dados de Ensaio Bioquímico				
Composto		Inibição de HDAC (IC50)		
Nº	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
	TSA	5	15	17
	Oxanflatina	38	-	-
11	PX105684	19,5	-	124
12	PX105685	238	-	600
17	PX106511	35	-	-
18	PX106512	22	458	-

Quadro 2					
Dados de Ensaio de Anti-proliferação à Base de Células					
Composto		Inibição de Proliferação Celular WST-1 (IC50)			
N°	Ref.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
	TSA	0,350	0,38	0,2	0,042
	Oxanflatina	1,1	4,56	3,53	0,260
	MS-275	-	9,16	3,1	0,365
	SAHA	-	6,82	5,37	0,750
11	PX105684	2,2	2,4	1,5	0,2
12	PX105685	7,3	-	-	-
17	PX106511	0,38	2,5	-	0,235
18	PX106512	1,9	2,4	-	0,21

Atividade

(1) (A) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como J, uma ligação de sulfonamida "indireta" (isto é, $-NHSO_2-$). Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com os seus análogos de sulfonamida "direta" (isto é, $-SO_2NH-$).

(3) (B2) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como Q², uma ligação de fenileno-meta-etileno. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com os seus análogos orto e para.

(4) (C1) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como Q¹, seja: uma ligação covalente, ou: um líder arilo que tem uma estrutura principal de pelo menos dois átomos de carbono. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e

inesperada de atividade superior em comparação com análogos que compreendem, como Q^1 , um líder arilo que tem uma estrutura principal de um átomo de carbono.

(5) (C2) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como Q^1 , uma ligação covalente. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que compreendem, como Q^1 , um líder arilo que tem uma estrutura principal de um átomo de carbono.

(6) (C3) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como Q^1 , um líder arilo que tem uma estrutura principal de pelo menos dois átomos de carbono. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que compreendem, como Q^1 , um líder arilo que tem uma estrutura principal de um átomo de carbono, e com frequência em comparação com análogos que compreendem, como Q^1 , uma ligação covalente.

(8) (A+B2) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como J, uma ligação de sulfonamida "indireta" (isto é, $-NHSO_2-$); e como Q^2 , uma ligação de fenileno-meta-etileno. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que não utilizam estes grupos.

(9) (A+C1) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como J, uma ligação de sulfonamida "indireta" (isto é, $-NHSO_2-$); e como Q^1 , seja: uma ligação covalente, ou: um líder arilo que tem uma estrutura principal de pelo menos dois átomos de

carbono. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que não utilizam estes grupos.

(10) (A+C2) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como J, uma ligação de sulfonamida "indireta" (isto é, $\text{-NHSO}_2\text{-}$); e como Q^1 , uma ligação covalente.

Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que não utilizam estes grupos.

(11) (A+C3) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como J, uma ligação de sulfonamida "indireta" (isto é, $\text{-NHSO}_2\text{-}$); e como Q^1 , um líder arilo que tem uma estrutura principal de pelo menos dois átomos de carbono. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que não utilizam estes grupos.

(15) (B2+C1) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como Q^2 , uma ligação de fenileno-meta-etileno; e, como Q^1 , seja: uma ligação covalente, ou: um líder arilo que tem uma estrutura principal de pelo menos dois átomos de carbono. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que não utilizam estes grupos.

(16) (B2+C2) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como Q^2 , uma ligação de fenileno-meta-etileno; e, como Q^1 , uma ligação covalente. Tais compostos usufruem da propriedade

surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que não utilizam estes grupos.

(17) (B2+C3) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como Q^2 , uma ligação de fenileno-meta-etileno; e, como Q^1 , um líder arilo que tem uma estrutura principal de pelo menos dois átomos de carbono. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que não utilizam estes grupos.

(21) (A+B2+C1) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como J, uma ligação de sulfonamida "indireta" (isto é, $-NHSO_2-$); como Q^2 , uma ligação de fenileno-meta-etileno; e, como Q^1 , seja: uma ligação covalente, ou: um líder arilo que tem uma estrutura principal de pelo menos dois átomos de carbono. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que não utilizam estes grupos.

(22) (A+B2+C2) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como J, uma ligação de sulfonamida "indireta" (isto é, $-NHSO_2-$); como Q^2 , uma ligação de fenileno-meta-etileno; e, como Q^1 , uma ligação covalente. Tais compostos usufruem da propriedade surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que não utilizam estes grupos.

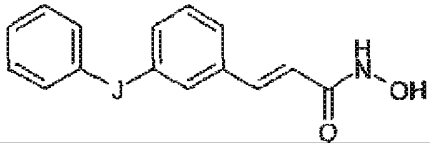
(23) (A+B2+C3) Como foi mencionado acima, numa forma de realização, os compostos utilizam, como J, uma ligação de sulfonamida "indireta" (isto é, $-NHSO_2-$); como Q^2 , uma ligação de fenileno-meta-etileno; e, como Q^1 , um líder arilo que tem uma estrutura principal de pelo menos dois átomos de carbono. Tais compostos usufruem da propriedade

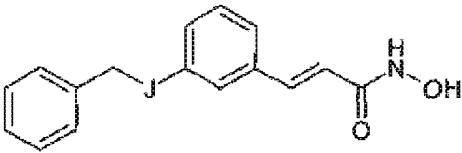
surpreendente e inesperada de atividade superior em comparação com análogos que não utilizam estes grupos.

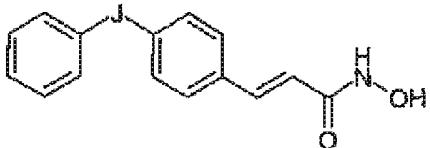
Dados Comparativos para Direção de Sulfonamida

Os dados comparativos para conjuntos de compostos, onde a única diferença em estrutura química é a direção de Sulfonamida, são mostrados a seguir.

Os compostos que utilizam, como J, uma ligação de sulfonamida "indireta" (isto é, -NHSO₂-) surpreendentemente e inesperadamente têm atividade superior em comparação com os seus análogos de sulfonamida "direta" (isto é, -SO₂NH-).

				
Composto	Q1	J	o/m/p	IC50 de HeLa
PX105684	-	-NHSO ₂ -	m	20 nM
PX089344	-	-SO ₂ NH-	m	89 nM

				
Composto	Q1	J	o/m/p	IC50 de HeLa
PX106511	-CH ₂ -	-NHSO ₂ -	m	35 nM
PX089343	-CH ₂ -	-SO ₂ NH-	m	24% @ 1 μM

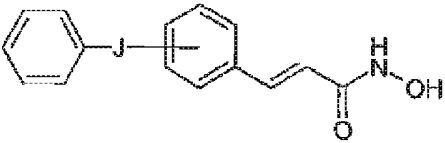
				
Composto	Q1	J	o/m/p	IC50 de HeLa
PX117450	-	-NHSO ₂ -	p	20 nM
PX106499	-	-SO ₂ NH-	p	35 nM

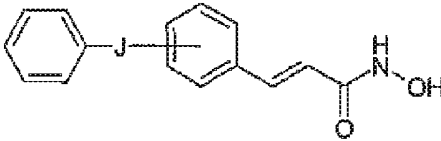
Dados Comparativos para Orientação de Líder Ácido de Fenileno-Alquileno

Os dados comparativos para conjuntos de compostos, onde a única diferença em estrutura química é a orientação orto/meta/ para do líder ácido fenileno-alkileno, são mostrados a seguir.

Em algumas formas de realização, os compostos que utilizam, como Q², uma ligação de fenileno-meta-C₁₋₇alquileno surpreendentemente e inesperadamente têm atividade superior em comparação com os seus análogos orto e para.

Para os compostos com uma ligação de sulfonamida "direta", para análogos são mais ativos que análogos meta. Surpreendentemente e inesperadamente, para os compostos com uma ligação de sulfonamida "indireta", análogos meta são tão ativos, ou mais ativos, que análogos para. Assim, os compostos que utilizam ambos, como J, uma ligação de sulfonamida "indireta" (isto é, -NH₂SO₂-) e, como Q², uma ligação de fenileno-meta-C₁₋₇alquileno, surpreendentemente e inesperadamente têm atividade superior em comparação com os seus análogos "diretos".

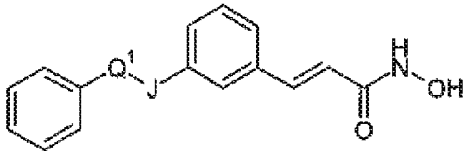
				
Composto	Q1	J	o/m/p	IC50 de HeLa
PX117448	-	-NMeSO ₂ -	o	3% @ 500 nM
PX105685	-	-NMeSO ₂ -	m	238 nM

				
Composto	Q1	J	o/m/p	IC50 de HeLa
PX116242	-	-NHSO ₂ -	o	9% @ 500 nM
PX105684	-	-NHSO ₂ -	m	20 nM
PX117450	-	-NHSO ₂ -	p	20 nM

Dados Comparativos para Líder Arilo, Q¹

Os dados comparativos para conjuntos de compostos, onde a única diferença em estrutura química é o líder arilo, são mostrados a seguir.

Os compostos que utilizam, como Q¹, seja: uma ligação covalente, ou: um líder arilo que tem uma estrutura principal de pelo menos dois átomos de carbono surpreendentemente e inesperadamente têm atividade superior em comparação com os seus análogos que compreendem, como Q¹, um líder arilo que tem uma estrutura principal de um átomo de carbono. A observação de que, como Q¹, uma estrutura principal de um átomo dá atividade substancialmente reduzida em comparação com uma ligação covalente, mas que uma estrutura principal de dois átomos dá atividade substancialmente aumentada em comparação com uma estrutura principal de um átomo, é surpreendente e inesperado.

				
Composto	Q1	J	o/m/p	IC50 de HeLa
PX105684	-	-NHSO ₂ -	m	19,5 nM
PX106511	-CH ₂ -	-NHSO ₂ -	m	35 nM
PX106512	-CH ₂ CH ₂ -	-NHSO ₂ -	m	22 nM

REFERÊNCIAS

Um número de patentes e publicações é citado com a finalidade de descrever e revelar mais completamente a invenção e o estado da técnica ao qual a invenção pertence. Citações completas para estas referências são proporcionadas no presente documento.

- Andrews *et al.*, 2000, *Int. J. Parasitol.*, Vol. 30, No. 6, pp. 761-768.
- Bernhard, D. *et al.*, 1999, "Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in human leukemic lymphoblasts," *FASEB J.*, Vol. 13, N° 14, pp. 1991-2001.
- Bernstein *et al.*, 2000, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 97, N° 25, pp. 13708-13713.
- Brehm, A., *et al.*, 1998, "Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription," *Nature*, 1998, Vol. 391, pp. 597-601.
- Breslow *et al.*, 1994, "Potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof," Patente US N° 5.369.108 publicada em 29 de Novembro de 1994.
- Breslow *et al.*, 1995, "Novel potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof," pedido de patente internacional publicado (PCT) número WO 95/31977 publicado em 30 De Novembro de 1995.
- Breslow *et al.*, 1997, "Potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof," Patente US N° 5.700.811 publicada em 23 De Dezembro de 1997.
- Chang *et al.*, 2000, *Nucleic Acids Res.*, Vol. 28, N° 20, pp. 3918-3925.
- Corneil *et al.*, 1998, publicado em Pedido de patente japonesa, número de publicação JP 10114681 A2. Dangond *et al.*, 1998, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 242, N° 3, pp. 648-652. David, G., *et al.*, 1998, *Oncogene*,

- Vol. 16(19), pp. 2549-2556.
- Davie, J.R., 1998, "Covalent modifications of histones: expression from chromatic templates," *Curr. Opin. Genet. Dev.*, Vol. 8, pp. 173-178.
- Delorme et al., 2001, "Inhibitors of Histone Deacetylase," pedido de patente internacional publicado (PCT) número WO 01/38322 publicado em 31 de Maio de 2001.
- Desai et al., 1999, *Proc. AACR*, Vol. 40, abstract #2396.
- Emiliani, S., et al., 1998, "Characterization of a human RPD3 ortholog, HDAC3," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, p. 2795-2800.
- Finnin et al., 1999, *Nature*, Vol. 401, pp. 188-193.
- Furukawa et al., 1998, Patente US N° 5834.249. "Process for production of protein," 10 de Novembro de 1998.
- Geerts et al., 1998, European patent publication N° EP 0 827 742 A1, publicado em 11 de Março de 1998.
- Glick, R.D., et al., 1999, "Hybrid polar histone deacetylase inhibitor induces apoptosis and CD95/CD95 ligand expression in human neuroblastoma," *Cancer Research*, Vol. 59, N° 17, pp. 4392-4399.
- Grozinger et al., 1999, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 96, pp. 4868-4873.
- Hashimoto, N., et al., 1989, "Cell proliferation inhibitors," Publicação de Patente Europeia N° EP 0 301 861 A1.
- Hoshikawa, Y., et al., 1994, *Exp. Cell. Res.*, Vol. 214(1), pp. 189-197.
- Howe, L., et al., 1999, *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, Vol. 9(3-4), pp. 231-243.
- Iavarone et al., 1999, *Mol. Cell Biol.*, Vol. 19, N° 1, pp. 916-922.
- Jung et al., 1997, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 7, N° 13, pp. 1655-1658. Jung et al.,

- 1999, *J. Med. Chem.*, Vol. 42, pp. 4669-4679. Kao *et al.*, 2000, *Genes & Dev.*, Vol. 14, p. 55-66.
- Kato *et al.*, 1998, Patente US N° 5.804.601, "Aromatic hydroxamic acid compounds, their production and use," 08 de Setembro de 1998.
- Kijima *et al.*, 1993, *J. Biol. Chem.*, Vol. 268, pp. 22429-22435. Kim *et al.*, 1999, *Oncogene*, Vol. 18(15), pp. 2461-2470. Kim *et al.*, 2001, *Nature Medicine*, Vol. 7, N° 4, pp. 437-443.
- Kim, M.S., *et al.*, 2001 " Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumour suppressor genes," *Nature Medicine*, Vol 7. N° 4 pp. 437-443.
- Kimura *et al.*, 1994, *Biol. Pharm. Bull.*, Vol. 17, N° 3, pp. 399-402.
- Kitamura, K., *et al.*, 2000, *Br. J. Haematol.*, Vol. 108(4), pp. 696-702.
- Kouzarides, T., 1999, "Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation," *Curr. Opin. Genet. Dev.*, Vol. 9, N° 1, pp. 40-48.
- Kuusisto *et al.*, 2001, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 280, N° 1, pp. 223-228.
- Kwon *et al.*, 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, pp. 3356-3361.
- Laherty, C.D., *et al.*, 1997, *Cell*, Vol. 89(3), pp. 349-356.
- Lea and Tulsyan, 1995, *Anticancer Res.*, Vol. 15, pp. 879-883.
- Lea *et al.*, 1999, *Int. J. Oncol.*, Vol. 2, pp. 347-352.
- Lin, R.J., *et al.*, 1998, *Nature*, Vol. 391(6669), pp. 811-814.
- Massa *et al.*, 26 de Maio de 2001, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 44, N° 13, pp. 2069-2072.
- McCaffrey *et al.*, 1997, *Blood*, Vol. 90, N° 5, pp. 2075-2083.

- Mielnicki, L.M., et al., 1999, *Exp. Cell. Res.*, Vol. 249(1), pp. 161-176.
- Ng, H.H. e Bird, A., 2000, *Trends Biochem. Sci.*, Vol. 25(3), pp. 121-126.
- Niki et al., 1999, *Hepatology*, Vol. 29, N° 3, pp. 858-867.
- Nokajima et al., 1998, *Exp. Cell Res.*, Vol. 241, pp. 126-133.
- Ohtani et al., 1993, "Hydroxamic acid derivatives based on aromatic sulfonamide," pedido de patente internacional publicado (PCT) número WO 93/12075 publicado em 24 de Junho de 1993.
- Ohtani et al., 1996, "(2E)-5-[3-[(Phenylsulfonyl)amino]phenyl]-pent-2-en-4-yno-hydroxamic acid and its derivatives as novel and potent inhibitors of ras transformation," *J. Medicinal Chemistry*, Vol. 39, N° 15, pp. 2871-2873. Onishi et al., 1996, *Science*, Vol. 274, pp. 939-940.
- Parsons et al., 1998, "Hydroxamic acid compounds having anticancer and antiparasitic properties," pedido de patente internacional publicado (PCT) número WO 98/55449 publicado em 10 de Dezembro de 1998. Pazin, M.J., et al., 1997, "What's up and down with histone deacetylation and transcription?," *Cell*, Vol. 89, N° 3, pp. 325-328.
- Richon et al., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 93, pp. 5705-5708.
- Richon et al., 1998, "A class of hybrid poler inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, pp. 3003-3007.
- Richon et al., 2001, "Novel class of cytodifferentiating agents and histone deacetylase inhibitors, and methods of use thereof," pedido de patente internacional publicado (PCT) número WO

01/18171 publicado em 15 de Março de 2001. Saito et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pp. 4592-4597.

Saunders, N. et al., 1999 "Histone deacetylase inhibitors as potential anti-skin cancer agents," Cancer Res., Vol. 59, N° 2 pp. 399-404.

Sonoda, H. et al., 1996, Oncogene, Vol. 13, pp. 143-149. Spencer, V.A. e Davie, J.R., 1999, Gene, Vol. 240(1), pp. 1-12.

Suzuki et al., 1998, Japanese patent número de publicação 10-182583 publicado em 07 de Julho de 1998.

Suzuki et al., 1999, "Synthesis and histone deactylase inhibitory activity of new benzamide derivatives," J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 3001-3003.

Takahashi et al., 1996, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, N° 5, pp. 453-457.

Takahashi, I., et al., 1996, "Selective inhibition of IL-2 gene expression by trichostatin A, a potent inhibitor of mammalian histone deacetylase," J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, N° 5, pp. 453-457.

Tauton, J., et al., 1996, "A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p," Science, Vol. 272, pp. 408-411.

Tsuji et al., 1976, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 29, N° 1, pp. 1-6. Ueda, H., et al., 1994, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 47(3), pp. 315-323. Van den Wyngaert et al., 2000, FEBS, Vol. 478, pp. 77-83. Vigushin et al., 2001, Clin. Cancer Res., Vol. 7, N° 4, pp. 971-976. Warrell et al., 1998, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 90, pp. 1621-1625. Wong, J., et al., 1998, EMBO J., Vol. 17(2), pp. 520-534.

Yang, W.M., et al., 1996, "Transcriptional repression of YY1 is mediated by interaction with a mammalian homolog of the yeast global regulator RPD3," Proc.

- Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, pp. 12845-12850.
- Yang, W.M., et al., 1997, "Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family," J. Biol. Chem., Vol 272, pp. 28001-28007.
- Yoshida et al., 1995, Bioessays, Vol. 17, pp. 423-430.
- Yoshida, M. e Horinouchi, S., 1999, Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 886, pp. 23-36.
- Yoshida, M., Beppu, T., 1988, "Reversible arrest of proliferation of rat 3Y1 fibroblasts in both G1 and G2 phases by trichostatin A," Exp. Cell. Res., Vol. 177, pp. 122-131.
- Yoshida, M., et al., 1990a, J. Biol. Chem., Vol. 265(28), pp. 17174-17179.
- Yoshida, M., et al., 1990b, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 43(9), pp. 1101-1106.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 0138322 A [0031] [0282]
- WO 0069819 G [0032]
- WO 9838859 A [0032]
- GB 2312674 A [0033]
- WO 0056704 A [0034]
- EP 0570594 A [0035]
- EP 0931788 A [0037]

- WO 9924399 A [0038]
- US 5369108 A [0282]
- WO 9531977 PCT [0282]
- US 5700811 A [0282]
- JP 10114681 A [0282]
- US 5834249 A, Furukawa [0282]
- EP 0827742 A1 [0282]
- EP 0301861 A1 [0282]
- US 5804601 A, Kato [0282]
- WO 9312075 PCT [0282]
- WO 9855449 PCT [0282]
- WO 0118171 PCT [0282]
- JP 10182583 A [0282]

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- **KIM et al.** *Oncogene*, 1999, vol. 18, 2461-2470 [0036]
- **BARLAAM et al.** *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39 (43), 7865-7868 [0039]
- **DECICCO et al.** *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 1997, vol. 7 (18), 2331-2336 [0040]
- **BERGE et al.** *Pharmaceutically Acceptable Salts. J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19 [0135]
- **T. GREEN ; P. WUTS.** *Protective Groups in Organic Synthesis.* Wiley, 1991 [0139]
- **T. GREEN ; P. WUTS.** *Protective Groups in Organic Synthesis.* John Wiley and Sons, 1999 [0139]
- **ANDREWS et al.** *Int. J. Parasitol*, 2000, vol. 30 (6), 761-768 [0282]
- **BERNHARD, D. et al.** Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in human leukemic lymphoblasts. *FASEB J.*, 1999, vol. 13 (14), 1991-2001 [0282]
- **BERNSTEIN et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, vol. 97 (25), 13708-13713 [0282]

- **BREHM, A. et al.** Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription. *Nature*, 1998, vol. 391, 597-601 [0282]
- **CHANG et al.** *Nucleic Acids Res.*, 2000, vol. 28 (20), 3918-3925 [0282]
- **DANGOND et al.** *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, vol. 242 (3), 648-652 [0282]
- **DAVID, G. et al.** *Oncogene*, 1998, vol. 16 (19), 2549-2556 [0282]
- **DAVIE, J.R.** Covalent modifications of histones: expression from chromatic templates. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1998, vol. 8, 173-178 [0282]
- **DESAI et al.** *Proc. AACR*, 1999, vol. 40 [0282]
- **EMILIANI, S. et al.** Characterization of a human RPD3 ortholog, HDAC3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, 2795-2800 [0282]
- **FINNIN et al.** *Nature*, 1999, vol. 401, 188-193 [0282]
- **GLICK, R.D. et al.** Hybrid polar histone deacetylase inhibitor induces apoptosis and CD95/CD95 ligand expression in human neuroblastoma. *Cancer Research*, 1999, vol. 59 (17), 4392-4399 [0282]
- **GROZINGER et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, 4868-4873 [0282]
- **HOSHIKAWA, Y. et al.** *Exp. Cell. Res.*, 1994, vol. 214 (1), 189-197 [0282]
- **HOWE, L. et al.** *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, 1999, vol. 9 (3-4), 231-243 [0282]
- **LAVARONE et al.** *Mol. Cell Biol.*, 1999, vol. 19 (1), 916-922 [0282]
- **JUNG et al.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1997, vol. 7 (13), 1655-1658 [0282]
- **JUNG et al.** *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, 4669-4679 [0282]
- **KAO et al.** *Genes & Dev.*, 2000, vol. 14, 55-66 [0282]
- **KIJIMA et al.** *J. Biol. Chem.*, 1993, vol. 268, 22429-

22435 [0282]

- **KIM et al.** *Oncogene*, 1999, vol. 18 (15), 2461-2470 [0282]
- **KIM et al.** *Nature Medicine*, 2001, vol. 7 (4), 437-443 [0282]
- **KIM, M.S. et al.** Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumour suppressor genes. *Nature Medicine*, 2001, vol. 7 (4), 437-443 [0282]
- **KIMURA et al.** *Biol. Pharm. Bull.*, 1994, vol. 17 (3), 399-402 [0282]
- **KITAMURA, K. et al.** *Br. J. Haematol.*, 2000, vol. 108 (4), 696-702 [0282]
- **KOUZARIDES, T.** Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1999, vol. 9 (1), 40-48 [0282]
- **KUUSISTO et al.** *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, vol. 280 (1), 223-228 [0282]
- **KWON et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, 3356-3361 [0282]
- **LAHERTY, C.D. et al.** *Cell*, 1997, vol. 89 (3), 349-356 [0282]
- **LEA; TULSYAN.** *Anticancer Res.*, 1995, vol. 15, 879-883 [0282]
- **LEA et al.** *Int. J. Oncol.*, 1999, vol. 2, 347-352 [0282]
- **LIN, R.J. et al.** *Nature*, 1998, vol. 391 (6669), 811-814 [0282]
- **MASSA et al.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 26 May 2001, vol. 44 (13), 2069-2072 [0282]
- **MCCAFFREY et al.** *Blood*, 1997, vol. 90 (5), 2075-2083 [0282]
- **MIELNICKI, L.M. et al.** *Exp. Cell. Res.*, 1999, vol. 249 (1), 161-176 [0282]
- **NG, H.H. ; BIRD, A.** *Trends Biochem. Sci.*, 2000, vol.

- 25 (3), 121-126 [0282]
- **NIKI et al.** *Hepatology*, 1999, vol. 29 (3), 858-867 [0282]
 - **NOKAJIMA et al.** *Exp. Cell Res.*, 1998, vol. 241, 126-133 [0282]
 - **OHTANI et al.** 2E)-5-[3-[(Phenylsulfonyl)amino]phenyl]-pent-2-en-4-yno-hydroxamic acid and its derivatives as novel and potent inhibitors of ras transformation. *J. Medicinal Chemistry*, 1996, vol. 39 (15), 2871-2873 [0282]
 - **ONISHI et al.** *Science*, 1996, vol. 274, 939-940 [0282]
 - **PAZIN, M.J. et al.** What's up and down with histone deacetylation and transcription?. *Cell*, 1997, vol. 89 (3), 325-328 [0282]
 - **RICHON et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93, 5705-5708 [0282]
 - **RICHON et al.** A class of hybrid poler inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, 3003-3007 [0282]
 - **SAITO et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, 4592-4597 [0282]
 - **SAUNDERS, N. et al.** Histone deacetylase inhibitors as potential anti-skin cancer agents. *Cancer Res.*, 1999, vol. 59 (2), 399-404 [0282]
 - **SONODA, H. et al.** *Oncogene*, 1996, vol. 13, 143-149 [0282]
 - **SPENCER, V.A. ; DAVIE, J.R.** *Gene*, 1999, vol. 240 (1), 1-12 [0282]
 - **SUZUKI et al.** Synthesis and histone deactylase inhibitory activity of new benzamide derivatives. *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, 3001-3003 [0282]
 - **TAKAHASHI et al.** *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1996, vol. 49 (5), 453-457 [0282]
 - **TAKAHASHI, I. et al.** Selective inhibition of IL-2 gene

- expression by trichostatin A, a potent inhibitor of mammalian histone deacetylase. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1996, vol. 49 (5), 453-457 [0282]
- **TAUTON, J. et al.** A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science*, 1996, vol. 272, 408-411 [0282]
 - **TSUJI et al.** *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1976, vol. 29 (1), 1-6 [0282]
 - **UEDA, H. et al.** *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1994, vol. 47 (3), 315-323 [0282]
 - **VAN DEN WYNGAERT et al.** *FEBS*, 2000, vol. 478, 77-83 [0282]
 - **VIGUSHIN et al.** *Clin. Cancer Res.*, 2001, vol. 7 (4), 971-976 [0282]
 - **WARRELL et al.** *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, vol. 90, 1621-1625 [0282]
 - **WONG, J. et al.** *EMBO J.*, 1998, vol. 17 (2), 520-534 [0282]
 - **YANG, W.M. et al.** Transcriptional repression of YY1 is mediated by interaction with a mammalian homolog of the yeast global regulator RPD3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93, 12845-12850 [0282]
 - **YANG, W.M. et al.** Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, 28001-28007 [0282]
 - **YOSHIDA et al.** *Bioessays*, 1995, vol. 17, 423-430 [0282]
 - **YOSHIDA, M. ; HORINOUCI, S.** *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1999, vol. 886, 23-36 [0282]
 - **YOSHIDA, M. ; BEPPU, T.** Reversible arrest of proliferation of rat 3Y1 fibroblasts in both G1 and G2 phases by trichostatin A. *Exp. Cell. Res.*, 1988, vol. 177, 122-131 [0282]
 - **YOSHIDA, M. et al.** *J. Biol. Chem.*, 1990, vol. 265

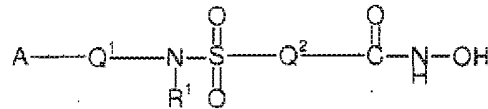
(28), 17174-17179 [0282]

- **YOSHIDA, M. et al.** *J. Antibiot.*, 1990, vol. 43 (9), 1101-1106 [0282]

Lisboa, 6 de Fevereiro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da seguinte fórmula ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



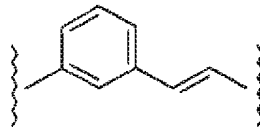
em que:

A é fenilo;

Q¹ é uma ligação covalente ou um grupo C₁₋₇alquileno saturado alifático;

R¹ é -H, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, ou -tBu; e

Q² é:

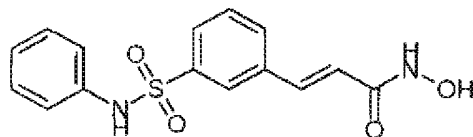


2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q¹ é uma ligação covalente.

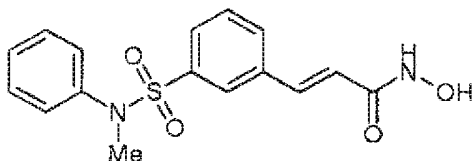
3. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q¹ é um grupo C₁₋₇alquileno saturado alifático.

4. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que R¹ é -H, -Me, ou -Et.

5. Um composto de acordo com a reivindicação 1, que é um composto da seguinte fórmula ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



6. Um composto de acordo com a reivindicação 1, que é um composto da seguinte fórmula ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



7. Uma composição que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 e um portador farmacologicamente aceitável.

8. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para utilização num método de tratamento do corpo humano ou animal.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para utilização num método de tratamento de uma condição proliferativa.

10. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para utilização num método de tratamento de cancro.

11. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para utilização num método de tratamento de psoríase.

12. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para o fabrico de um medicamento

para o tratamento de uma condição proliferativa.

13. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de cancro.

14. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de psoríase.

Lisboa, 6 de Fevereiro de 2014