

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

(21) PI 0722382-0 A2



(22) Data de Depósito: 13/04/2007
(43) Data da Publicação: 05/06/2012
(RPI 2161)

(51) Int.CI.:
A61K 31/47
A61K 31/4709
A61P 27/00
A61K 31/4375
A61K 31/4725
A61P 39/04
A61K 31/4412
A61K 31/517

(54) Título: COMPOSTOS ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER

(30) Prioridade Unionista: 14/04/2006 US 60/792,278

(73) Titular(es): Prana Biotechnology Limited

(72) Inventor(es): Ashley Bush, Colin Louis Masters, Gaik Beng Kok, Jack Gordon Parsons, Mariana El Sous, Penelope Jane Huggins, Vijaya Kenche

(86) Pedido Internacional: PCT AU2007000490 de 13/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/118276de 25/10/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER. A presente invenção refere-se genericamente ao campo de tratamento e profilaxia de doenças degenerativas retinianas. Mais particularmente, a presente invenção contempla um método para prevenir, reduzir o risco de desenvolvimento ou diferentemente tratar ou melhorar os sintomas de degeneração macular relacionada à idade (AMD) ou condições retinianas relacionadas, em mamíferos, e particularmente, em seres humanos. A presente invenção fornece ainda composições terapêuticas que permitem a administração dependente da dose ou específica da dose de agentes úteis no tratamento e profilaxia de degeneração macular relacionada à idade ou condições degenerativas retinianas relacionadas.



PI0722382 - 0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER".

Dividido do PI0710737-4, depositado em 13.04.2007.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se genericamente ao campo de tratamento e profilaxia de doenças retinianas degenerativas. Mais particularmente, a presente invenção contempla um método para prevenir, reduzir o risco de desenvolvimento ou tratar de outra forma ou melhorar os sintomas 10 de degeneração macular relacionada à idade (AMD) ou condições retinianas afins em mamíferos, e particularmente, seres humanos. A presente invenção fornece ainda composições farmacêuticas que permitem a administração dependente da dose ou específica da dose de agentes úteis no tratamento e profilaxia de degeneração macular relacionada à idade ou condições retinianas 15 degenerativas afins.

Descrição das Técnicas Anteriores

Uma referência a qualquer técnica anterior neste relatório descritivo não é, e não deve ser tomada, como um reconhecimento ou qualquer sugestão de que as técnicas anteriores fazem parte do conhecimento geral 20 comum em qualquer país.

Os detalhes bibliográficos de referências no relatório descritivo em questão também estão listados no final do relatório descritivo.

A degeneração macular é um termo clínico utilizado para descrever uma família de doenças que são todas caracterizadas por uma 25 perda progressiva da visão central associada com anormalidades da membrana de Bruch, da coróide, da retina neural e/ou do epitélio pigmentário retiniano. Estes distúrbios incluem condições muito comuns que afetam indivíduos idosos, tais como AMD, bem como distrofias mais raras, de início mais precoce, que em alguns casos podem ser detectadas na 30 primeira década de vida. Outras maculopatias incluem a distrofia macular da Carolina do Norte, distrofia do fundo de Sorsby, doença de Stargardt, doença de Best e Malattia leventinese.

A AMD é a principal causa de perda de visão permanente em indivíduos com mais de 65 anos de idade, afetando atualmente cerca de 15 milhões de norte-americanos. A AMD afeta as células fotorreceptoras sensíveis à luz e as células epiteliais pigmentadas na mácula, o centro da retina do olho. Embora ela possa não causar cegueira total, a doença destrói a visão central, tornando impossível ler, assistir a telas de monitores eletrônicos e dirigir. Ela não tem cura documentada, nunca demonstrou remissão espontânea, e os tratamentos eficazes são muito limitados.

A retina é uma rede complicada de células nervosas, que transforma a luz em impulsos nervosos que percorrem até o cérebro, onde eles são interpretados como imagens visuais. A parte central da retina, denominada mácula, é responsável pela visão necessária para ler e outras tarefas detalhadas. A lesão da mácula resulta em visão deficiente. O processo doentio mais comum que afeta a mácula é a AMD. Em pacientes com AMD, as células fotorreceptoras retinianas e epiteliais pigmentadas na mácula morrem durante o curso de vários anos. A morte celular e a perda gradual de visão usualmente não começam até os 60 anos de idade ou mais, e daí o nome degeneração macular relacionada à idade.

Existem dois tipos de AMD: degeneração macular seca, e degeneração macular úmida. A degeneração macular seca, embora mais comum, resulta tipicamente em uma perda de visão menos grave e mais gradual. Os pacientes que são afetados por AMD seca têm perda gradual da visão central devido à morte de células fotorreceptoras e seus associados próximos, células retinianas pigmentadas (RPE), com deposição de uma mistura amiloide cérea complexa, denominada "drusen". As fotorreceptoras, as células na retina que realmente "vêem" a luz são essenciais para a visão. As células epiteliais retinianas pigmentadas (RPE) macrofágicas são necessárias para a sobrevivência, função e renovação fotorreceptora.

Os pacientes com degeneração macular úmida desenvolvem novos vasos sanguíneos sob a retina. À medida que as células fotorreceptoras e RPE degeneram lentamente, há uma tendência de os vasos sanguíneos crescerem a partir da sua localização normal na coroíde para dentro de

uma localização anormal embaixo da retina. Este crescimento anormal de novos vasos sanguíneos é denominado neovascularização coroideana (CNV). Os vasos sanguíneos anormais vazam e sangram, causando hemorragia, inchaço, tecido cicatrizante, e perda grave de visão central. Apenas 5 10% dos pacientes com AMD têm o tipo úmido, mas ele é responsável por 90% de toda a cegueira resultante da AMD.

As células epiteliais retinianas pigmentadas (RPE) no olho atuam como macrófagos, que fagotizam e reciclam componentes dos segmentos externos membranáceos de fotorreceptores. Caso as mitocôndrias dentro das células epiteliais retinianas pigmentadas sejam danificadas, a reciclagem de fotorreceptores é inibida, com acúmulo resultante de *drusen*. Os *drusen* causam um estiramento lateral da monocamada das RPE e o deslocamento físico das RPE do suprimento vascular imediato, os coriocapilares. Este deslocamento cria uma barreira física que pode impedir a difusão normal de metabólitos e rejeitos entre os coriocapilares e a retina. 15

Dependendo da localização, o tratamento com laser pode algumas vezes ser dado para destruir os vasos sanguíneos anormais formados na AMD úmida. Apenas 15% dos casos de AMD úmida são elegíveis para ter o tratamento com laser porque os vasos sanguíneos podem não estar 20 localizados perto demais da parte central da mácula. O laser é um feixe de luz que é absorvido pelo pigmento do sangue, fármacos e células RPE, que se converte em energia térmica que cauteriza os vasos sanguíneos anormais. Freqüentemente, a neovascularização volta, pois o estímulo não foi removido, resultando em perda grave de visão. De fato, a maioria dos pacientes com AMD, que têm visão muito deficiente, perderam-na devido às sequelas da neovascularização. A opinião médica atual afirma que não há tratamento disponível que previna permanentemente a morte celular ou o crescimento anormal de vasos sanguíneos que ocorre na AMD. 25

Até hoje, não existem medidas específicas conhecidas para prevenir a ocorrência de AMD. No caso de pacientes já diagnosticados com AMD em um ou ambos olhos, os principais tratamentos atuais incluem assesto de luz (fototerapia) e/ou suplemento vitamínico e mineral, cada um dos 30

quais sendo de valor questionável. A fototerapia envolve assestar a luz contra a párea macular que contém a lesão de vasos sanguíneos defeituosos nascentes para inibir ou obstruir sua função. Um tipo de fototerapia é a terapia fotodinâmica (PDT). Na PDT, um agente fotossensível é administrado 5 dentro dos vasos de um paciente e então o agente é ativado no sítio-alvo da lesão de novos vasos (a mácula) direcionando luz de baixa energia a partir de um laser especificamente para esta área. O agente ativado gera radicais livres e outras espécies químicas ativadas que desestabilizam e destroem os novos vasos.

10 A terapia fotodinâmica (PDT) foi relatada como sendo de alguma benefício para pacientes com AMD. Por exemplo, um estudo (*Arch Ophthalmol.* 117:1329-1345 (1990)) avaliou a PDT em quatrocentos e dois olhos de pacientes diagnosticados com AMD em pelo menos um olho. O resultado do tratamento foi avaliado comparando a capacidade de os pacientes lerem 15 precisamente um quadro de visão convencional (um com cerca de cinco letras por linha) antes do tratamento e depois do tratamento. Em doses meses depois da terapia fotodinâmica (PDT), 61% dos olhos (246/402) erraram menos de 15 letras (isto é, o paciente perdeu menos do que cerca de três linhas em um quadro visual convencional), enquanto que 46% dos olhos (96/207) 20 dos pacientes que se submeteram a tratamento com um placebo erraram menos do que 15 letras ($p<0,001$). Em vinte e quatro meses depois da PDT, a acuidade visual e a sensibilidade a contrastes foram prolongadas em pacientes que receberam a PDT. Uma porcentagem显著mente mais alta desses pacientes (58%) erraram menos do que 15 letras, em comparação 25 com os pacientes que se submeteram ao tratamento com placebo (38%). Entretanto, apenas 16% dos pacientes que receberam PDT tiveram visão melhorada, em comparação com 7% dos pacientes que receberam placebo.

Outro tipo de fototerapia é a terapia de fotocoagulação. Na terapia por fotocoagulação, a luz de alta energia de um laser é direcionada especificamente para o sítio-alvo dos novos vasos. O calor gerado a partir do laser de alta energia coagula o fluido dentro e ao redor dos novos vasos. A fotocoagulação a laser não é uma forma de PDT; ela é uma abordagem de 30

tratamento separada. Ela usa a transmissão de calor lateral, aplicada com um método similar a um cautério, para coagular o líquido dentro e ao redor do vaso, enquanto que a PDT usa um agente fotossensível ativado para gerar produtos químicos ativos que danificam ou destroem os novos vasos que 5 contêm o agente.

Embora a PDT ou a terapia por fotocoagulação a laser seja usada separadamente para tratar pacientes com AMD, nenhuma das duas fica sem desvantagens. Um problema com a PDT é que seus efeitos são transitórios; os pacientes que recebem PDT devem ser tratados novamente a cada cerca de três meses. Além disso, os pacientes requerem pelo menos cinco tratamentos repetidos dentro dos dois primeiros anos meramente para estabilizar sua condição, e antes que qualquer efeito terapêutico ocorra. Estes tratamentos cumulativos danificam a retina, reduzindo ainda mais a acuidade visual do paciente.
10

Uma desvantagem da fotocoagulação a laser é que ela é não-seletiva, e não assesta apenas os novos vasos. Ela deve ser administrada, portanto, de tal modo que apenas as lesões sejam assestadas, e os tecidos circundantes não-afetados não sejam danificados. Entretanto, em cerca da metade dos pacientes com AMD, os novos vasos ficam localizados na área 15 embaixo da fóvea, que é difícil ou impossível de assestar com a coagulação a laser sem danificar a retina sensorial. Outra desvantagem é que o tratamento por fotocoagulação não é permanente e as taxas de recorrência para a produção de novos vasos é alta, atingindo 39-76%, usualmente dentro dos dois primeiros anos. Entretanto, os tratamentos repetidos podem realmente 20 induzir o crescimento de novos vasos e membranas (membranas neovasculares subretinianas e neovascularizações coroideanas recorrentes) no local do tratamento. Os tratamentos repetidos podem também danificar irreversivelmente áreas não-afetadas da retina, incluindo a retina neurossensória e as células epiteliais retinianas pigmentadas (RPE). Assim sendo, o tratamento em si pode resultar em o paciente ter visão ainda mais reduzida durante 25 um período de tempo. Especificamente, alguns pacientes que passam por terapia de fotocoagulação desenvolvem escotoma, que é uma área de visão 30

deprimida dentro do campo visual, circundada por áreas de visão menos deprimida ou normal.

Há, portanto, uma necessidade de desenvolver métodos alternativos para tratar AMD ou condições afins.

5 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é atribuída, em parte, à determinação recente que os depósitos proteináceos sobre a membrana limitadora da retina, referidos como "*drusen*", compreendem também zinco e cobre, e assim sendo, são propostos como sendo similares a uma placa do tipo amilóide. Assim 10 sendo, a presente invenção contempla o uso de um composto atenuador de proteínas metálicas (MPAC) para reduzir os níveis ou remover de outra forma o excesso de metais de *drusen*, restaurando desta forma a homeostasia normal de metais na retina. A presente invenção é particularmente útil para tratar ou prevenir ou reduzir de outra forma o risco de desenvolvimento de 15 degeneração macular relacionada à idade (AMD); entretanto, a invenção em questão se estende ao tratamento de qualquer distúrbio retiniano degenerativo associado com agregados, complexos, depósitos ou placas do tipo amilóide, ou qualquer condição associada a *drusen* que compreendem metal em excesso.

20 O método da presente invenção é útil independentemente de qualquer inibição de uma metaloproteinase de matriz e/ou quantidade específica da dose do MPAC pode ser empregada. Um único agente pode ser administrado ou uma combinação de dois ou mais agentes.

Os presentes agentes compreendem pelo menos dois anéis com 25 6 membros fundidos, com pelo menos um átomo de nitrogênio na posição 1 e um grupo hidroxila ou mercapto na posição 8. Os compostos úteis são definidos pelas Fórmulas I até XXVII que estão descritos mais detalhadamente abaixo.

Os exemplos de compostos apropriados incluem aqueles na Tabela 30 8, tais como PB-1033, PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, PB-1160 e PB-1168, ou um seu sal ou derivado ou equivalente funcional farmaceuticamente aceitável.

Assim sendo, um aspecto da presente invenção contempla um método para o tratamento ou profilaxia de uma condição ou distúrbio degenerativo retiniano em um indivíduo, sendo que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de um MPAC ou de uma formulação que compreende um MPAC por um tempo e sob condições eficazes para alterar os níveis de metais em *drusen* retinianos ou tecido circundante.

A presente invenção fornece também um método para o tratamento ou profilaxia de uma condição ou distúrbio degenerativo retiniano em um indivíduo, sendo que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de um MPAC ou de uma formulação que compreende um MPAC por um tempo e sob condições eficazes para alterar os níveis de metais em *drusen* retinianos ou tecido circundante.

Particularmente, a presente invenção fornece um método para tratar um indivíduo com degeneração macular relacionada à idade (AMS), sendo que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade de PB-1033 ou um seu sal, derivado, ou equivalente funcional, eficaz para reduzir metal em *drusen* retinianos até um nível que melhora os sintomas da AMD.

As expressões "alterar os níveis de metal" e "reduzir metal" são utilizadas em seu sentido mais amplo e referem-se a uma mudança na distribuição de um metal em *drusen* retinianos ou tecido circundante. As expressões referem-se também a uma redução na quantidade ou atividade de metal em *drusen* retinianos ou tecido circundante, bem como uma redução na quantidade ou atividade de metal em áreas específicas, isto é, a distribuição de metal em *drusen* retinianos ou tecido circundante.

A seleção de um MPAC é genericamente, porém não exclusivamente, independente de sua capacidade de inibir uma metaloproteinase. Uma quantidade de dosagem definida ou específica também pode ser administrada.

Conseqüentemente, outro aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento ou profilaxia de uma condição ou distúrbio re-

tiniano degenerativo em um indivíduo, sendo que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de um MPAC ou de uma formulação que compreende um MPAC por um tempo e sob condições eficazes para reduzir os níveis de metais em *drusen* retinianos ou tecido circundante, independentemente de qualquer efeito sobre uma metaloproteína-se de matriz.

Uma referência a "independentemente" significa que uma ou mais metaloproteinases podem ser inibidas ou nenhuma metaloproteinase é inibida.

Ainda outro aspecto da presente invenção define uma faixa de dosagem específica para restaurar otimamente a homeostasia de metais na retina.

Assim sendo, este aspecto da presente invenção refere-se a um método para o tratamento ou profilaxia de uma condição ou distúrbio retiniano degenerativo em um indivíduo, sendo que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de um MPAC ou de uma formulação que compreende um MPAC por um tempo e sob condições eficazes para reduzir os níveis de metais em *drusen* retinianos ou tecido circundante, onde a quantidade eficaz é uma faixa de dose específica para restaurar otimamente a homeostasia de metais na retina.

Outro aspecto da presente invenção contempla um método para reduzir os níveis de um metal de *drusen* em um indivíduo, para desta forma melhorar os sintomas de degeneração macular relacionada à idade (AMD), sendo que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de PB-1033 ou um seu sal, derivado ou equivalente funcional farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção fornece também o uso de um MPAC na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio retiniano degenerativo em um indivíduo.

Particularmente, a presente invenção contempla o uso de PB-1033 ou um seu sal, derivado ou equivalente funcional farmaceuticamente aceitável na fabricação de um medicamento para o tratamento de degenera-

ção macular relacionada à idade (AMD) em um indivíduo.

Uma terapia combinada também faz parte da presente invenção, onde dois ou mais MPACs são administrados ou um MPAC e outro agente ativo tal como um quelante de metal, citocina, molécula genética, agente antimicrobiano ou agente antiviral, um antibiótico e/ou um anestésico.

O indivíduo preferido é um ser humano, embora a presente invenção tenha aplicação nas indústrias veterinária, de corrida de cavalos e criação de animais.

A presente invenção fornece ainda formulações para tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver uma condição ou distúrbio retiniano degenerativo ou distúrbio, que compreende um MPAC como aqui descrito.

Embora PB-1033 seja um MPAC particularmente útil, a presente invenção se estende a qualquer MPAC englobado pelos compostos das Fórmulas I a XXVII, tal como, porém sem limitações, aqueles listados na Tabela 8, incluindo PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, PB-1160 e PB-1168, ou um seu sal ou derivado ou equivalente funcional farmaceuticamente aceitável.

As abreviaturas aqui utilizadas são definidas na Tabela 1.

TABELA 1 – ABREVIATURAS

Abreviatura	Descrição
AMD	Degeneração macular relacionada à idade
BBB	Barreira cerebral de sangue
CNV	Neovascularização coroideana
Drusen	Depósitos proteináceos sobre a membrana limitadora da retina
MPAC	Composto atenuador de proteína de metal
PDT	Terapia fotodinâmica
Células RPE	Células epiteliais retinianas pigmentadas

20 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Neste relatório descritivo inteiro, a menos que o contexto requeira diferentemente, a palavra "comprendem", ou variações tais como "compreende" ou "compreender" deve ser entendido como inferindo a inclusão de um elemento ou número inteiro ou grupo de elementos ou números inteiros

citados, mas não a exclusão de qualquer outro elemento ou número inteiro ou grupo de elementos ou números inteiros.

Todas citações científicas, patentes, pedidos de patente e especificações técnicas de fabricante aqui referidas doravante são aqui incorporadas como referência em sua totalidade.

Uma referência a qualquer técnica anterior não é, e não deve ser considerada, um reconhecimento de qualquer forma de sugestão de que a técnica anterior faz parte do conhecimento genérico comum em qualquer país.

Deve-se entender que, a menos que diferentemente indicado, a invenção em questão não está limitada aos componentes de formulações, métodos de fabricação, materiais biológicos ou reagentes, esquemas de dosagem, específicos, e similares, pois eles podem variar. Deve-se entender também que a terminologia aqui utilizada é com o propósito de descrever meramente modalidades específicas e não pretende ser limitativa.

Como utilizadas no relatório descritivo em questão, as formas no singular "um", "uma" e "o" e "a" incluem os aspectos no plural, a menos que o contexto claramente dite o contrário. Assim sendo, por exemplo, uma referência a "uma formulação" inclui uma única formulação, bem como duas ou mais formulações; uma referência a "um agente" ou "um reagente" inclui um único agente ou reagente, bem como dois ou mais agentes ou reagentes; e assim por diante.

Os termos "agente", "reagente", "composto", "agente farmaceuticamente ativo", "medicamento", "agente terapêutico", "agente ativo" e "fármaco" são aqui utilizados de forma intercambiável para se referirem a uma entidade química ou biológica que induz ou apresenta um efeito desejado, tal como a melhora de sintomas de uma doença retiniana degenerativa. Os termos englobam também ingredientes ativos farmaceuticamente aceitáveis e farmacologicamente ativos desses agentes ativos aqui especificamente mencionados. Quando os termos "agente", "reagente", "composto", "agente farmaceuticamente ativo", "medicamento", "agente terapêutico", "agente ativo" e "fármaco" são utilizados, então deve-se entender que isto inclui a enti-

dade ativa de per si, bem como os sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos, análogos, etc., farmaceuticamente aceitáveis e farmacologicamente ativos.

Uma referência a um "agente", "reagente", "composto", "agente farmaceuticamente ativo", "medicamento", "agente terapêutico", "agente ativo" e "fármaco" inclui combinações de dois ou mais agentes ativos. Uma "combinação" inclui também múltiplas partes, tais como uma composição em duas partes, na qual os agentes são fornecidos separadamente e dados ou distribuídos separadamente ou misturados entre si antes da distribuição. Por exemplo, uma embalagem farmacêutica em múltiplas partes pode ter dois ou mais agentes mantidos separadamente. Assim sendo, este aspecto da presente invenção inclui terapia combinada. A terapia combinada inclui a co-administração de um quelante de metais e outro ingrediente ativo, tal como um composto químico, citocina, molécula genética, agente antimicrobiano ou agente antiviral, um antibiótico e/ou um anestésico.

Os termos "quantidade eficaz" e "quantidade terapeuticamente eficaz" de um agente, como aqui utilizados, significam uma quantidade suficiente do agente para proporcionar o efeito ou resultado terapêutico ou fisiológico desejado. Tal efeito ou resultado inclui alterar ou reduzir a disponibilidade de íons metálicos e/ou reduzir sua quantidade em *drusen*, reduzir os níveis de amilóides, reduzir ou prevenir degeneração macular ou uma condição relacionada e/ou tratar ou prevenir enfraquecimento da visão. Os efeitos indesejáveis, por exemplo, efeitos colaterais, são algumas vezes manifestados junto com o efeito terapêutico desejado; assim sendo, um médico equilibra os benefícios contra os riscos potenciais em determinar qual é uma "quantidade eficaz" apropriada. A quantidade exata necessária variará de indivíduo para indivíduo, dependendo da espécie, idade e condição geral do indivíduo, modo de administração, e similares. Assim sendo, pode não ser possível especificar uma "quantidade eficaz" exata. Entretanto, uma "quantidade eficaz" apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada pelos versados nessas técnicas usando apenas experimentação rotineira.

A quantidade eficaz é julgada a quantidade necessária para pre-

venir ou melhorar os sintomas da condição de degeneração retiniana, tal como AMD. Em uma modalidade, a quantidade de MPAC usada é a quantidade necessária ou que é eficaz em reduzir os níveis de *drusen* metálicos. Os exemplos de metais incluem zinco e cobre. As quantidades eficazes incluem entre 1 ng/mL e 1.000 mg/mL, tal como entre cerca de 5 ng/mL e cerca de 500 mg/mL, ou cerca de 10 ng/mL a cerca de 100 mg/mL, ou quantidades ou faixas entre estes valores.

Os termos "metal" e "íon metálico" podem ser utilizados de forma intercambiável neste contexto.

O termo carreador, excipiente ou diluente "farmaceuticamente aceitável" significa um veículo farmacêutico que compreende um material que não é biologicamente ou de outra forma indesejável, isto é, o material pode ser administrado a um indivíduo junto com o agente ativo selecionado sem causar qualquer reação adversa ou reação adversa substancial. Os carreadores podem incluir excipientes e outros aditivos tais como diluentes, detergentes, agentes colorantes, agentes umectantes ou emulsificantes, agentes para tamponamento de pH, conservantes, e similares.

Similarmente, um sal, éster, amida, pró-fármaco ou derivado "farmacologicamente aceitável" de um composto aqui fornecido é um sal, éster, amida, pró-fármaco, ou derivado que não é biologicamente ou de forma indesejável.

O termo "tratar" um indivíduo pode envolver a prevenção de uma condição retiniana degenerativa ou outro episódio fisiológico adverso em um indivíduo suscetível, bem como o tratamento de um indivíduo clinicamente sintomático, melhorando os sintomas da condição. Particularmente, a presente invenção contempla uma redução da formação de placas do tipo amilóide e/ou uma redução no teor de metais em *drusen*, para restaurar a homeostasia normal de metais na retina.

O termo "indivíduo", como aqui utilizado, refere-se, de preferência, a um mamífero, e mais preferivelmente, um primata, incluindo um primate inferior e ainda mais preferivelmente um ser humano que pode se beneficiar das formulações e métodos da presente invenção. Um indivíduo inde-

pendentemente de se é um animal humano ou não-humano pode ser referido como um paciente, animal, hospedeiro ou recebedor individual. Os compostos e métodos da presente invenção têm aplicações em medicina humana, medicina veterinária, bem como em geral criação de animais domésticos 5 ou selvagens. Por conveniência, um "animal" inclui uma espécie aviária, tal como uma ave doméstica (incluindo patos, galinhas, perus e gansos), uma ave avícola ou ave de recreação. A condição em um animal não-humano pode não ser de ocorrência natural, mas induzida, tal como em um modelo animal.

10 Como indicado acima, os animais preferidos são primatas humanos e não-humanos, tais como sagüis, babuínos, orangotangos, primatas inferiores, tais como *Tupia*, animais de criação, cobaias, animais de companhia ou animais selvagens cativos. Um ser humano é o alvo mais preferido. Entretanto, modelos animais não-humanos pode ser usados.

15 Os exemplos de cobaias incluem camundongos, ratos, coelhos, porquinhos-da-índia, e *hamsters*. Os coelhos e animais roedores, tais como ratos e camundongos, proporcionam um sistema de testes ou modelo animal como o fazem primatas e primatas inferiores. Os animais de criação incluem carneiros, vacas, porcos, cabras, cavalos e asnos. Os animais não-20 mamíferos tais como espécies aviárias, peixe-zebra, anfíbios (incluindo sapo-cururu) e espécies drosófila, tais *Drosophila melanogaster*, também são contempladas. Em vez de um animal vivo, um sistema de teste também pode compreender um sistema de cultura de tecidos.

25 Uma "condição retiniana degenerativa" é uma condição que se caracteriza por uma perda progressiva da visão. As condições dentro do âmbito deste termo incluem degeneração macular relacionada à idade (AMD), distrofia macular da Carolina do Norte, distrofia do fundo de Sorsby, doença de Stargardt, doença de Best e Malattia leventinese.

30 Uma condição específica para a qual os agentes e métodos da presente invenção podem ser eficazes é a AMD. Entretanto, a presente invenção se estende a qualquer doença retiniana degenerativa associada a ou caracterizada por agregados, depósitos ou placas similares a amilóides.

Assim sendo, um aspecto da presente invenção contempla um método para o tratamento ou profilaxia de uma condição ou distúrbio retiniano degenerativo em um indivíduo, sendo que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de um MPAC ou de uma formulação que compreende um MPAC por um tempo e sob condições eficazes para alterar os níveis de metais em *drusen* retinianos ou tecido circundante. Em uma modalidade, os níveis de metais alterados são níveis de metais reduzidos.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para o tratamento ou profilaxia de uma condição ou distúrbio retiniano degenerativo em um indivíduo, sendo que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de um MPAC ou de uma formulação que compreende um MPAC por um tempo e sob condições eficazes para alterar os níveis de metais em *drusen* retinianos ou tecido circundante, independentemente de qualquer efeito sobre uma metaloproteinase de matriz. Em outra modalidade, os níveis de metais alterados são níveis de metais reduzidos.

Ainda outro aspecto da presente invenção refere-se a um método para o tratamento ou profilaxia de uma condição ou distúrbio retiniano degenerativo em um indivíduo, sendo que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade eficaz de um MPAC ou de uma formulação que compreende um MPAC por um tempo e sob condições eficazes para alterar os níveis de metais em *drusen* retinianos ou tecido circundante, onde a quantidade eficaz é uma faixa de dose específica para restaurar otimamente a homeostasia de metais na retina.

A presente invenção fornece também o uso de um MPAC na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio retiniano degenerativo em um indivíduo.

Os agentes preferidos da presente invenção pelo menos dois anéis com 6 membros fundidos, com pelo menos um átomo de nitrogênio na posição 1 e um grupo hidroxila ou mercapto na posição 8. Os agentes da presente invenção são referidos coletivamente como compostos atenuado-

res de proteínas de metais ou MPACs e tendo uma ou mais das seguintes propriedades: atuam como ionóforos (isto é, capturam e transferem metais dentro de células), são ligantes de metais, cruzam a barreira sangüínea do cérebro, apresentam toxicidade celular reduzida, são capazes de dissolver 5 ou desagregar depósitos, agregados ou placas do tipo amilóide, e são estáveis em ambientes aquosos. De preferência, os agentes têm duas ou mais, três ou mais, ou quatro ou mais, ou cinco ou mais das propriedades listadas acima.

Os compostos particularmente úteis, definidos adicionalmente 10 abaixo, incluem aqueles listados na Tabela 8, tais como PB-1033, PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, PB-1160 e PB-1168, ou um seu sal ou derivado ou equivalente funcional farmaceuticamente aceitável. PB-1033 é particularmente útil, embora a presente invenção não esteja limitada a ele.

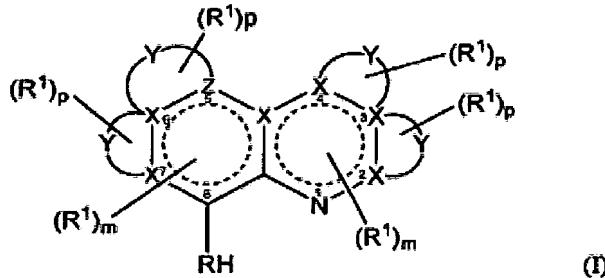
15 A este respeito, a presente invenção contempla ainda um método para tratar um indivíduo com degeneração macular relacionada à idade (AMD), sendo que o dito método compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade de PB-1033 ou um seu sal, derivado, ou equivalente funcional farmaceuticamente aceitável, eficaz para reduzir metal em *drusen* retinianos 20 anos até um nível que melhora os sintomas de AMD.

A presente invenção fornece também um método para reduzir os níveis de um metal de drusen retinianos em um indivíduo, para desta forma melhorar os sintomas de degeneração macular relacionada à idade (AMD), compreendendo administrar ao dito indivíduo uma quantidade de PB-1033 25 ou um seu sal, derivado, ou equivalente funcional farmaceuticamente aceitável.

Os exemplos de derivados ou equivalentes funcionais farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles listados na Tabela 8, tais como PB-1033, PB-1076, PB-1085, PB-1120, PB-1127, PB-1135, PB-1149, PB-1151, 30 PB-1160 e PB-1168, ou um seu sal ou derivado ou equivalente funcional farmaceuticamente aceitável. Os exemplos de metais incluem zinco e cobre.

Assim sendo, certos agentes úteis da presente invenção estão

englobados por compostos da Fórmula I:



onde:

R é O ou S;

- 5 R¹ é selecionado independentemente entre H, alquila opcionalmente substituída; aquenila opcionalmente substituída; alquinila opcionalmente substituída; arila opcionalmente substituída; heterociclica opcionalmente; um antioxidante; um grupamento de assesto; CN; halogênio; CF₃; SO₃H; e OR², SR², SOR², SO₂R², NR²R³, (CH₂)_nNR²R³, HCNOR², HCNNR²R³, CONR²R³, CSNR²R³, NCOR², NCSR³, CO₂R² ou SO₂NR²R³,
- 10 onde R² e R³ são selecionados independentemente entre H, alquila opcionalmente substituída; aquenila opcionalmente substituída; alquinila opcionalmente substituída; arila opcionalmente substituída; heterociclica opcionalmente substituída; um antioxidante; um grupamento de assesto; e n é um número inteiro entre 1 e 10;

15 X é selecionado independentemente entre CH, CO, N e NH;

Z é selecionado independentemente entre CH, CO, N, NH e O;

Y está independentemente ausente ou em conjunto com o anel ao qual ele está anexado forma uma arila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituída ou uma heterociclica com 5 ou 6 membros opcionalmente substituída;

m é um número inteiro entre 1 e 3; e

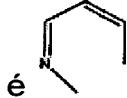
p é um número inteiro entre 1 e 4,

seus sais hidratos, solvatos, derivados, pró-fármacos, tautômeros e/ou isômeros, a um indivíduo que necessita dele,

25 desde que:

(i) pelo menos um entre X e Z seja diferente de CH; e

(ii) fanquinona ou seus tautômeros estejam excluídos, isto é, quando R é O, R¹ na posição 7 é OH, X é CH e Y está ausente, então Z não



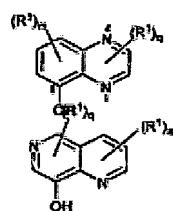
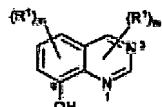
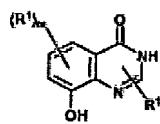
é

De preferência, R é O.

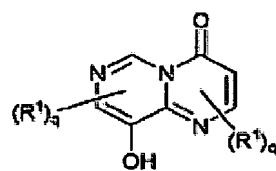
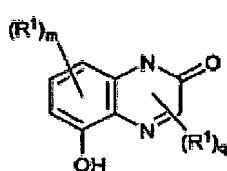
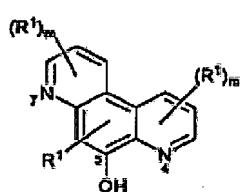
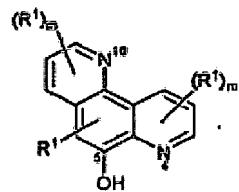
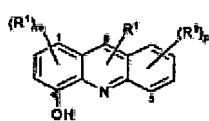
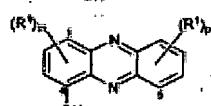
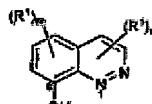
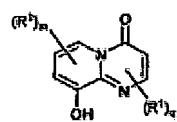
- 5 Além disso, R¹ é de preferência halogênio, arila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, alquila opcionalmente substituída, OR², SR², (CH₂)_nNR²R³, CONR²R³, e NCOR², onde n, R² e R³ são como definidos acima. Mais preferivelmente, R¹ é flúor; iodo; cloro; fenila opcionalmente substituída tal como 4-halo-fenila, por exemplo, 4-flúor-fenila
10 ou 4-cloro-fenila; um grupo heteromonocíclico insaturado com 3 a 6 membros, opcionalmente substituído, contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, tais como imidazolila ou piridinila; um grupo heteromonocíclico saturado com 3 a 6 membros, opcionalmente substituído, contendo 1 a 4 átomos de oxigênio, tais como morfolinila; alquila de C₁-C₄ opcionalmente substituída tal como metila ou etila; cicloalquila de C₂-C₆ opcionalmente substituída tal como ciclopropila; alcóxi de C₁-C₆ opcionalmente substituído; tio opcionalmente substituído; CH₂NR⁴R⁵, onde R⁴ e R⁵ são selecionados independentemente entre H, alquila de C₁-C₄; ou CONH(CH₂)₂R⁶, onde R⁶ é heterociclica opcionalmente substituída.
15
20 Y é, de preferência, fenila opcionalmente substituída; um grupo heteromonocíclico insaturado com 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído, contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, tais como imidazolila ou piridinila; ou um grupo heteromonocíclico saturado com 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído, contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como morfolinila.
25

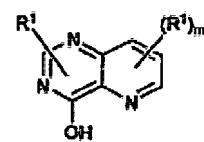
O grupo halo preferido é coro, mas outros átomos de halogênio estão englobados pela presente invenção.

As classes ilustrativas de compostos da Fórmula I são as seguintes:

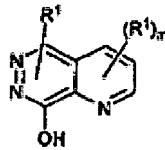


[1,6]naftiridin-8-ol

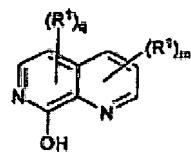




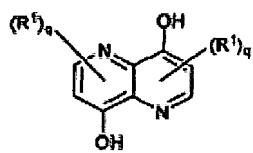
pirido[3,2-d]pirimidin-4-ol



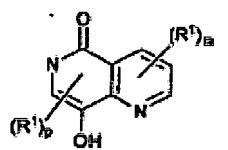
pirido[2,3-d]piridazin-8-ol



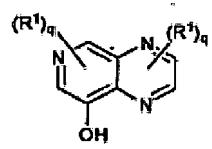
[1,7]naftiridin-8-ol



[1,5]naftiridino-4,8-diol



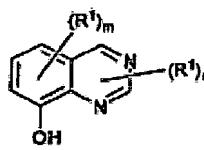
[1,5]naftiridin-8-ol



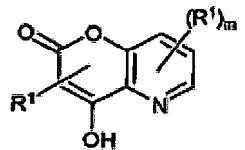
pirido[3,4-b]pirazin-8-ol



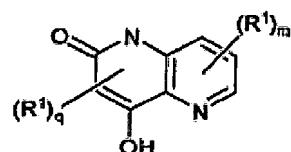
pirido[3,4-b]pirazin-5-ol



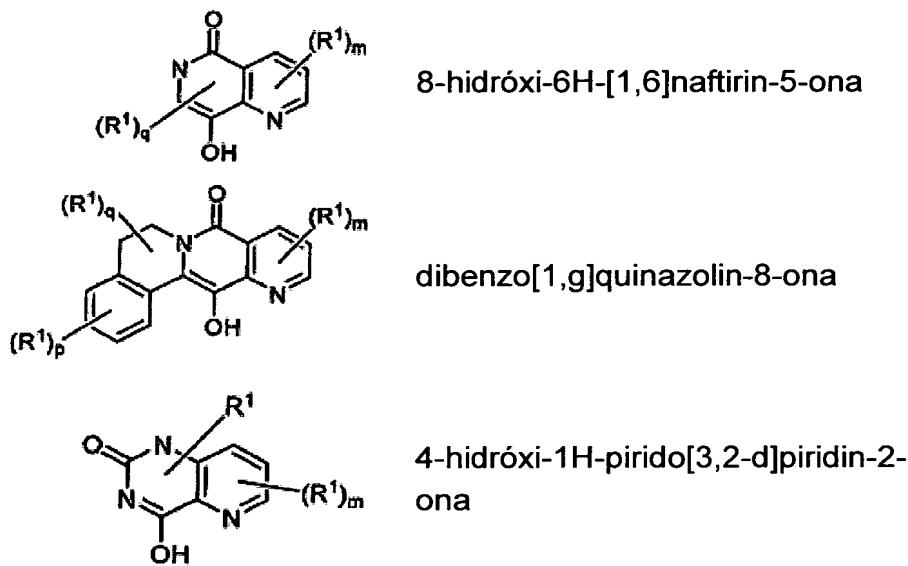
pirido[4,3-d]pirimidin-8-ol



4-hidróxi-4a,8a,diidro-pirano[3,2-b]piridin-2-ona

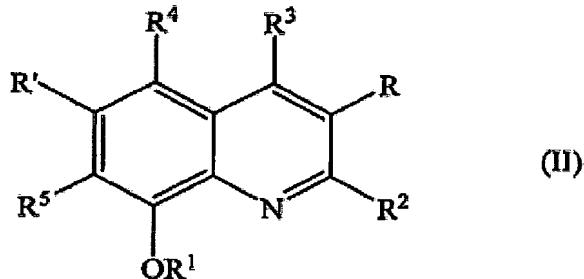


8-hidróxi-6H-[1,6]naftiridin-5-ona



onde R¹, m, n e p são como definidos acima e q é um número inteiro entre 1 ou 2.

Os compostos acima fazem parte também de grupos mais genéricos de compostos tais como aqueles englobados pela Fórmula II:



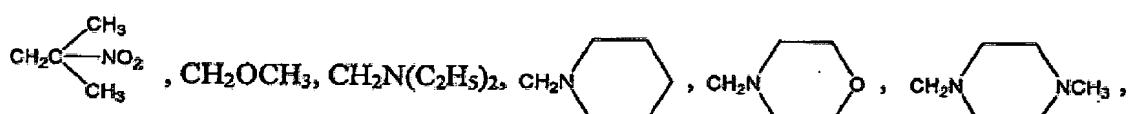
5 onde:

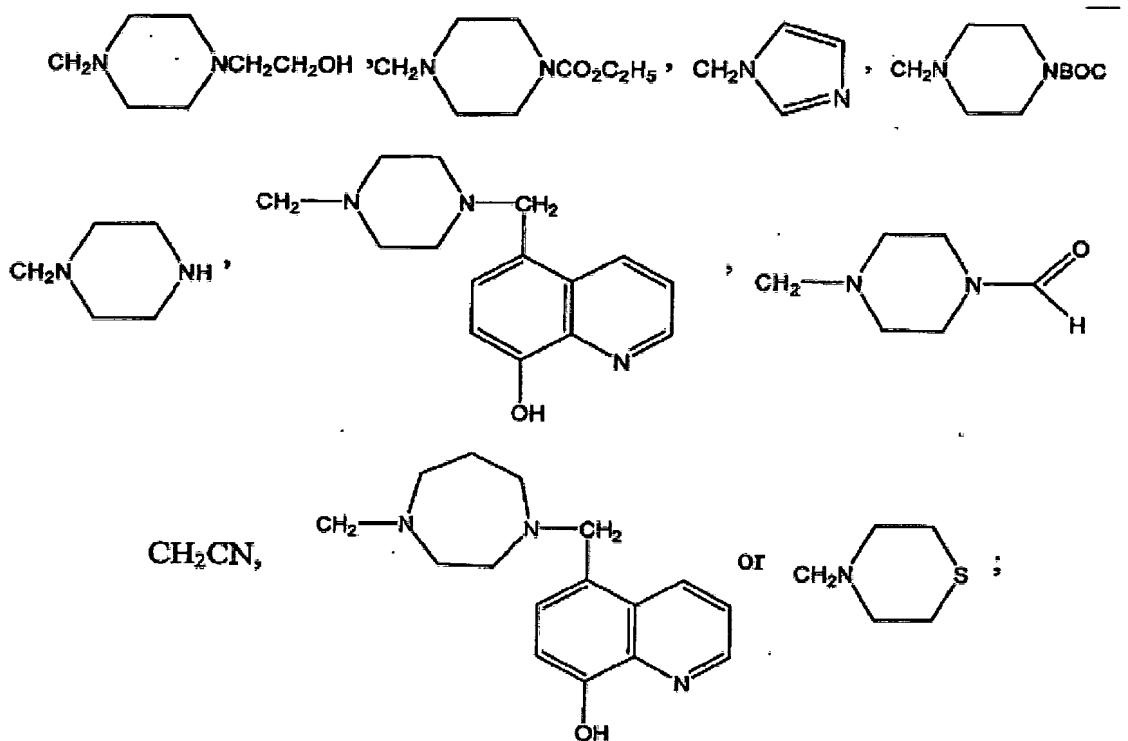
R¹ é H ou halogênio, alquila opcionalmente substituída; aquenila opcionalmente substituída; acila opcionalmente substituída; arila opcionalmente substituída; heterociclica opcionalmente substituída; um antioxidante; ou um grupamento de assesto;

10 R² é H; alquila opcionalmente substituída; aquenila opcionalmente substituída; arila opcionalmente substituída; heterociclica opcionalmente; alcóxi opcionalmente substituído; um antioxidante; um grupamento de assesto; COR⁶ ou CSR⁶, onde R⁶ é H, alquila opcionalmente substituída, aquenila opcionalmente substituída, hidroxila, arila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente, um antioxidante; um grupamento de assesto, OR⁷,

15

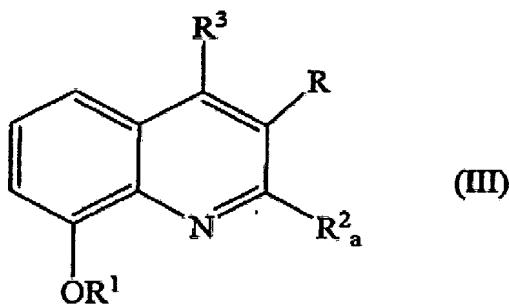
- SR⁷ ou NR⁷R⁸, onde R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila opcionalmente substituída, aquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; CN; (CH₂)_nNR⁹R¹⁰, HCNOR⁹ ou HCNNR⁹R¹⁰, onde R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila opcionalmente substituída, aquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída, e n é 1 a 4; OR¹¹, SR¹¹ ou NR¹¹R¹², onde R¹¹ e R¹² são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila opcionalmente substituída, aquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída, ou em conjunto formam heterociclila opcionalmente substituída; ou SO₂NR¹³R¹⁴, onde R¹³ e R¹⁴ são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila opcionalmente substituída, aquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; e
- 15 R³, R⁴, R⁵, R e R' são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila opcionalmente substituída, aquenila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, acila opcionalmente substituída, hidroxila, amino opcionalmente substituído, tio opcionalmente substituído, sulfonila opcionalmente substituída, sulfinila opcionalmente substituída, sulfonilamina opcionalmente substituída, halogênio, SO₃H, amina, CN, CF₃, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, um antioxidante ou um grupamento de assesto,
- 20 seus sais hidratos, solvatos, derivados, pró-fármacos, tautômeros e/ou isômeros, desde que:
- 25 (a) quando R¹ a R³, R e R' são H, então R⁴ não é Cl ou I, e R⁵ não é I;
- (b) quando R¹ a R³, R, R' e R⁵ são H, então R⁴ não é CHO, CHOHCCl₃,





- (c) quando R^1 , R^5 , R' e R são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R^4 não é bromo, metila, fenila, hidróxi-metil ou trifluor-metila;
- (d) quando R^1 , R^4 , R^5 e R , são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R' não é bromo, iodo, metila, fenila, propila, fenetila, heptila, benzil-amino-
5 metila, 3-amino-propila, 3-hidróxi-propila, 4-metóxi-fenila, 3-metil-fenila, 4-cloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, piridin-3-ila, fur-2-ila, 4-cloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 2-cloro-fenila, 3-cloro-fenila, 2-cloro-fenila, 3-cloro-fenila, 2-metóxi-fenila, ou piperidin-2-ila;
- (e) quando R^1 , R^4 , R e R' são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R^5
10 não é fenila, 3-hidróxi-propila, fenetila, 3-amino-prop-1-ila ou hex-1-ila;
- (f) quando R^1 , R^4 , R' e R^5 são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R não é N-morfolino-metila, bromo ou fenila;
- (g) quando R^1 , R e R' são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R^4 e R^5 não são cloro;
- 15 (h) quando R^1 , R^4 e R' são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R e R^5 não são bromo;
- (i) quando R^1 , R , R' e R^5 são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R^4 não é hidróxi-metila, fenila ou bromo;

- (j) quando R^1 , R, R^4 e R^5 são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R' não é 4-metóxi-fenila, 3-metil-fenila, pirin-3-ila, benzila, bromo, 4-cloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 3-hidróxi-propila, ou 3-t-butóxi-carbonil-amino-propila;
- 5 (k) quando R^1 , R, R^4 e R' são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R^5 não é fenila ou 3-t-butóxi-carbonil-amino-prop-1-ila;
- (l) quando R^1 , R, R^4 , R' e R^5 são H e R^2 é CO_2Me , então R^3 não é tolueno-4-sulfonil-amino, piperazin-ila, morfolin-1-ila, piperidin-1-ila, 4-metil-piperazin-1-ila, 3-benzoil-amino-prop-1-ila, fenantila, 3-t-butóxi-carbonil-amino-propila, 3-hidróxi-propila, amino ou hex-1-ila;
- 10 (m) quando R^1 , R^4 , R' e R^5 são H, R^2 é CO_2Na e R^3 é OH, então R não é fenila;
- (n) quando R^1 , R, R^4 , R' e R^5 são H e R^2 é CO_2H , então R^3 não é fenila, 4-cloro-fenila, fenantila, 3-hidróxi-propila, amino, morfolin-1-ila, piperidin-1-ila, 4-metil-piperazin-1-ila, tolueno-4-sulfonil-amino, 3-benzoil-amino-prop-1-ila, amino-prop-1-inila, hex-1-ila, 5-hidróxi-pent-1-ila, piperazin-1-ila, ou 2-(1-piperazinil)-pirimidinila;
- 15 (o) quando R^1 , R' e R são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R^4 e R^5 não são cloro;
- 20 (p) quando R^1 , R^4 , R' e R^5 são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R não é bromo;
- (q) quando R^1 , R' e R^4 são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R e R^5 não são bromo;
- 25 (r) quando R^1 , R, R^3 , R' e R^5 são H e R^2 é CO_2H , então R^4 não é fenila, 4-cloro-fenila ou fenil-etila;
- (s) quando R^1 , R^5 , R' , R^4 , R^3 e R são H, então R^2 não é 2H-tetrazol-1-ila;
- (t) quando R^1 , R^5 , R^4 e R são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R' não é 3,5-dicloro-fenila ou 4-flúor-fenila; e
- 30 (u) pelo menos um entre R^1 a R^5 , R e R' são diferentes de H.
- Os compostos da Fórmula II úteis são os seguintes:
- (i) Fórmula III



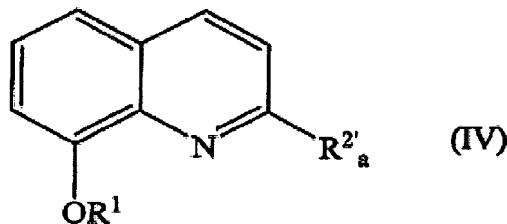
onde

R , R^1 , e R^3 são como definidos na Fórmula II acima; e

R^2_a é H; alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída; aquenila de C₁-C₆ opcionalmente substituída; arila opcionalmente substituída; heterocicli-

- 5 la opcionalmente substituída; um antioxidante; ou um grupamento de asseso-to; COR⁶_a ou CSR⁶_a, onde R⁶_a é H, alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, aquenila de C₂-C₆ opcionalmente substituída, hidroxila, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente, ou OR⁷_a, SR⁷_a ou NR⁷_aR⁸_a, onde R⁷_a e R⁸_a são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila
- 10 de C₁-C₆ opcionalmente substituída, aquenila de C₂-C₆ opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; CN; CH₂NR⁹_aR¹⁰_a, ou HCNNR⁹_aR¹⁰_a, onde R⁹_a e R¹⁰_a são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, aquenila de C₂-C₆ opcionalmente substituída, arila opcionalmente
- 15 substituída ou heterociclila opcionalmente substituída; OR¹¹_a, SR¹¹_a ou NR¹¹_aR¹²_a, onde R¹¹_a e R¹²_a são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, aquenila de C₂-C₆ opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída, ou em conjunto formam heterociclila opcionalmente
- 20 substituída; ou SO₂NR¹³_aR¹⁴_a, onde R¹³_a e R¹⁴_a são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, aquenila de C₂-C₆ opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

- Fórmula IV



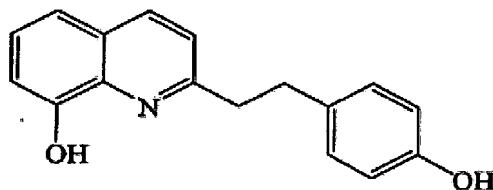
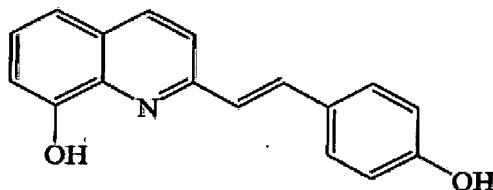
onde

R^1 é como definido na Fórmula II acima; e

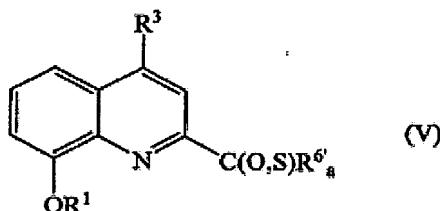
- $R^{2'a}$ é alquila de C_1-C_6 opcionalmente substituída; aquenila de C_1-C_6 opcionalmente substituída; arila opcionalmente substituída; heterociclica opcionalmente substituída.

A Fórmula IV pode representar compostos nos quais um grupoamento antioxidante está anexado à posição C2 da 8-hidróxi-quinolina, de tal modo que a exposição a um ambiente pró-oxidante, isto é, radicais hidroxila, resultem em uma molécula com melhores propriedades de ligação de metais.

Os exemplos representativos estão ilustrados abaixo:



- Fórmula V



onde

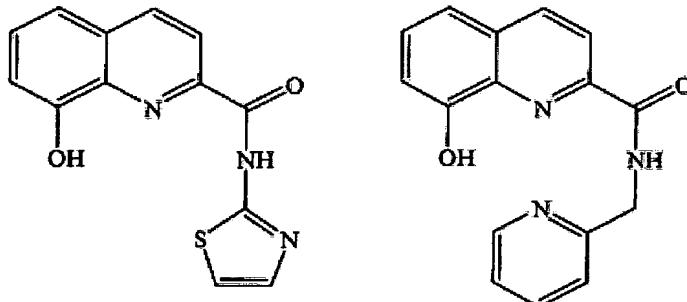
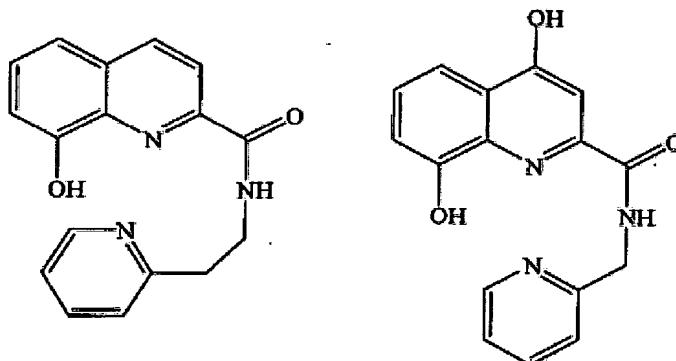
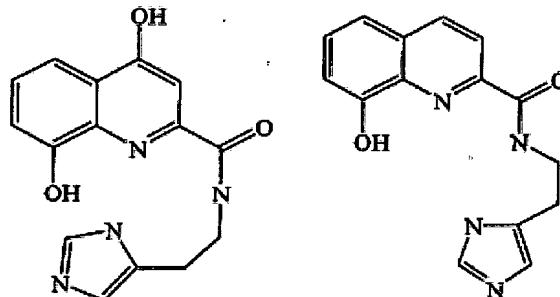
R^1 e R^3 são como definidos na Fórmula II acima; e

$R^{6'a}$ é alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, alquenila de C₂-C₆ opcionalmente substituída, hidroxila, OR^{7'a}, SR^{7'a}, N₂R^{7'a}R^{8'a}, ou NR^{7'a}R^{8'a}, onde R^{7'} e R^{8'} são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou heterociclica opcionalmente substituída.

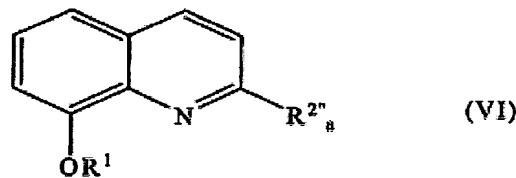
A Fórmula V representa compostos nos quais um grupo amida hidrofílico está anexado à posição C2 da 8-hidróxi-quinolina, de modo a aumentar genericamente a solubilidade, e ao mesmo tempo, mantendo a permeabilidade da membrana.

10

Os exemplos representativos estão ilustrados abaixo:



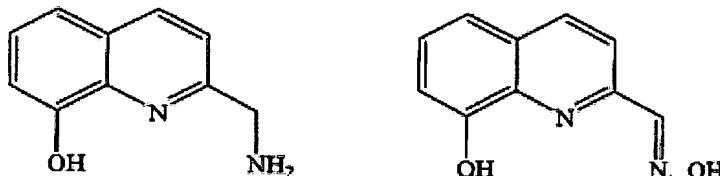
- Fórmula VI



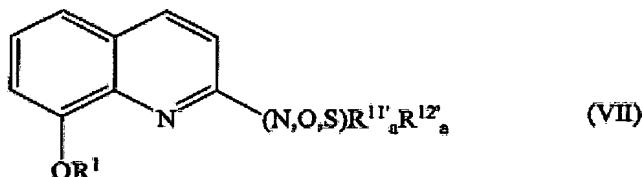
onde:

- R¹ é como definido na Fórmula II acima; e
 R^{2''}_a é CN; CH₂NR^{9'}_aR^{10'}_a, HCNOR^{9'}_a, ou HCNNR^{9'}_aR^{10'}_a, onde
 5 R^{9'}_a e R^{10'}_a são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heterociclila opcionalmente substituída.

Os exemplos representativos estão ilustrados abaixo:



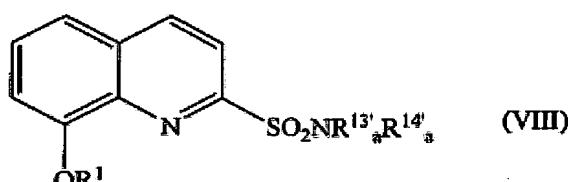
- Fórmula VII



onde:

- 10 R¹ é como definido na Fórmula II acima; e
 R^{11''}_a e R^{12''}_a são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, alquenila de C₂-C₆ opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, e heterociclila opcionalmente substituída, ou em conjunto formam heterociclila opcionalmente substituída.

15 - Fórmula VIII

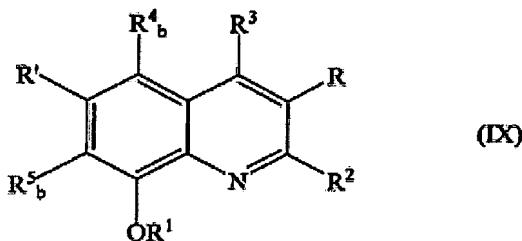


onde:

R^1 é como definido na Fórmula II acima; e

- 5 $R^{13''}_a$ e $R^{14'}_a$ são iguais ou diferentes e são selecionados entre H, alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, alquenila de C₂-C₆ opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heterociclila opcionalmente substituída.

- Fórmula IX



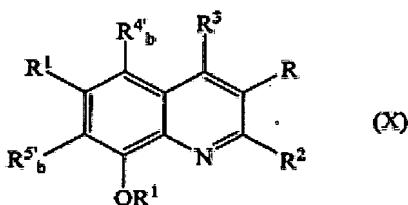
onde:

R^1 , R' , R , R^2 e R^3 são como definidos na Fórmula II acima; e

- 10 R^4_b e R^5_b são iguais ou diferentes e são selecionados entre H; alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída; alquenila de C₂-C₆ opcionalmente substituída; arila opcionalmente substituída; heterociclila opcionalmente substituída; um antioxidante; um grupamento de assesto; SO₃H; SO₂NR¹³_aR¹⁴_a, onde R¹³_a e R¹⁴_a são definidos na Fórmula III acima; ou
15 OR¹⁵_b, SR¹⁵_b, SO₂R¹⁵_b, CONR¹⁵_bR¹⁶_b ou NR¹⁵_bR¹⁶_b, onde R¹⁵_b e R¹⁶_b são iguais ou diferentes e são selecionados entre H; alquila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, alquenila de C₂-C₆ opcionalmente substituída, acila de C₁-C₆ opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, ou heterociclila opcionalmente substituída,
- 20 incluindo as condições (a) a (c), (e), (g), (h), (o), (q), (r) e (u) como definido acima.

Os compostos da Fórmula IX úteis são os seguintes:

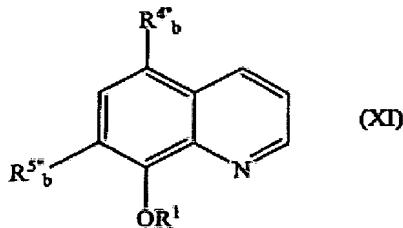
- Fórmula X



onde:

- R¹, R', R, R² e R³ são como definidos na Fórmula II acima; e
 R^{4''}_b e R^{5''}_b são como definidos na Fórmula IX acima, desde que
 pelo menos um seja halogênio,
 5 incluindo as condições (a), (c), (g), (h), (i), (o), (q) e (u) definidas
 acima.

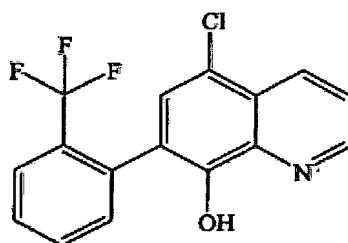
- Fórmula XI



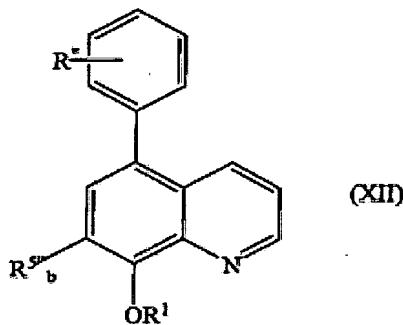
onde:

- R¹ é como definido na Fórmula II acima;
 10 R^{4''}_b é H ou halogênio; e
 R^{5''}_b é arila opcionalmente substituída ou heterociclica opcional-
 mente substituída.

Um exemplo representativo está ilustrado abaixo.



- Fórmula XII



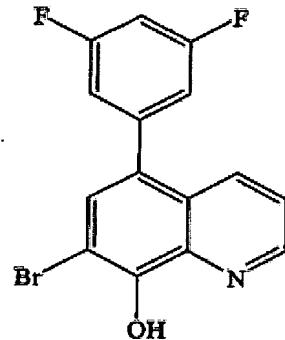
- 15 onde:

R¹ é como definido na Fórmula II acima;

R'' é alcóxi de C_{1-6} , alquila de C_{1-6} , alquenila de C_{2-6} ou haloalquila de C_{1-6} ; e

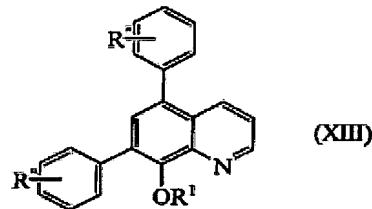
$R^{5''}_b$ é H ou halogênio.

Um exemplo representativo está ilustrado abaixo.



5

- Fórmula XIII

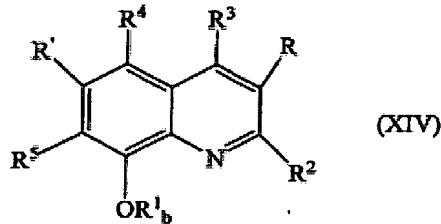


onde:

R^1 é como definido na Fórmula II acima; e

R'' é como definido na Fórmula XIII acima.

- Fórmula XIV



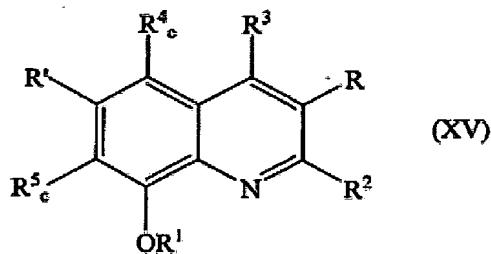
10 onde:

R^2 a R^5 , R e R' são como definido na Fórmula II acima; e

$R^{1''}_b$ é alquila de C_{1-6} opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aril-acila opcionalmente substituída, alquil(C_{1-6})-acila ou heterociclica opcionalmente substituída.

15

- (iii) Fórmula XV

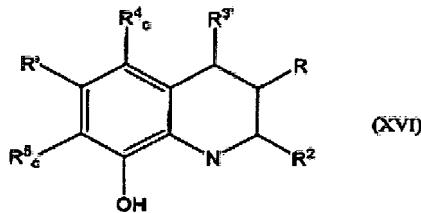


onde:

- R^1, R^2, R^3, R e R' são como definidos na Fórmula II; e pelo menos um entre R^4_c e R^5_c é halogênio, e o outro é selecionado entre H, alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, acila opcionalmente substituída, hidroxila, amino opcionalmente substituído, tio opcionalmente substituído, sulfonila opcionalmente substituída, sulfinila opcionalmente substituída, sulfonil-amino opcionalmente substituído, SO_3H , amina, CN, CF_3 , arila opcionalmente substituída, heterocyclila opcionalmente substituída, um antioxidante, um grupamento de assesto,
- 5 seus sais, hidratos, solvatos, derivados, pró-fármacos, tautômeros e/ou isômeros,
- 10 desde que:
- (a) quando R^1 a R^3 , R e R' são H, então R^4_c não é cloro ou iodo, e R^5_c não é iodo;
- 15 (b) quando R^1 a R^5_c , R' e R são H, R^2 é CO_2H , e R^3 é OH, então R^4_c não bromo;
- 20 (c) quando R^1 , R e R' são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R^4_c e R^5_c não são cloro;
- (d) quando R^1 , R^4_c , e R' são H, R^2 é CO_2H ou CO_2ME e R^3 é OH, então R e R^5_c não são bromo;
- 25 (e) quando R^1 , R , R' e R^5_c são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R^4_c não são bromo;
- (f) quando R^1 , R e R' são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R^4_c e R^5_c não são cloro.

Um composto da Fórmula XV preferido é o seguinte:

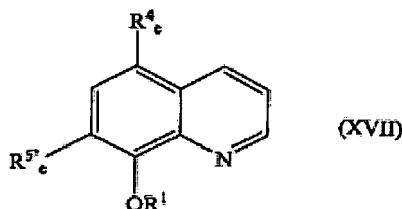
- Fórmula XVI



onde:

- R², R, R', R⁴_c e R⁵_c são como definidos na Fórmula XVI; e
 R^{3'} é alquila opcionalmente substituída, alquenila opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, acila opcionalmente substituída, amino opcionalmente substituído, tio opcionalmente substituído, sulfonila opcionalmente substituída, sulfinila opcionalmente substituída, sulfonil-amino opcionalmente substituído, halogênio, SO₃H, amina, CN, CF₃, arila opcionalmente substituída, heterociclica opcionalmente substituída, um antioxidante, ou um grupamento de assesto,
- desde que pelo menos um entre R, R² e R^{3'} seja diferente de H.

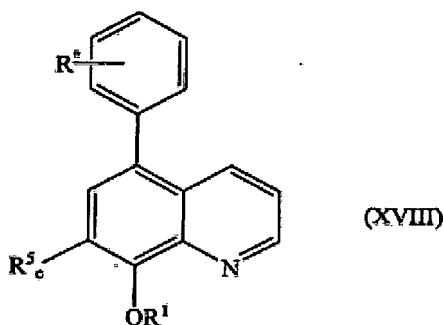
Os exemplos representativos estão ilustrados abaixo:



onde:

- R¹ é como definido na Fórmula II e R⁴_c é como definido na Fórmula XV; e
 R⁵'c'' é arila opcionalmente substituída ou heterociclica opcionalmente substituída.

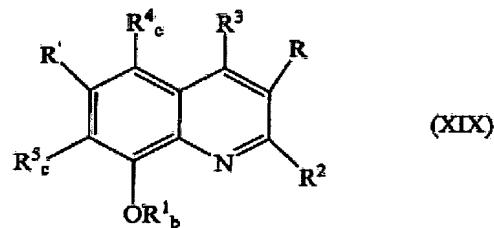
- Fórmula XVIII



onde:

R^1 é como definido na Fórmula II, R^5_c é como definido na Fórmula XV e R'' é como definido na Fórmula XII; e

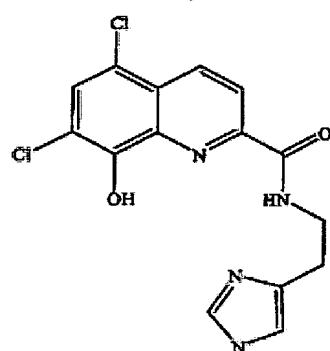
- Fórmula XIX



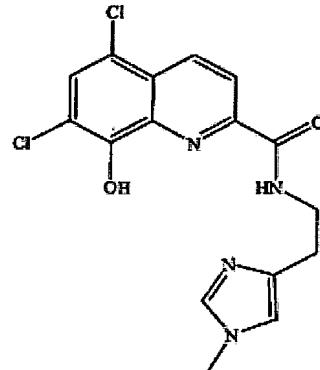
5 onde:

R^2 , R^3 , R e R' são como definidos na Fórmula II, R^4_c e R^5_c são como definidos na Fórmula XV e R^1_b é como definido na Fórmula XII.

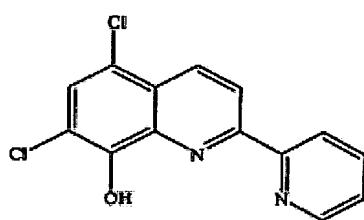
Outros exemplos de compostos aqui contemplados incluem:



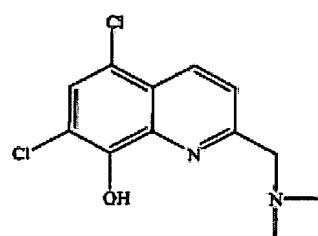
PBT 1038



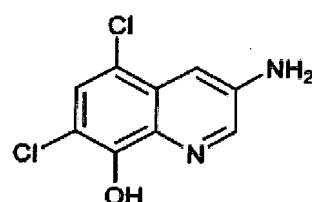
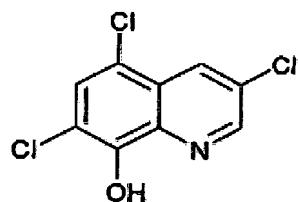
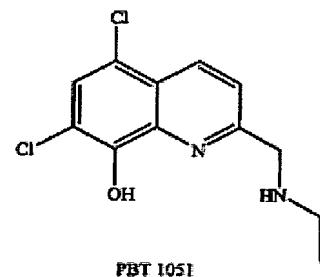
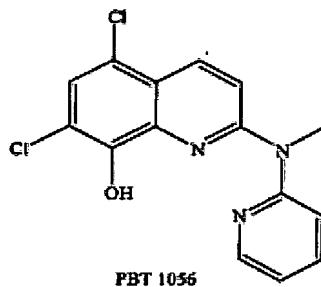
PBT 1050



PBT 1052



PBT 1033



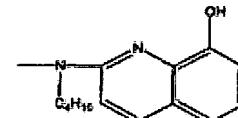
A presente invenção fornece também um composto da Fórmula XX que é um composto da Fórmula II com as seguintes ressalvas:

(a) quando R^1 e R^3 a R^5 , R e R' são H, então R^2 não é H, metila,

, CO_2H , CN, $\text{CONCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, COCH_3 , CH_2NH_2 , CNOH, pirid-2-

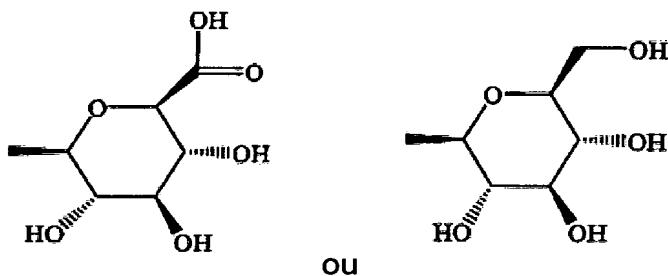
5 ila, 2-hidróxi-fenila, CHNNH_2 , NH-(pirid-2-ila),

ou SO_3H ;

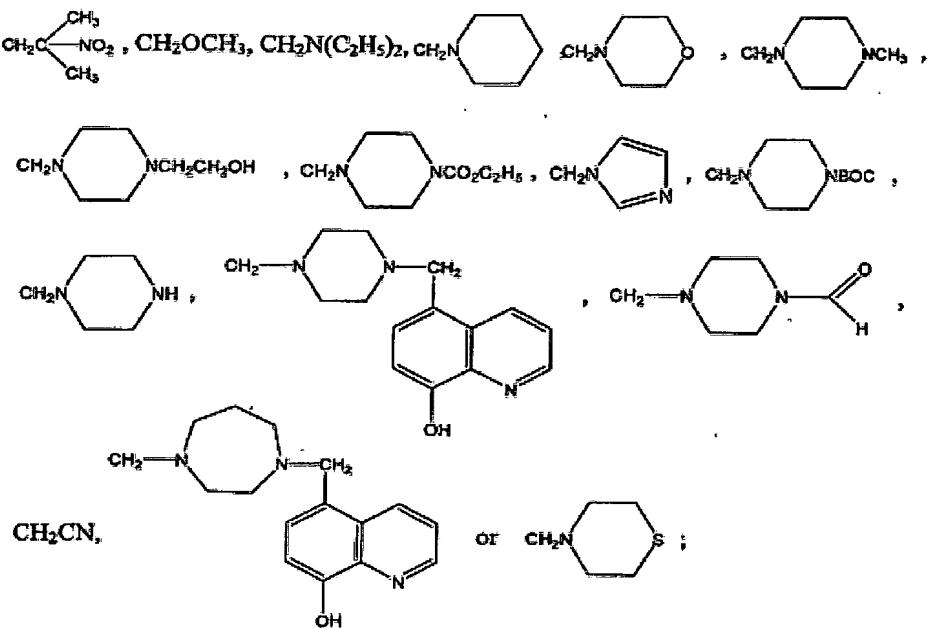


(b) quando R^1 e R^4 a R^7 são H, então R^3 não é OH e R^2 não é CO_2H ;

(c) quando R^1 a R^3 , R^6 e R^7 são H, então (i) quando R^5 é I, R^4 não é Cl, SO_3H ou I; (ii) quando R^5 é H, R^4 não é SO_3H , NH_2 ou Cl; (iii) R^4 e R^5 não são ambos Cl, Br ou CH_3 ; e (iv) quando R^2 a R^7 são H, então R^1 não é



- (d) quando R^1 a R^3 , R e R' são H, então R^4 não é Cl ou I e R^5 não é I;
- (e) quando R^1 a R^3 , R, R' e R^5 são H, então R^4 não é CHO, CHOHCCl_3 ,



- 5 (f) quando R^1 , R^5 , R' e R são H, R^2 é CO_2H , e R^3 é OH, então R^4 não é bromo, metila, fenila, hidróxi-metila ou trifluorometila;
- (g) quando R^1 , R^4 , R^5 e R são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R' não é bromo, iodo, metila, fenila, propila, fenetila, heptila, benzil-amino-metila, 3-amino-propila, 3-hidróxi-propila, 4-metóxi-fenila, 3-metil-fenila, 4-cloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, píridin-3-ila, fur-2-ila, 4-cloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 2-cloro-fenila, 3-cloro-fenila, 2-cloro-fenila, 2-metóxi-fenila, ou piperidin-2-ila;
- 10 (h) quando R^1 , R^4 , R e R' são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R^5 não é fenila, 3-hidróxi-propila, fenetila, 3-amino-prop-1-ila ou hex-1-ila;

- (i) quando R^1 , R^4 , R' e R^5 são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R não é N-morfolino-metila, bromo ou fenila;
- (j) quando R^1 , R e R' são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R^4 e R^5 não são cloro;
- 5 (k) quando R^1 , R^4 e R' são H, R^2 é CO_2H e R^3 é OH, então R e R^5 não são bromo;
- (l) quando R^1 , R, R' e R^5 são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R^4 não é hidróxi-metila, fenila ou bromo;
- (m) quando R^1 , R, R^4 , e R^5 são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R' 10 não é 4-metóxi-fenila, 3-metil-fenila, piridin-3-ila, benzila, bromo, 4-cloro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, 3-hidróxi-propila ou 3-t-butóxi-carbonil-amino-propila;
- (n) quando R^1 , R, R^4 e R' são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R não é fenila ou 3-t-butóxi-carbonil-amino-prop-1-ila;
- 15 (o) quando R^1 , R, R^4 , R' e R^5 são H, e R^2 é CO_2Me , então R^3 não é tolueno-4-sulfonil-amino, piperazin-1-ila, morfolin-1-ila, piperidin-1-ila, 4-metil-piperazin-1-ila, 3-benzoil-amino-prop-1-ila, fenetila, 3-t-butóxi-carbonil-amino-propila, 3-hidróxi-propila, amino ou hex-1-ila;
- (p) quando R^1 , R^4 , R' e R^5 são H, R^2 é CO_2Na e R^3 é OH, então R 20 não é fenila;
- (q) quando R^1 , R, R^4 , R' e R^5 são H e R^2 é CO_2H , então R^3 não é fenila, 4-cloro-fenila, fenetila, 3-hidróxi-propila, amino, morfolin-1-ila, piperidin-1-ila, 4-metil-piperazin-1-ila, tolueno-4-sulfonil-amino, 3-benzoil-amino-prop-1-ila, amino-prop-1-inila, hex-1-ila, 5-hidróxi-pent-1-ila, piperazin-1-ila, 25 ou 2-(1-piperazinil)-pirimidinila;
- (r) quando R^1 , R' e R são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R^4 e R^5 não são cloro;
- (s) quando R^1 , R^4 , R' e R^5 são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R não é bromo;
- 30 (t) quando R^1 , R' e R^4 são H, R^2 é CO_2Me e R^3 é OH, então R e R^5 não são bromo;
- (u) quando R^1 , R, R^3 , R' e R^5 são H, e R^2 é CO_2H , então R^4 não é

fenila, 4-cloro-fenila ou fenil-etila;

(v) quando R¹, R⁵, R', R⁴, R³ e R são H, então R² não é 2H-tetrazol-1-ila;

(w) quando R¹, R⁵, R⁴, e R são H, R² é CO₂H e R³ é OH, então R'

5 não é 3,5-dicloro-fenila ou 4-flúor-fenila;

(x) pelo menos um entre R¹ a R⁵, R e R' é diferente de H;

(y) quando R¹ a R³, R⁵, R' e R são H, então R⁴ não é cloro, NH₂ ou SO₃H; e

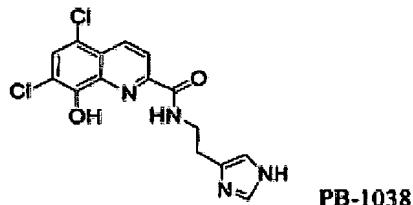
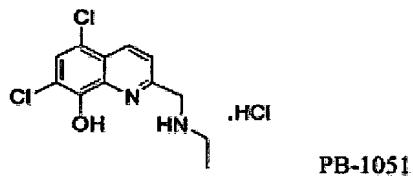
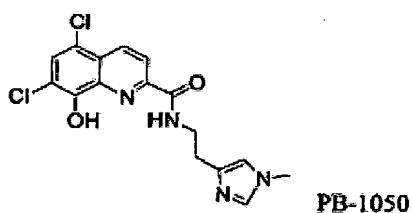
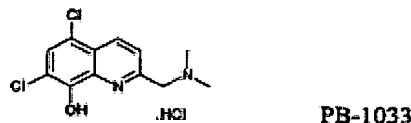
(z) quando R¹, R³ a R⁵, E e R' são H, então R² não é CH₃.

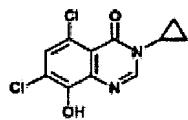
10 De preferência, a invenção fornece um composto da Fórmula Ic, com as seguintes ressalvas adicionais:

(g) quando R¹ a R³, R e R' são H, então R^{4c} e R^{5c} não são ambos cloro ou bromo; e

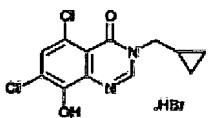
(h) quando R¹ a R³, R^{5c}, R e R' são H, então R^{4c} não é cloro.

15 Os compostos particularmente preferidos incluem uma série de assim denominados compostos "PB" (ou PBT), alguns dos quais sendo referidos acima, tais como:

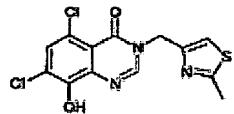




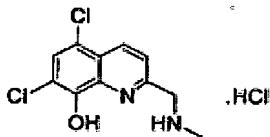
PB-1061



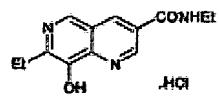
PB-1076



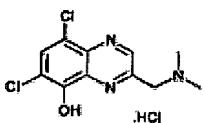
PB-1084



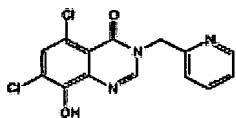
PB-1104



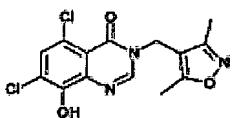
PB-1137



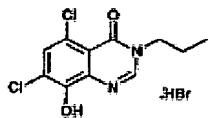
PB-1066



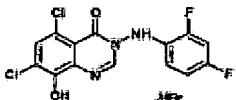
PB-1077



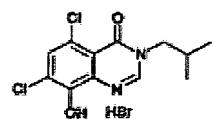
PB-1085



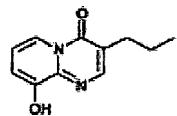
PB-1097



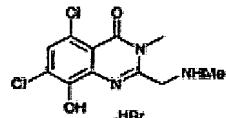
PB-1100



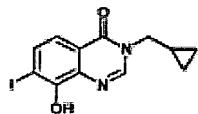
PB-1107



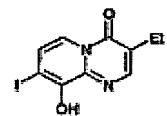
PB-1149



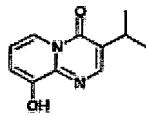
PB-1161



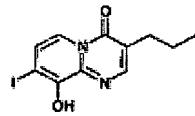
PB-1120



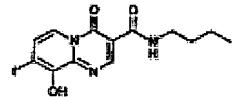
PB-1127



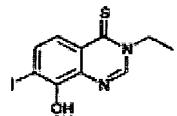
PB-1135



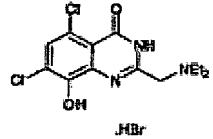
PB-1151



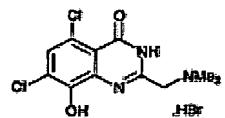
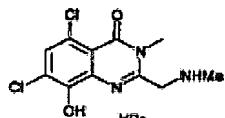
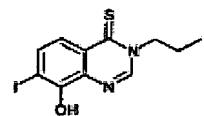
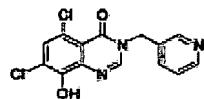
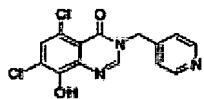
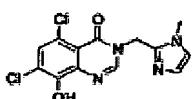
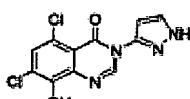
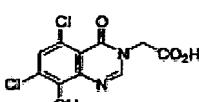
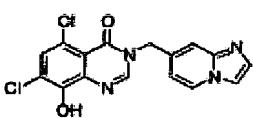
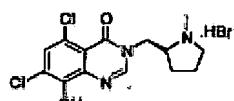
PB-1160

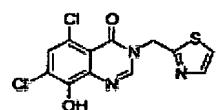


PB-1168

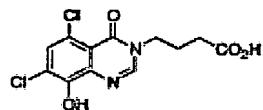


PB-1128

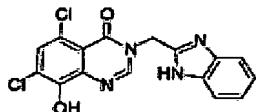
**PB-1147****PB-1161****PB-1165****PB-1240****PB-1241****PB-1243****PB-1244****PB-1249****PB-1252****PB-1253**



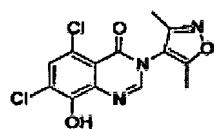
PB-1254



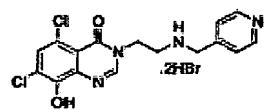
PB-1255



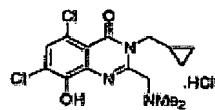
PB-1256



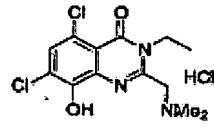
PB-1262



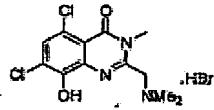
PB-1264



PB-1267



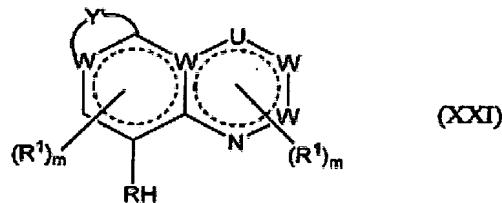
PB-1268



PB-1269

O grupo 8-hidroxila ou 8-mercaptopo nos compostos acima podem ser bloqueados para formar um pró-fármaco, particularmente um pró-fármaco éster. 8-hidróxi ou 8-mercaptopo representa um sítio principal de metabolismo para os compostos acima: conjugação com ácido glicurônico ou sulfato dá uma espécie hidrofílica pronta para ser excretada.

Outros compostos úteis incluem um composto da Fórmula XXI:



onde:

R, R¹ e m são como definidos na Fórmula I;

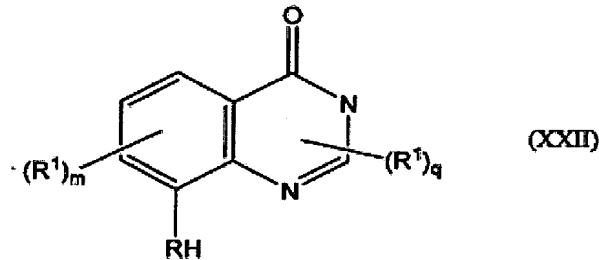
W é Ch, N ou NH;

U é CH, CO ou N; e

- 5 Y', em conjunto com o anel ao qual ele está anexado, forma uma heterociclila com 6 membros, contendo N, opcionalmente substituída.

Os compostos da Fórmula XXI preferidos são os seguintes:

(i) Fórmula XXII

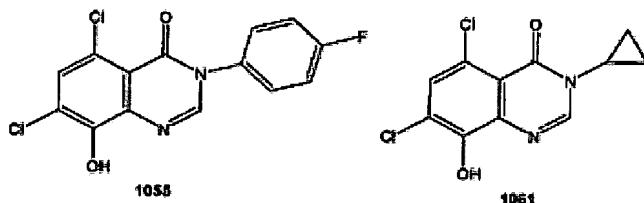


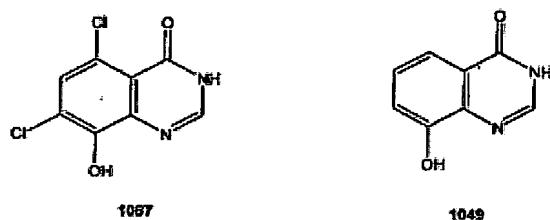
onde:

- 10 R, R¹, m e q são como definidos na Fórmula I.

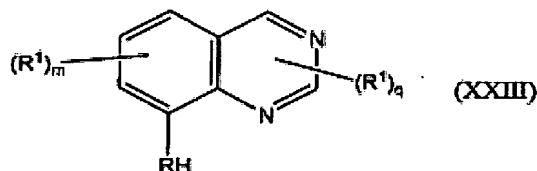
- De preferência, R¹ fica localizado nas posições 2, 3, 5 e/ou 7, e é selecionado entre halogênio, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, alquila opcionalmente substituída e (CH₂)_nNR²R³, onde n, R² e R³ são como definidos acima. Mais preferivelmente, R¹ é cloro, 15 fenila opcionalmente substituída, cicloalquila de C₂₋₆, CH₂NR⁴R⁵, onde R⁴ e R⁵ são selecionados independentemente entre H e alquila de C₁₋₄ ou piridinila opcionalmente substituída.

Particularmente, os exemplos estão ilustrados abaixo:





(ii) Fórmula XXIII

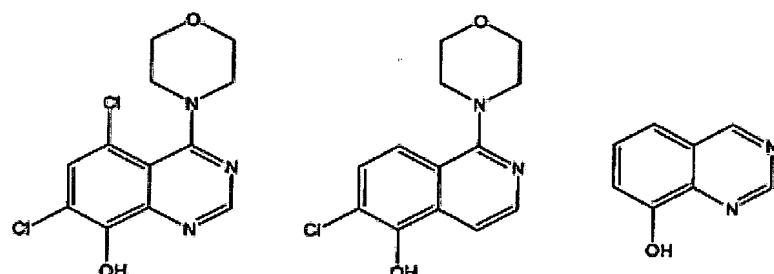


onde:

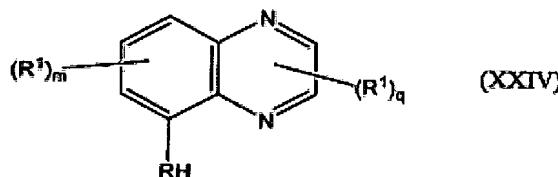
R , R^1 , m e q são como definidos na Fórmula I.

- 5 R^1 pode ficar localizado nas posições 2, 4, 5 e/ou 7, e é selecionado entre halogênio e heterociclila opcionalmente substituída. De preferência, R^1 é cloro e/ou morfolinila.

Os exemplos preferidos estão ilustrados abaixo:



(iii) Fórmula XXIV

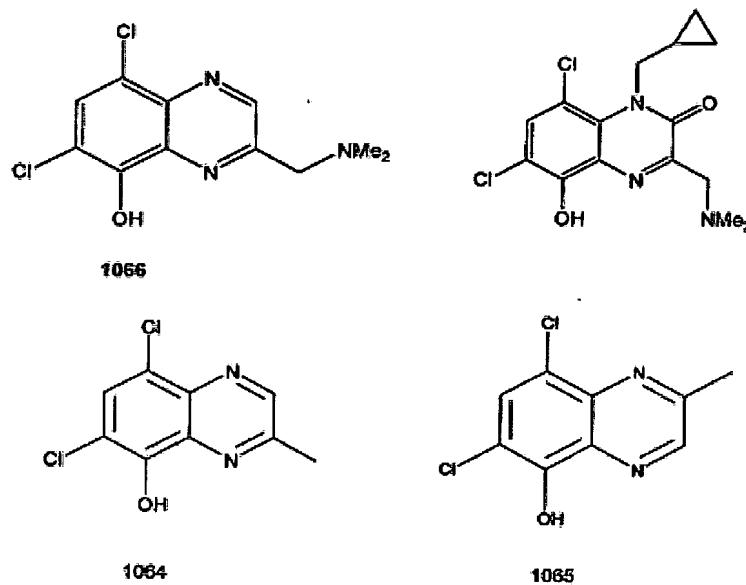


onde:

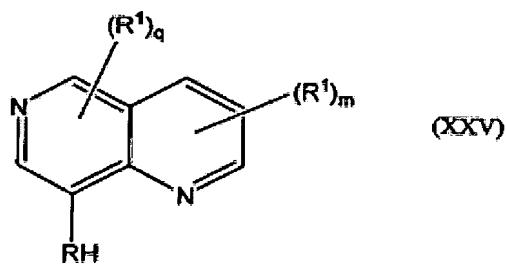
- 10 R , R^1 , m e q são como definidos na Fórmula I.

De preferência, R^1 fica localizado nas posições 2, 5 e/ou 7, e é selecionado entre halogênio e $CH_2NR^4R^5$, onde R^4 e R^5 são selecionados independentemente entre H e alquila de C_{1-4} .

Os exemplos úteis estão ilustrados abaixo:



(iv) Fórmula XXV

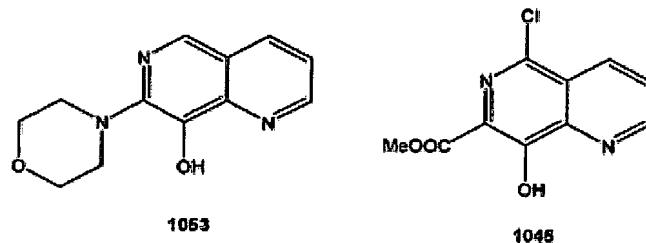


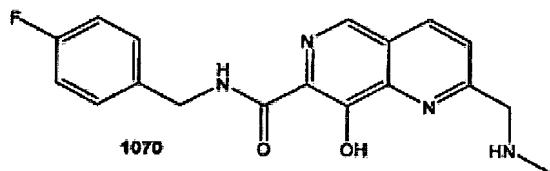
onde:

R , R^1 , m e q são como definidos na Fórmula I.

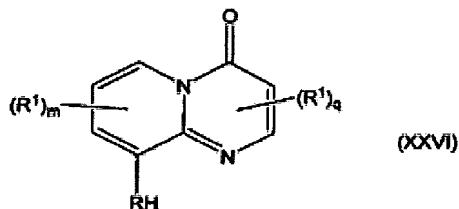
- De preferência, R^1 fica localizado nas posições 2 e/ou 7, e é selecionado entre heterociclica opcionalmente substituída, CO_2R^2 , $(CH_2)_nNR^2R^3$ e $CONR^2R^3$, onde n , R^2 e R^3 são como definidos na Fórmula I.

Os exemplos preferidos estão ilustrados abaixo.





(v) Fórmula XXVI



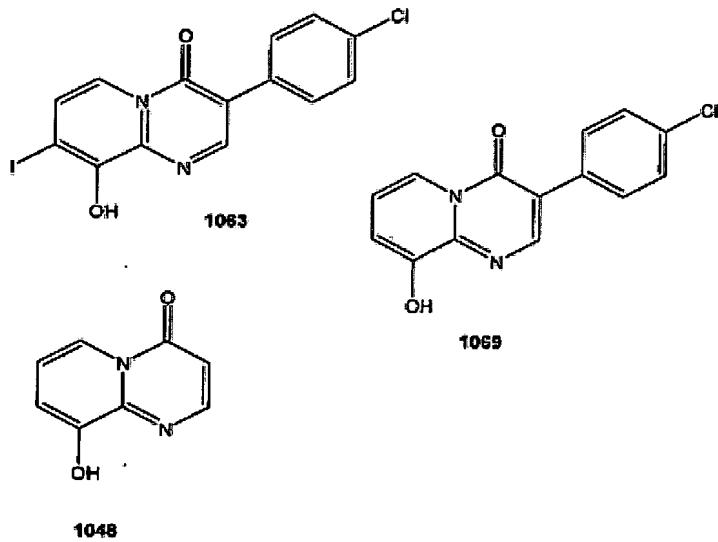
onde:

R, R¹, m e q são como definidos na Fórmula I.

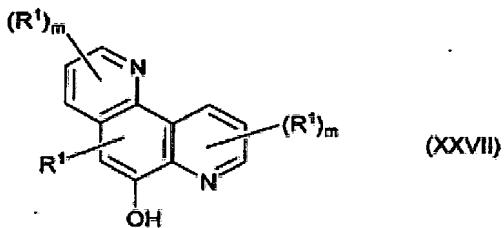
De preferência, R¹ fica localizado nas posições 2, 3, 6 e/ou 7, e

- 5 é selecionado entre halogênio, arila opcionalmente substituída, e (CH₂)_nNR²R³, onde n, R² e R³ são como definidos na Fórmula I.

Os exemplos preferidos estão ilustrados abaixo.



(vi) Fórmula XXVII



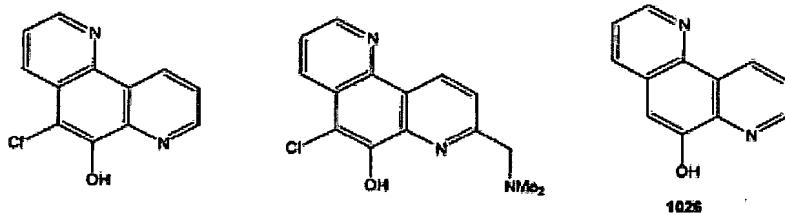
onde:

R , R^1 e m são como definidos na Fórmula I.

De preferência, R^1 fica localizado nas posições 2 e/ou 7, e é selecionado entre $(CH_2)_nNR^2R^3$, onde n , R^2 e R^3 são como definidos acima.

5

Os exemplos úteis estão ilustrados abaixo.



Qualquer referência aos compostos listados acima inclui seus sais e isômeros farmaceuticamente aceitáveis.

O termo "alquila", utilizado isoladamente ou em palavras compostas tais como "alquila opcionalmente substituída" ou "alquil-amino", refere-se a grupos hidrocarbonados com cadeia linear, ramificada ou cíclica, tendo entre 1 e 10 átomos de carbono, de preferência 1 a 6 átomos de carbono, e mais preferivelmente, 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos ilustrativos desses grupos alquila são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, t-butila, pentila, neopentila, hexila, ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila ou ciclo-hexila. Os grupos alquila preferidos são alquilas de C_{1-4} tais como metila ou etila e cicloalquila de C_{2-6} tal como ciclo-propila.

O termo "alquenila", utilizado isoladamente ou em palavras compostas tais como "alquenila opcionalmente substituída", denota radicais lineares, ramificados ou monocíclicos ou policíclicos, tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, tendo entre 2 e 20 átomos de carbono, de preferência 2 a 14 átomos de carbono, e mais preferivelmente, 2 a 6 átomos de carbono. Os exemplos de radicais alquenila incluem alila, etenila, propenila, butenila, isobutenila, 3-metil-2-butenila, 1-pentenila, ciclopentenila, 1-metilciclopentenila, 1-hexenila, 3-hexenila, ciclo-hexenila, 1-heptenila, 3-heptenila, 1-octenila, ciclo-octenila, 1-nonenila, 2-nonenila, 1-decenila, 3-decenila, 1,3-butadienila, 1,4-pentadienila, 1,3-ciclopentadienila, 1,3-hexadienila, 1,4-hexadienila, 1,3-ciclo-hexadienila, 1,4-ciclo-hexadienila, 1,3-cicloheptadienila, 1,3,5-cicloheptatrienila, 1,3,5,7-ciclo-octatetraenila, e simi-

lares.

O termo "alquinila", utilizado isoladamente ou em palavras compostas tais como "alquinila opcionalmente substituída", refere-se a radicais com linear ou ramificada, tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, tendo entre 2 e 20 átomos de carbono, de preferência 2 a 14 átomos de carbono, e mais preferivelmente, 2 a 6 átomos de carbono. Os exemplos etinila, 1-propinila, 1- e 2-butinila, 2-metil-2-propinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila, 5-hexinila, 5-hexinila, 10-undecinila, 4-etil-1-octin-3-ila, 7-dodecinila, 9-dodecinila, 10-dodecinila, 3-metil-1-dodecin-3-ila, 2-tridecinila, 11-tridenila, 3-tetradecinila, 7-hexadecinila, 3-octadecinila, e similares.

O termo "grupo heterociclila", utilizado isoladamente ou em palavras compostas tais como "heterociclila opcionalmente substituída" refere-se a grupos heterocíclicos monocíclicos ou policíclicos, contendo pelo menos um hetroátnomo selecionado entre nitrogênio, enxofre e oxigênio.

Os grupos heterocíclicos apropriados incluem grupos heterocíclicos que contêm N, tais como grupos heteromonocíclicos insaturados, tendo 3 a 6 membros, contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, por exemplo, pirrolila, pirrolinila, imidazolila, pirazolila, piridila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazolila ou tetrazolila;

grupos heteromonocíclicos saturados, tendo 3 a 6 membros, contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio tais como pirrolidinila, imidazolidinila, piperidino ou piperazinila;

grupos heterocíclicos insaturados condensados, contendo 1 a 5 átomos de nitrogênio, tais como indolila, isoindolila, indolizinila, benzimidazolila, quinolila, isoquinolila, indazolila, benzotriazolila ou tetrazolopiridazinila;

grupos heteromonocíclicos insaturados, tendo 3 a 6 membros, contendo um átomo de oxigênio, tais como piranila ou furila;

grupos heteromonocíclicos insaturados, tendo 3 a 6 membros, contendo 1 a 2 átomos de enxofre, tal como tienila;

grupos heteromonocíclicos saturados, tendo 3 a 6 membros, contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como

oxazolila, isoxazolila ou oxadiazolila;

grupos heteromonocíclicos saturados, tendo 3 a 6 membros, contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tal como morfolinila;

5 grupos heterocíclicos insaturados, contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como benzoxazolila ou benzoxadiazolila;

10 grupos heteromonocíclicos insaturados, tendo 3 a 6 membros, contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como tiazolila ou tiadiazolila;

grupos heteromonocíclicos saturados, tendo 6 membros, contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tal como tiazolidinila; e

15 grupos heterocíclicos insaturados condensados, contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como benzotiazolila ou benzotiadiiazolila.

De preferência, a heterocicília é um grupo heteromonocíclico insaturados, tendo 5 ou 6-membros, contendo 1 a 3 átomos de nitrogênio, tais como imidazolila ou piridinila; um grupo heteromonocíclico saturados, 20 tendo 5 ou 6 membros, contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, tais como imidazolidinila ou piperazinila; ou um grupo heteromonocíclico saturado, tendo 5 ou 6 membros, contendo 1 a 2 átomos de oxigênio e 1 a 3 átomos de nitrogênio, tal como morfolinila.

O termo "arila", utilizado isoladamente ou em palavras combinadas, tais como "arila opcionalmente substituída", denota um sistema carbocíclico aromático, contendo um, dois ou três anéis, onde tais anéis podem ser anexados entre si, de uma maneira pendente ou podem estar fundidos. O termo "arila" engloba radicais aromáticos tais como fenila, naftila, tetrainaftila, indano e bifenila. De preferência, a arila é fenila opcionalmente substituída, tal como 4-halo-fenila, mais preferivelmente 4-flúor-fenila ou 4-cloro-fenila.

O termo "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo, de prefe-

rência flúor, iodo ou cloro, mais preferivelmente cloro.

O termo "alcóxi" refere-se a radicais de cadeia linear ou ramificada, contend óxi, cada tendo de preferência partes alquila com 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Os exemplos de alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi,

5 butóxi e t-butóxi.

O termo "tio opcionalmente substituído" refere-se substituintes opcionais tais como radicais que contêm uma alquila linear ou ramificada, tendo 1 a 10 átomos de carbono, de preferência 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, anexada a um átomos de

10 enxofre bivalente. Os exemplos de radicais alquil-tio incluem metal-tio, etil-tio, propel-tio, butil-tio e hexil-tio.

O termo "opcionalmente substituído" refere-se a um grupo que pode ou não ser adicionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre alquila, aquenila, alquinila, arila, aldeído, halogênio, halo-alquila,

15 halo-alquenila, halo-alquinila, halo-arila, hidroxila, alcóxi, alquenilóxi, arilóxi, benzilóxi, halo-alcóxi, halo-alquenilóxi, halo-arilóxi, nitro, nitro-alquila, nitro-alquenila, nitro-alquinila, nitro-arila, nitro-heterociclila, amino, alquil-amino, dialquil-amino, alquenil-amino, alquinil-amino, aril-amino, diaril-amino, benzyl-amino, dibenzil-amino, acila, alquenil-acila, alquinil-acila, aril-acila, acil-amino, diacil-amino, acilóxi, alquil-sulfonilóxi, aril-sulfonilóxi, aril-sulfenilóxi, heterociclila, heterociclóxi, heterociclid-amino, halo-heterociclila, alquil-sulfenila, aril-sulfenila, carboalcóxi, carboarilóxi, mercapto, alquil-tio, benzyl-tio, acil-tio, grupos que contêm fósforo, e similares. De preferência, o substituinte opcional é alquila de C₁₋₆, mais preferivelmente alquila de C₁₋₄; CF₃;

25 flúor; cloro; iodo; ciano; alcóxi de C₁₋₆, mais preferivelmente alcóxi de C₁₋₄; arila; heterociclila; amino; ou alquil-amino.

O termo "antioxidante" é aqui utilizado em seu sentido mais amplo e refere-se a um grupo que tem a capacidade de reagir com uma espécie de oxigênio reativa tal como um radical hidroxila, de modo a gerar um produ-

30 to atóxico. Os exemplos incluem fenóis tais como 3,4,5-trimetóxi-fenila e 3,5-di-t-butil-4-hidróxi-fenila, indol-aminas tais como melatonina e flavonóides. Outros exemplos podem ser encontrados na literatura (Wright *et al*, J Am

Chem Soc 123:1173-1183, 2001).

O termo "grupo de assesto" é aqui utilizado em seu sentido mais amplo e refere-se a um grupo que facilitará a distribuição do fármaco para o cérebro por meio de um mecanismo de transporte ativo. O grupamento de 5 assesto é reconhecido por enzimas transportadoras específicas que são parte integrante da barreira hematoencefálica e estas enzimas transportadoras então proporcionam um mecanismo para que o fármaco seja importado para dentro do cérebro. Tipicamente, tais transportadores são dependentes de sódio e seus substratos contêm ácidos carboxílicos tais como ácido ascórbico-10 e L-glutamato. A conjugação do grupamento de assesto ao fármaco é é desempenhada de modo a reter o grupamento ácido.

O termo "quelante de metais" aqui utilizado é distinguido do conceito conhecido anteriormente de "terapia de quelação". A "terapia de quelação" é um termo associado clinicamente com a remoção de metais pesados, 15 tais como doença de Wilson, β-talassemia e hemocromatose.

Os sais dos compostos acima são, de preferência, farmacuticamente aceitáveis, mas deve-se avaliar que os sais não farmaceuticamente aceitáveis também caem dentro do âmbito da presente invenção, pois eles são úteis como intermediários na preparação de sais farmaceuticamente 20 aceitáveis. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de cátions farmaceuticamente aceitáveis, tais como sódio, potássio lítio, cálcio, magnésio, amônio e alquil-amônio; sais de adição de ácidos de ácidos inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, tais como ácidos clorídrico, orto-fosfórico, sulfúrico, nítrico, carbônico, bórico, sulfâmico, e bromídrico; ou 25 sais de ácidos orgânicos farmaceuticamente aceitáveis, tais como os ácidos acético, propiônico, butírico, tartárico, maléico, hidróxi-maléico, fumárico, cítrico, láctico, mágico, glicônico, benzólico, succínico, oxálico, fenil-acético, metanossulfônico, tri-halo-metanossulfônico, toluenossulfônico, benzenosulfônico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutâmico, edético, esteárico, palmitíco, oléico, láurico, pantotênico, tânico, ascórbico e valérico.

Além disso, alguns dos compostos da presente invenção podem formar solvatos com água ou solventes orgânicos comuns. Tais solvatos es-

tão englobados dentro do âmbito da presente invenção.

O termo "pró-fármaco" é aqui utilizado no seu sentido mais amplo para incluir os compostos que são convertidos *in vivo* nos compostos acima. O uso da estratégia com pró-fármacos otimiza a distribuição do fár-
5 maco para seu local de ação, por exemplo, a retina. Em um aspecto, o termo refere-se à presença de um grupamento alquila de C₁₋₆ ou aril-éster que é desenhado para resistir à hidrólise até que o pró-fármaco tenha cruzado a barreira hematoencefálica. Em um segundo aspecto, o termo refere-se à anexação na posição 2 de um grupo antioxidante, particularmente o grupa-
10 mento 3,4,-5trimetóxi-fenila ou seus derivados. A exposição ao ambiente pró-oxidante da retina pode levar então à hidroxilação do grupo 3,4,5-trimetóxi-fenila para dar o substituinte 2-hidróxi-3,4,5-trimetóxi-fenila, cujo grupo hidroxila atua para intensificar as propriedades ligantes dos compo-
tostos acima.

15 O termo "tautômero" é aqui utilizado em seu sentido mais amplo para incluir os compostos acima que são capazes de existir em um estado de equilíbrio entre duas formas isoméricas. Tais compostos podem diferir na ligação que conecta dois átomos ou grupos e na posição destes átomos ou grupos no composto.

20 O termo "isômero" é aqui utilizado no seu sentido mais amplo e inclui isômeros estruturais, geométricos e estereoisômeros. Como os compostos acima podem ter um ou mais centros quirais, eles são capazes de existir em formas enantioméricas.

As composições da presente invenção compreendem pelo me-
25 nos um dos compostos acima junto com um ou mais carreadores farmaceu-
ticamente aceitáveis e opcionalmente, outros agentes terapêuticos. Cada carreador, diluente, adjuvante e/ou excipiente deve ser farmaceuticamente
"aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da compo-
sição, e não deve ser nocivo para o indivíduo. As composições incluem
30 aquelas apropriadas para administração oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscu-
lar, intravenosa e intradérmica). As composições podem ser conveniente-

mente apresentadas em formas de dosagem unitárias e podem ser preparadas por métodos bem-conhecidos nas técnicas de farmácia. Tais métodos incluem a etapa de associar o ingrediente ativo com o que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Genericamente, as composições são preparadas associando uniformemente e intimamente o ingrediente ativo com carreadores, diluentes, adjuvantes, e/ou excipientes líquidos ou carreadores sólidos finamente divididos ou ambos, e então, caso necessário, modelar o produto.

Os compostos acima podem ser administrados por via oral, tópica, ou parenteral em formulações de dosagem unitária, contend carreadores, adjuvantes e veículos atóxicos convencionais farmaceuticamente aceitáveis. O termo parenteral, como aqui utilizado, inclui a administração por injeção subcutânea, aerossol aos pulmões ou cavidade nasal, injeção intravenosa, intramuscular, intratecal, intracraniana, ou técnicas de infusão. A administração intra-ocular é particularmente útil.

A presente invenção fornece também formulações farmacêuticas tópicas, orais e parenterais apropriadas para uso nos métodos de tratamento inovadores da presente invenção. Os compostos da presente invenção podem ser administrados por via oral como comprimidos, suspensões aquosas ou oleosas pastilhas, trociscos, grânulos, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires. A composição para uso oral pode conter um ou mais agentes selecionados no grupo de agentes edulcorantes, sabores, agentes colorantes, e conservantes, para produzir preparações farmaceuticamente atraentes e palatáveis. Os edulcorantes apropriados incluem sacarose, lactose, glicose, aspartame ou sacarina. Os agentes desintegradores apropriados incluem amido de milho, metal-celulose, poli(vinil-pirrolidona), goma xantana, bentonita, ácido algínico ou ágar. Os sabores apropriados incluem óleo de hortelã-pimenta, óleo de gaultheria, sabor de cereja, laranja, ou framboesa. Os conservantes apropriados incluem benzoato de sódio, vitamina E, alfatocoferol, ácido ascórbico, metilparaben, propilparaben ou bissulfito de sódio. Os lubrificantes apropriados incluem estearato de magnésio, ácido esteárico, oleato de sódio, cloreto de sódio ou talco. Os agentes retardadores de tempo

incluem monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila. Os comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes atóxicos farmaceuticamente aceitáveis que são apropriados para a fabricação de comprimidos.

5 Estes excipientes podem ser, por exemplo, (1) diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; (2) agentes granuladores e desintegradores, tais como amido de milho ou ácido algínico; (3) agentes aglutinantes, tais como amido, gelatina ou acácia; e (4) agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico
10 ou talco. Estes comprimidos podem ser não-revestidos ou revestidos por técnicas conhecidas para retardar a disintegração e absorção no trato gastrointestinal, e desta forma proporcionar uma ação prolongada durante um período mais longo. Por exemplo, um material retardante de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. O
15 revestimento pode ser realizado usando técnicas descritas nas patentes n^{os} US. 4.256.108; 4.160.452; e 4.265.874, para formar comprimidos terapêuticos osmáticos para liberação controlada.

Os compostos acima, bem como o agente farmaceuticamente ativo útil no método da invenção, podem ser administrados para aplicação *in vivo*, por via parenteral por injeção ou perfusão gradual durante o tempo independemente ou juntos. A administração pode ser intra-ocular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intramuscular, subcutânea, intracavidade, transdérmica ou infusão, por exemplo, por bomba osmótica. Para estudos *in vitro*, os agentes podem ser adicionados ou dissolvidos em um tampão apropriado biologicamente aceitável e adicionados a uma célula ou tecido.
20
25

As preparações para administração parenteral incluem soluções, suspensões e emulsões aquosas e não-aquosas. Os exemplos de solventes não-aquosos são propilenoglicol, polietilenoglicol, óleos vegetais, tais como óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etila. Os
30 carreadores aquosos incluem água, soluções, emulsões ou suspensões alcoólicas/aquosas, incluindo solução salina e meios tamponados. Os veículos parenterais incluem solução de cloreto de sódio, dextrose de Ringer, dextro-

se e cloreto de sódio, veículos de Ringer intravenosos lactados que incluem repositores de líquidos e nutrientes, repositores de eletrólitos (tais como aqueles baseados em dextrose de Ringer), e similares. Conservantes e outros aditivos também podem estar presentes, tais como, por exemplo, agentes 5 antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, fatores de crescimento e gases inertes, e similares.

A presente invenção inclui várias composições farmacêuticas úteis para melhorar doenças. As composições farmacêuticas de acordo com uma modalidade da invenção são preparadas combinando um composto acima, seus análogos, derivados ou sais, ou combinações dos compostos acima, com um ou mais agentes farmaceuticamente ativos, em uma forma apropriada para administração a um indivíduo, usando carreadores, excipientes, e aditivos ou auxiliares. Freqüentemente, os carreadores ou auxiliares usados incluem carbonato de magnésio, dióxido de titânio, lactose, manitol e 10 outros açúcares, talco, proteína do leite, gelatina, amido, vitaminas, celulose e seus derivados, óleos animais e vegetais, polietilenoglicóis e solventes, tais como água estéril, álcoois, glicerina e álcoois polidroxilados. Os veículos intravenosos incluem repositores de líquidos e nutrientes. Os conservantes incluem agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes e gases inertes. Outros carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem soluções aquosas, excipientes atóxicos, incluindo sais, conservantes, tampões e similares, como descrito, por exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20^a edição, Williams and Wilkins (2000), e "The British National Formulary" 43^a edição (British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2002; <http://bnf.rhn.net>), cujos teores são aqui incorporados como referência. O pH e a concentração exata dos vários componentes da composição farmacêutica são ajustados de acordo com técnicas rotineiras. Vide "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis for Therapeutics" (7^a edição, 1985).

30 As composições farmacêuticas são preparadas e administradas, de preferência, em doses unitárias. As doses unitárias sólidas podem ser comprimidos, cápsulas e supositórios. Para o tratamento de um indivíduo,

dependendo da atividade do composto, da maneira de administração, natureza de gravidade do distúrbio, idade e peso do indivíduo, diferentes doses diárias podem ser usadas. Sob certas circunstâncias, entretanto, doses diárias mais altas ou mais baixas podem ser apropriadas. A administração da dose diária pode ser conduzida por uma única administração na forma de uma dose unitária individual ou então várias doses unitárias menores e também múltiplas administrações de doses subdivididas em intervalos específicos.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser administradas localmente ou por via sistêmica em uma dose terapeuticamente eficaz. As quantidades eficazes para este uso dependerão, evidentemente, da gravidade da doença e do peso e estado geral do indivíduo. Tipicamente, as dosagens usadas *in vitro* podem fornecer uma orientação útil nas quantidades úteis para administração *in situ* da composição farmacêutica, e os modelos animais podem ser usados para determinar as dosagens eficazes para tratamento dos efeitos colaterais citotóxicos. Várias considerações estão descritas, por exemplo, em Langer, *Science*, 249:1527, (1990). As formulações para uso oral podem estar na forma de cápsulas de gelatina dura, onde o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim. Elas podem estar também na forma de cápsulas de gelatina mole, onde o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, tal como óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

As suspensões aquosas contêm normalmente o materiais ativos em mistura com excipientes apropriados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes podem ser (1) um agente de suspensão, tal como carbóxi-metil-celulose sódica, metil-celulose, hidróxi-propil-metil-celulose, alginato de sódio, poli(vinil-pirrolidona), goma de tragacanto e goma de acácia; (2) agentes dispersantes ou umectantes que podem ser (a) um fosfatídeo de ocorrência natural tal como lecitina; (b) um produto da condensação de um óxido de alquileno com um ácido graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno; (c) um produto da condensação de óxido de etileno com um

álcool alifático de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol; (d) um produto da condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido graxo e hexitol, tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, ou (e) um produto da condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitano polioxietilenado.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com métodos conhecidos, usando agentes dispersantes ou umectantes e auxiliares de suspensão que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode ser também uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente atóxico para uso parenteral, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos aceitáveis que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer, e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos estéreis são empregados convencionalmente como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo monoglicerídeos ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, os ácidos graxos, tais como o ácido oléico, entram uso na preparação de injetáveis.

Os compostos acima podem ser administrados também na forma de sistemas de distribuição por lipossomas, tais como vesículas unilamelares pequenas, e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma série de fosfolipídeos, tais como colesterol, estearilamina, ou fosfatidilcolinas.

Os compostos acima podem ser apresentados também para uso na forma de composições veterinárias, que podem ser preparadas, por exemplo, por métodos convencionais nessas técnicas. Os exemplos de tais composições veterinárias incluem aquelas adaptadas para:

(a) administração oral, aplicação externa, por exemplo, porções para derramamento ou deglutição (por exemplo, soluções ou suspensões aquosas ou não-aquosas); comprimidos ou bolos; pós, grânulos ou péletes para mistura com rações; pastas para aplicação à língua;

(b) administração parenteral, por exemplo, por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa, por exemplo, solução ou suspensão estéril; ou (quando apropriado) por injeção intramamária, onde uma suspensão ou solução é introduzida no úbere por intermédio da teta;

5 (c) aplicações tópicas, por exemplo, como um creme, pomada ou spray aplicado à pele; ou

(d) por via intravaginal, por exemplo, como um pessário, creme ou espuma.

A presente invenção será descrita adicionalmente abaixo pelos
10 exemplos não-limitativos que se seguem.

EXEMPLO 1

Dissolução de Abeta 1-42 Agregada Mediada por Composto PB

Abeta 1-42 está disponível no Keck Laboratory, Yale University School of Medicine. PBS (pH 6,6): Sigma Nº do Catálogo D-8662. Zn(ZnCl₂):

15 BDH Nº do Catálogo 100884E (dissolvido em água em uma concentração 1 mM). DMSO: Ajax Nº do Catálogo 2225. Tioflavina T: Sigma Nº do Catálogo T-3516 (dissolvida em água em uma concentração 1 mM)

A título de exemplo de uma composição amilóide, Abeta é dissolvida em água destilada, e a concentração do peptídeo é avaliada pela
20 absorção medida a 214 nm em espectrômetro UV. Uma mistura reativa de agregação (por uma concentração de um composto em teste) é preparada da seguinte maneira: Abeta: 25 µM, ZnCl₂ 50 µM, ThT 50 µM, PBS até completar 500 µL. O tubo é envolvido com folha e incubado a 37 °C sob rotação por 24 horas. Uma diluição serial de cada composto em teste é feita em
25 DMSO, por exemplo: 100 µM, 500 µM, 1.000 µM, 2.500 µM e 5.000 µM. As concentrações finais são 1, 5, 10, 25 e 50 µM. 5 µL de cada um destes compostos são colocados em um tubo de centrífuga e 5 µL de DMSO são adicionados aos tubos com os controles negativos positivos. 495 µL de agregados (depois de incubação de 24 horas) são adicionados ao tubo da centrífuga. O controle negativo é PBS mais ZnCl₂ e ThT e DMSO. O controle positivo é agregados mais DMSO. Os tubos são incubados a 37 °C por mais 2 horas sob rotação. As amostras são medidas quanto à fluorescência de ThT,

usando um fluorímetro LS55 (Perkin Elmer) em uma cubeta (volume de 500 µL). O comprimento de onda de excitação é 450 nm e o comprimento de onda de emissão é 480 nm. Os dados são analisados usando o programa "graphpad prism". Os compostos testados incluíram os assim denominados 5 compostos "PB".

EXEMPLO 2

Triagem Post-Mortem

O ensaio BAS é adotado para a retina post-mortem. Usando uma trefina, regiões de 6 mm de diâmetro da retina periférica olhos congelados de doadores são dissecadas. Depois de descongelar, a retina neuronal e as células RPE são removidas por agitação suave em tampão de PBS. Depois da remoção das células RPE,tiras da membrana de Bruch são cortadas do olho.

4 amostras são preparadas:

- 15 1) Controle
2) TPEN 100 µM
3) PB-1033 100 µM
4) PB-1033 250 µM

Depois de 30 min. de incubação, as amostras são lavadas 3 vezes com PBS e depois, aplicação de ZP1 10 µM (sensor de fluorescência para zinco) por 10 min.

As amostras são então lavadas 3 vezes e a marcação é visualizada usando um microscópio de fluorescência e confocal.

Uma repetição deste procedimento é realizada com a exceção 25 de que as amostras são incubadas por um período de 15 horas antes de lavar para determinar a ligação diferencial do metal durante este período mais longo.

Os resultados do teste são na forma de reprodução de imagens de fluorescência a partir de um microscópio confocal das 4 amostras testadas neste exemplo depois de 15 horas de incubação das amostras. Os resultados indicaram que TPEN inibiu a marcação com ZP1, indicando a eficácia deste ensaio. PB-1033 também inibiu a marcação de ZP1. Os resultados

indicam claramente que PB-1033 inibe e reduz íons metálicos em *drusen* retinianos. As fotografias microscópicas de fluorescência (que estão em cores) está disponíveis mediante solicitação ao titular da patente.

EXEMPLO 3

5 Ensaio Clínico

Pacientes com AMD são selecionados e recebem um composto em teste (incluindo um composto PB) em uma concentração de 500 mg/dia por um mês. As leituras são feitas no início e depois em 1 mês e incluem:

- 10 1. microperimetria; e
2. retinografia multifocal.

Caso as retinas estejam aliviadas de tensão oxidante depois do tratamento com MPAC, ela deve ser refletida por estabilização destes marcadores de saúde retiniana.

EXEMPLO 4

15 Avaliação dos Compostos

Os ensaios que se seguem foram usados na avaliação dos compostos quanto à adequabilidade para uso nos métodos da invenção.

Ensaio 1. Ensaio Fluorométrico com H₂O₂

Um ensaio fluorométrico foi usado para testar a capacidade de 20 um composto em teste para inibir a geração de peróxido de hidrogênio por A β na presença de cobre, baseado em diacetato de diclorofluorosceína (DCF; Molecular Probes, Eugene, OR, EUA). A solução de DCF (5 mM) em 100% de sulfóxido de dimetila (previamente purgado com argônio por 2 h a 20 °C) foi desacetilada na presença de NaOH a 0,25 M por 30 min. e neutralizada em pH 7,4 até uma concentração final 1 mM. A solução de insumo de 25 peroxidise de rábano (HRP) foi preparada até 1 μ M em pH 7,4. As reações foram conduzidas em PBS, pH 7,4, em uma placa com 96 poços (volume total = 250 μ l/poco). As soluções reativas continham A β 1-42 em concentrações na faixa entre 50 nM e 1 μ M, quelato de cobre-glicina (Cu-Gly), foram 30 preparadas adicionando CuCl₂ à glicina na razão de 1:6 e adicionadas à A β na proporção 2 Cu-Gly:1 A β), agentes redutores que incluem dopamina (5 μ M) ou ácido ascórbico, DCF desacetilada 100 μ M, e HRP 0,1 μ M. EDTA

1-10 mM ou outro quelante também podem estar presentes como um controle para cobre livre, mas não foi necessário para que o ensaio funcionasse. A mistura reativa foi incubada a 37 °C por 60 min. Padrões de catalase (4.000 unidades/mL) e H₂O₂ (1-2,5 mM) em PBS, pH 7,4, podem ser incluídos como controles positivos. A fluorescência foi registrada usando uma leitora de placas com filtros de excitação e emissão a 485 nM e 530 nM, respectivamente. A concentração de H₂O₂ pode ser estabelecida comparando a fluorescência com os padrões de H₂O₂. A inibição da produção de Aβ H₂O₂ foi testada incluindo uma dada contração de composto(s) em teste nos poços do teste.

10 Ensaio 2. Ensaios de Neurotoxicidade

Culturas Neuronais Corticais Primárias

As culturas corticais foram preparadas como descrito anteriormente (White *et al.*, *J Neuroscience* 18:6207-6217, (1998)). No Dia embrionário 14, os córtices de camundongos BL6Jx129sv foram removidos, dissecados para remover as meninges e dissociados em tripsina a 0,025% (pelo/volume). As células dissociadas foram plaqueadas em placas de cultura com 48 poços em uma densidade de 2×10^6 células/mL em MEM com 25% (volume/volume) de FCS e 5% (volume/volume) de HS, e incubadas a 37 °C, por 2 h. O meio foi então substituído por meio Neurobasal (Invitrogen Life Technologies) e suplementos de B27 (Invitrogen Life Technologies). As culturas foram mantidas a 37 °C em 5% de CO₂. Antes do experimento, o meio de cultura foi substituído por meio Neurobasal e B27 menos antioxidantes (Invitrogen Life Technologies).

Ensaio 3. Ensaio MTS para Viabilidade de Células

25 A viabilidade de células é determinada usando o ensaio com MTS. O meio de cultura é substituído por meio Neurobasal fresco mais suplementos B27 menos antioxidantes. 1/10 do volume da solução de MTS (Cell Titre 96 Aqueous One, Promega Corporation) foi incubado a 37 °C, por 2 h. Alíquotas de 200 microlitros são medidas com um espectrofotômetro a 30 560 nm.

Ensaio 4. Ensaio para Citotoxicidade dos Compostos em Teste

Células corticais neuronais foram cultivadas por cinco dias como

descrito no Ensaio 2 em meio NB e suplemento B27.

No sexto dia, os compostos em teste foram adicionados às culturas de células neuronais em meio NB e suplemento B27 menos antioxidantes.

5 Os compostos em teste foram dissolvidos em 100% de DMSO até uma concentração 2,5 mM (10 mM, caso excesso do composto tivesse sido pesado por frasco, e depois diluído até 2,5 mM). A solução 2,5 mM de insumo foi diluída serialmente 1 para 10, para dar soluções de trabalho 250 µM, 25 µM, 2,5 µM. Os compostos em teste não foram adicionados diretamente às células, e ao invest disso, eles foram adicionados a uma "Placa de Fármaco" com 48 poços, compreendendo o seguinte:

Preparação da "Placa de Fármaco":

A uma placa de 48 poços adicionar:

15 Poço 1: 576 µL de NB+B27(nenhum antioxidante)* + 24 µL de composto em teste 2,5 µM

Poço 2 : 576 µL de NB+B27 (nenhum antioxidante) + 24 µL de composto em teste 25 µM

Poço 3 : 576 µL de NB+B27 (nenhum antioxidante) + 24 µL de composto em teste 250 µM

20 Poço 4 : 576 µL de NB+B27 (nenhum antioxidante) + 24 µL de composto em teste 2,5 µM

Poço 5 : 576 µL de NB+B27 (nenhum antioxidante) + 24 µL de composto em teste 25 µM

25 Poço 6 : 576 µL de NB+B27 (nenhum antioxidante) + 24 µL de composto em teste 250 µM

Poço 7 : 576 µL de NB+B27 (nenhum antioxidante) + 24 µL de diluente do composto em teste**

Poço 8 : 600 µL de NB+B27 (nenhum antioxidante)

30 A Placa de Fármaco foi incubada a 37 °C por 15 min. 200 µL de cada poço foram adicionados em triplicata à placa de células correspondente. A placa de células foi incubada a 37 °C, por 4 dias.

* meio NB e B27 (nenhum antioxidante) ,

** diluente PBT 10% de DMSO em NB+B27 (nenhum antioxidante)

Depois de completado o ensaio, 1/10 do volume de MTS foi adicionado por poço da placa (isto é, 25 μ L/250 μ L). As placas foram incubadas a 37 °C por 2 h, e depois a absorbância foi lida a 560 nm.

5 Ensaio 5. Ensaio de Solubilização de Amilóide em Cérebro Humano

Este ensaio foi realizado para avaliar a capacidade de um composto em teste mobilizar A β , como uma forma exemplificativa de amilóide, da fase insolúvel para a fase solúvel de um extrato de tecido do cérebro humano com AD *post-mortem*.

10 Até 0,5 g de córtex portador de placas sem meninges foi homogeneizado usando um homogeneizador DIAx 900 (Heudolph and Co., Kehlheim, Alemanha) ou outro dispositivo apropriado por períodos de 30 segundos em plena velocidade em 2 mL de solução salina tamponada com fosfato gelada, pH 7,4. Para obter a fração extraível com solução salina tampão-nada com fosfato, o homogeneizador foi centrifugado a 100.000 x g por 30 min. e o sobrenadante foi removido. Alternativamente, o tecido foi secado por congelamento, e depois pulverizado para formar um pó que foi então pesado em alíquotas para extração como acima. O sobrenadante, seja seco por congelamento e recolocado em suspensão ou na forma não-15 concentrada, foi dissolvido em 200 μ L de tampão de amostra de dodecil-sulfato de sódio (SDS) Tris-Tricina, pH 8,3, contendo 8% de SDS, 10% de 2-mercaptopetanol. Alíquotas (10 μ L) foram então fervidas por 10 minutos antes de eletroforese em gel de SDS-poliacrilamida. A fração insolúvel de amostras corticais foi obtida recolocando em suspensão a amostra peletizada 20 inicial em 1 mL de solução salina tamponada com fosfato. Uma alíquota de 50 μ L desta suspensão foi então fervida em 200 mL de tampão de amostra como acima.

A eletroforese em gel de Tris-Tricina/poliacrilamida foi realizada carregando adequadamente amostras diluídas sobre géis com gradientes de 30 10% a 20% (Novex, San Diego, CA), e em seguida, transferindo para cima de membrana de nitrocelulose de 0,2 μ m (Bio-Rad, Hercules, CA). A β foi detectado usando o anticorpo monoclonal W02, que detecta os resíduos 5 até

8, 17 (ou outro anticorpo apropriado) em conjunto com anti-IgG do camundongo de coelho conjugada com peroxidise de rábano (Dako, Dinamarca), e visualizado usando quimioluminescência intensificada (por exemplo, ECL; Amersham Life Science, Buckinghamshire, Reino Unido). Cada gel incluía
5 três fileiras contendo 0,5, 1, e 2 ng de A β ₄₀ sintético (Keck Laboratory, Yale University, New Haven, CT) como padrões de referência.

Os filmes de manchas foram escaneados usando um sistema de reprodução de imagens apropriado, tal como o sistema de documentação em gel de UVP, e densitometria realizada usando um software apropriado,
10 por exemplo, UVP Labworks. A faixa dinâmica do filme/scanner foi determinada usando um comprimido em etapas (Nº 911ST600, Kodak, Rochester, NY), um filme calibrado exposto pelo fabricante às etapas fornecidas com intensidade crescente conhecida. A faixa quantificável de intensidade de sinalis para a análise densitométrica das bandas de A β monomérico e dimérico
15 para a comparação com uma curva obtida escaneando e densitometria do comprimido em etapas. As amostras nas quais a intensidade é baixa depois do ensaio preliminar podem ser testadas novamente usando padrões sintéticos com concentração mais baixa ou mais alta.

Todas as amostras foram analisadas pelo menos duas vezes, e
20 as cargas de gel e as diluições foram ajustadas para encaixar na região quantificável da curva-padrão. A porporção de A β "solúvel" para "insolúvel" pode ser usada para determinar a eficiência da extração de um composto em teste em comparação com a eficiência de um composto conhecido. O A β insolúvel sendo compreendido pela fração pelotizável derivada da placa amiloide insolúvel das amostras corticais acima e a fração solúvel compreendendo A β solúvel monomérico e/ou oligomérico
25

Ensaio 6. Efeito da Administração de Compostos em Teste sobre Depósitos de A β em Animais Transgênicos

Modelos de animais transgênicos estão disponíveis para inúmeros distúrbios neurológicos, incluindo doença de Alzheimer; mal de Parkinson; esclerose lateral amiotrófica (ELA) hereditária; doença de Huntington; e doença de Creutzfeld-Jakob (CJD). Descobriu-se que um dos modelos
30

transgênicos para doença de Alzheimer, o camundongo transgênico APP2576, também tem uma alta incidência de catarata. Estes modelos animais foram apropriados para testar aos métodos da invenção.

- Os camundongos transgênicos da cepa APP2576 foram usados.
- 5 Camundongos fêmeos com oito a nove meses de idade foram selecionados e divididos em grupos para tratamento.

Os camundongos foram sacrificados em intervalos, e seus cérebros foram examinados para determinar se o tratamento com os compostos em teste diminuiu a formação de amilóides no cérebro, e a identificação do

10 protocolo de administração mais eficaz.

Outros camundongos em cada grupo foram testados durante um período de até oito meses quanto ao desempenho cognitivo, usando um labirinto de água de Morris de acordo com métodos padronizados. A saúde geral e o bem-estar dos animais também foram medidos todos os dias por um

15 operador vendado, usando uma escala de numeros interiso com cinco pontos, que pontua subjetivamente uma combinação de características, incluindo atividade motora, vigilância e sinais de saúde geral.

Ensaio 7. Ensaio de Solubilidade

Soluções de insumo de compostos da fórmula I ou II (1 mM) foram preparadas em sulfóxido de dimetila. Os compostos que não se dissolveram foram classificados como não-solúveis (N). As soluções de insumo em DMSO foram diluídas 1 para 100 em PBS, pH 7,4. Os compostos que deram uma solução limpid foram classificados como solúveis (Y), enquanto que os compostos que deram uma suspensão translúcida depois da dissolução em DMSO foram classificados como "desagregados" (C).

25

Ensaio 8. Propriedades Físico-químicas

Cálculos da Área Superficial Polar (PSA)

Os valores da área superficial polar foram calculados usando o programa baseado na web disponível através de "Molinspiration", um pacote

30 para o cálculo de propriedades moleculares.

Medições da Solubilidade Turbidimétrica

A estimativa da solubilidade foi medida em pH 2,0 e também em

pH 6,5. Ela fica dentro da faixa de pH que pode ser prevista ao longo do trato gastrointestinal proximal em seres humanos.

Os compostos foram dissolvidos em DMSO até concentrações apropriadas e depois inoculados em tampão de HCl 0,01 M (pH aproximadamente = 2,0) ou tampão de fosfato isotônico pH 6,5, sendo a concentração final de DMSO 1%. As amostras foram então analisadas por intermédio de Nefelometria, para determinar uma faixa de solubilidade (Bevan e Lloyd, *Anal. Chem.* 72:1781-1787 (2000)).

Valores de cLog P

Os valores teóricos de Log P foram determinados usando o software ACD Log P. Os valores quotados foram calculados a partir de uma base de dados não-instruída e referem-se a espécies não-reunidas.

E Log D

Os valores de Log D eficazes foram medidos usando um método cromatográfico que emprega uma coluna SUPELCOSIL LC-ABZ, usando uma fase móvel saturada de octanol em pH 7,4. Vide F. Lombardo *et al*, *J. Med. Chem.* 43:2922-2928 (2000).

EXEMPLO 5

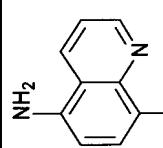
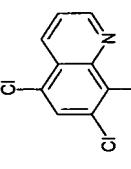
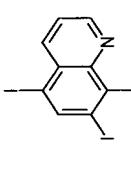
Propriedades de Compostos PBT

A Tabela 8 fornece as propriedades e estruturas de compostos PBT particularmente preferidos que caem dentro do âmbito da presente invenção.

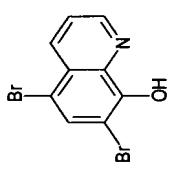
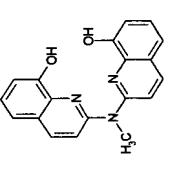
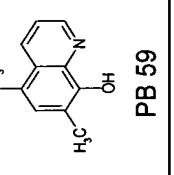
Resultados em Compostos AVID

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas				Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
	Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μ M) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 μ M) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- idade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camun- mun- don- gos Tg ^h		
PB 31					4.9, 50.5	887.69					
PB 32		>5.0			5, 50	883.69					
PB 42				0.70	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 93, 36	<u>BAS:</u> 227% (1 μ M- 100 μ M)	Inativo	145.16	2.08		

Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança		
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 44		>10	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 108, 71	<u>BAS:</u> 191% (1 μM-10 μM)		233.10	1.53		
PB 45		0.40	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 98, 75	<u>BAS:</u> 387% (1 pM-10 nM)	8.5, 36.1	214.05	3.34		
PB 46		0.40	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 91, 95		4.1, 58.7	396.96	4.14		

Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável) em 1 e 10 μM ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
 PB 47	0.50	<u>Células neuro-nais:</u> 100, 94	<u>BAS:</u> 412% (1 μM-100 μM)	5, 50	302.95	3.69		
 PB 56	0.25	<u>Células neuro-nais:</u> 80, 25	<u>BAS:</u> 311% (1 μM-100 μM)		317.35	4.69		
 PB 59	0.70	<u>Células neuro-nais:</u> 86, 85	<u>BAS:</u> 293% (1 nM-10 μM)		173.22	3.03		

Continuação

Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicida- dade à 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camun- mun- don- gosTg ^h
PB 233		>10		<u>BAS:</u> 330% (1nM- 10μM)		281.24	5.53		
PB 470		>10		<u>BAS:</u> 193% (0.1μM- 5μM)		357.80	4.18		
PB 806		< 0.9	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 100, 97	<u>BAS:</u> 311% (1nM- 100μM)		300.16	4.67		
PB 809		<1.8	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 97, 26	<u>BAS:</u> 146% (1μM, 100μM)		297.36	5.35		

Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança			
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MWPS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camundongos Tg ^h
	PB 810	<0.7	<u>Células neuro-nais:</u> 83, 71	<u>BAS:</u> 184% (1-10pM, 1nM)		285.73	4.23			
	PB 814	<1.1	<u>Células neuro-nais:</u> 97, 31	<u>BAS:</u> 209% (1nM-100μM)		285.73	4.23			
	PB 847	<2.5		<u>BAS:</u> 271% (1μM-100μM)		292.43	6.22			
	PB 851	<0.7	<u>Células neuro-nais:</u> 94, 85	<u>BAS:</u> 362% (100μM)		298.77	4.50			

Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
		C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μ M) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 μ M) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- idade à 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
	PB 852	2.1	Células <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 93, 34	<u>BAS:</u> 220% (1 μ M- 100 μ M)		325.41	5.75		
	PB 853	0.77	Células <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 95, 95	<u>BAS:</u> 221% (1nM, 100nM- 10 μ M)		336.14	4.97		
	PB 854	0.78	Células <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 100, 100	<u>BAS:</u> 520% (1nM- 100 μ M)		269.73	4.50		

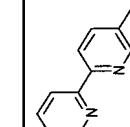
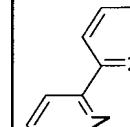
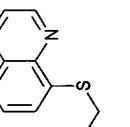
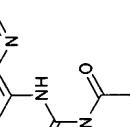
Continuação

Perfis de Eficácia In vitro	Propriedades Físico-químicas				Perfil da Eficácia In vivo e Segurança				
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (µM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 µM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	CamundongosTg ^h
PB 859	<0.67	Células neuro-nais: 98, 73	BAS: 266% (1nM-10µM)		269.73	4.80			
PB 860	0.79	Células neuro-nais: 91, 90	BAS: 160% (1µM-100µM)		415.16	5.76			
PB 861	<0.91	Células neuro-nais: 99, 38	BAS: 439% (1µM-100µM)		20.31.4	361.18	5.06		

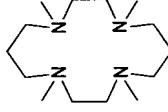
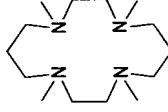
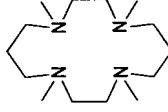
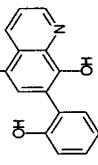
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável) em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicida- dade a 30 mg/kg
	PB 862	<0.77	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 100, 52	<u>BAS:</u> 256% (1μM- 100μM)	357.41	4.09		
	PB 863	<0.73	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 91, 35	<u>BAS:</u> 386% (1μM- 100μM)	377.18	4.23		
	PB 864	0.77	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 96, 93	<u>BAS:</u> 208% (10μM- 100μM)	323.70	5.20		

Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança			
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	
PB 896		0.15	<u>Células neuro-nais:</u> 86% (a 10μM)	<u>BAS:</u> 358% (1μM-10nM)		184.24	2.56			
PB 898		0.23			>20, 32	156.2	1.56			
PB 913		0.99	<u>Células neuro-nais:</u> 100, 95	<u>BAS:</u> 450% (1μM-100μM)		243.25	4.01			
PB 915		1.9			<u>BAS:</u> 202% (1μM-100μM)	307.38	3.18			

Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas			Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
		C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável) em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicí- dade à 30 mg/kg	Concen- tração no plasma de camundongos ^g	Camun- mun- don- gosTg ^h
PB 933		0.11	Células <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 127% (a 10 μM)	<u>BAS:</u> 279% (1- 100nM, 10 μM)	256.44	-0.58				
PB 934		0.11	Células <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 114% (a 10 μM)	<u>BAS:</u> 293% (1nM- 10 μM)	200.33	-1.85				
PB 942		<0.1	H-Br H-Br		<u>BAS:</u> 220% (1nM- 10 μJ)		308.08	-0.36		
PB 947		1.14	Células <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 100,70	<u>BAS:</u> 244% (1pM- 10nM)	271.71	3.14				

Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança			
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicida- de à 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camun- mun- don- gos Tg ^h
PB 948	0.15	100, 100	<u>BAS:</u> 576% (1μM- 10μM)		282.30	1.61			
PB 949	0.43		<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 96, 85	<u>BAS:</u> 201% (1μM- 100μM)	279.30	2.38			
PB 950	0.15		<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 95, 93	<u>BAS:</u> 741% (1μM- 100μM)	293.33	2.51			

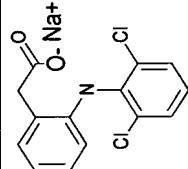
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança			
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camundongos Tg ^h
	PB 952	0.27	Células neuro-nais: 100, 100	BAS: 268% (1mM-100μM)		271.30	2.47			
	PB 953	<0.42	Células neuro-nais: 94, 68	BAS: 325% (1μM-100μM)		285.33	2.93			
	PB 954	0.12	Células neuro-nais: 100, 100	BAS: 134% (1μM)		298.30	1.70			

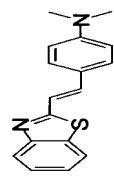
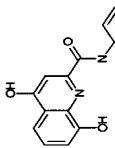
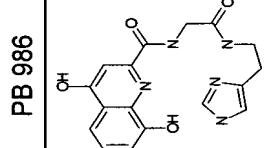
Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas			Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável) em 1 e 10 μM ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- idade à 30 mg/kg	Concentração no plasma de camundongos ^g
PB 957	>10	Células <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 106, 96	<u>BAS:</u> 190% (1 μM, 100 μM)		231.26	1.43		
PB 968		0.26	Células <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 101, 97			16.3, 31.6	174.20	1.03
PB 969		0.54	Células <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 100, 95				188.19	2.83

Continuação

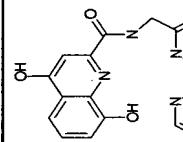
	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 977			<u>BAS:</u> 385% (1-10nM, 1-10μM)		318.14	4.73		
PB 981			<u>BAS:</u> 580% (1nM-10μM)		350.44	5.39		
PB 982			<u>BAS:</u> 188% (1nM-10μM)		283.42	-0.4		
PB 983			<u>BAS:</u> 278% (1nM-10μM)		268.38	4.96		

Continuação

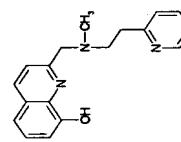
	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μ M) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 μ M) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicí- dade à 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camun- mun- don- gosTg ^h
PB 985				BAS: 265% (1nM- 10 μ M)	280.39	4.54			
PB 986		3.6	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 98, 82		18.4, 28	295.30	2.80		
PB 987		1.8	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 98, 89		355.36	1.08			

Continuação

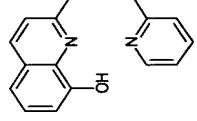
		Perfil da Eficácia in vitro		Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança			
	Cl_{50} de H_2O_2 (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável) em 1 e $10\mu\text{M}$ ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicida- dade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camun- mun- don- gosTg ^h
PB 988		>10	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 93, 93	<u>BAS:</u> 137% (1 μM - 100 μM)	352.35	1.76			
PB 990			0.40	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 97, 57	<u>BAS:</u> 183% (1 μM - 100 μM)	293.37	2.51		
PB 991			0.47	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 96, 67	<u>BAS:</u> 222% (1nM- 1 μM)	265.32	1.11		



PB 988

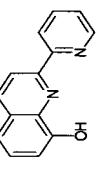
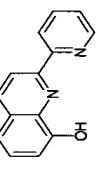
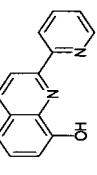


PB 990

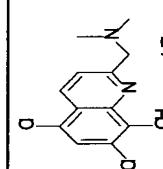
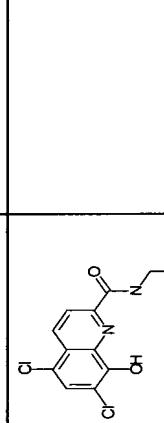
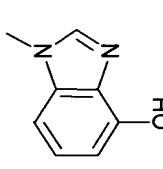


PB 991

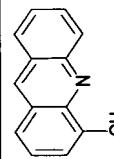
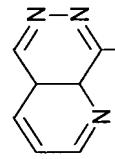
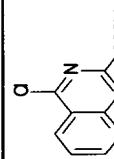
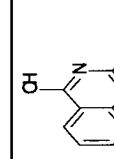
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
	Cl_{50} de H_2O_2 (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável) em 1 e 10 μM ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- idade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camun- mun- don- gosTg ^h
PB 1006		0.53	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 107, 75	<u>BAS:</u> 463% (1 μM - 10 μM)	5.27, 49.5	222.25	3.00		
PB 1026		0.23		<u>BAS:</u> 186% (1nM- 10 μM)	196.21	2.35			
PB 1027				<u>BAS:</u> 306% (1nM- 10 μM)	196.21	3.17			

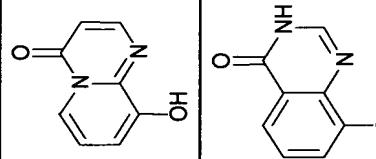
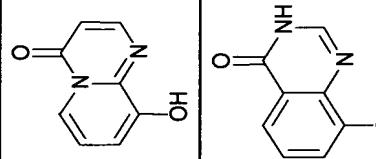
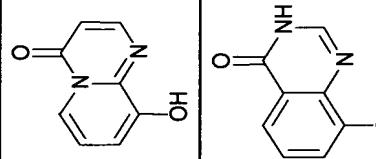
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança			
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μ M) ^a	Citotoxicida- de (%) viável em 1 e 10 μ M) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicida- dade à 30 mg/kg	Concen- tra- ção no plasma de camndon- gos ^g	Camundon- gos Tg ^h
PB 1033		0.35	<u>Células</u> <u>neuronais:</u> 84, 72 <u>Células</u> <u>M17:</u> 94, 54.3	<u>CuTy:</u> 100% inibição <u>BAS:</u> 470% (1nM- 10 μ M)	18.6, 33.2	271.1 36.36	3.51 (C) 1.07	10 dias, ne- nhum	Up to 500 ng/ml	-29% insolu- ble, -37% soluble, - 42% em placa
PB 1038		0.26	<u>Células</u> <u>neuronais:</u> 91, 84	<u>BAS:</u> 627% (1nM- 10 μ M)	4.85, 51.3	351.19	2.79 E- LogD7.4 = 2.92	Up to 2694ng/mL	Diminuição da insolubi- lidade, Au- mento da solubilida- de, Diminu- ição das placas	
PB 1041				<u>BAS:</u> 319% (1nM- 10 μ M)		180.25	1.65			

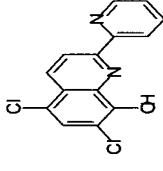
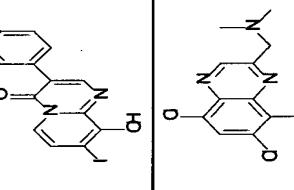
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável) em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- idade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1043				BAS: 175% (100nM- 10μM)		195.22	3.46		
PB 1044				BAS: 212% (1nM- 10μM)		149.15	-2.28		
PB 1045				BAS: 166% (1nM- 10μM)		238.63	2.21		
PB 1046				BAS: 244% (1nM- 10μM)		220.19	2.02		

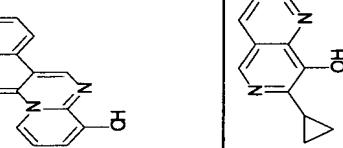
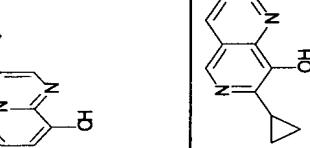
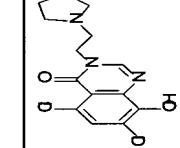
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
		C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicida- dade ^f a 30 mg/kg
PB 1048				BAS: 257% (1nM- 10μM)		162.15	-0.19	
PB 1049				BAS: 237% (1- 100nM, 10μM)		162.15	0.49	
PB 1051		0.38	Células neuro- nais: 87, 56 Célu- las M17: 78.3, 44	BAS: 270% (1nM- 10μM)	>20, 22.3	307.6 44.6	3.58	10 dias, ne- nhum Up to 403ng/mL -21% insol, slight in- crease in sol,- 39% em placa

Continuação

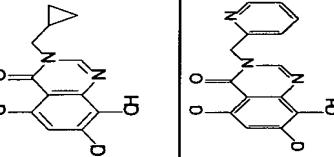
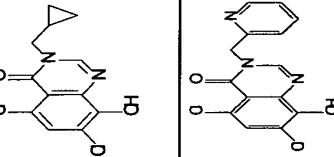
		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança		
	IC_{50} de H_2O_2 (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camundongos ^g	Camundongos Tg ^h
	0.64	<u>Células neuro-nais:</u> 55, 31	<u>BAS:</u> 212% (1nM-10 μM)	3.3, 62.8	291.14	4.21			Diminuição da insolubilidade, Decrease sol., Diminuição das placas
PB 1052		0.62	<u>Células neuro-nais:</u> 41, 33	19.7, 40.5	398.6 52.9	3.41	10 dias, mild toxic signs	Up to 450ng/mL em camundongo	
PB 1063		>10	<u>Células neuro-nais:</u> 92, 95	>50, 35	272.1 49.3	2.57 (C) 0.37		Up to 1000 ng/mL em camundongo	

Continuação

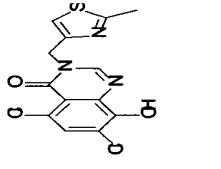
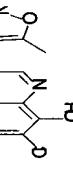
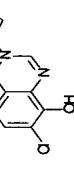
		Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μ M) ^a	Citotoxi- cidade (% viável) em 1 e 10 μ M ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- idade à 30 mg/kg	Concen- tração no plasma de camundongos ^g
PB 1069		0.48	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 97, 42 <u>Célu-</u> <u>las M17:</u> 41.2, 25.8	11.3, 34.8	272.7	2.62			
PB 1073		0.52	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 100, 98	4.7, 50	186.1 46.0	2.22	6 dias, ne- nhum	Up to 350ng/mL em camundongo	
PB 1075		0.73	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 104, 91 <u>Células</u> <u>M17:</u> 103.6, 101.3	Inactive >20, 0	328.2 58.4	2.58	14 dias, 1 of 4 morte	Up to 520ng/mL em camundongo	Incre- se in- sol, decre- se sol,- 23% em placa

Continuação

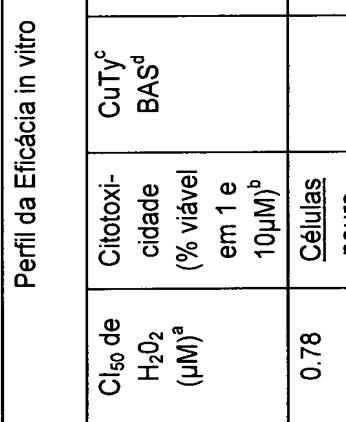
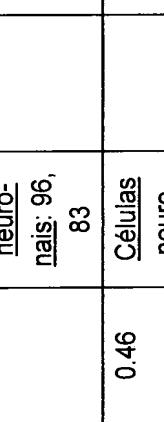
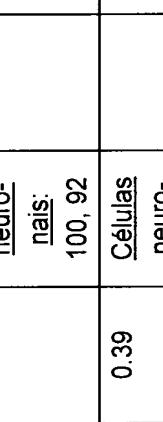
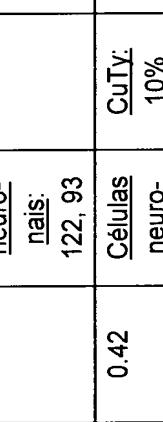
	Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Físico-químicas			Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
	Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E logD (E) ou C logD (C)	Toxicidade à 30 ng/kg	Concentração no plasma de camundongo ^g
PB-1076	0.45	<u>Células neutrais:</u> 116, <u>105 Células M17:</u> 96.2, 76.8	100% inibição	>20, 15.1	285.1 52.9	2.74	11 dias, nenhum	Up to 2698ng/mL em camundongo
PB-1077	0.48	<u>Células neutrais:</u> 99, 98 Células M17: 97.7, 91	50% inibição	>20, 24	322.2 65.79	2.03	10 dias, nenhum	Up to 984ng/mL em camundongo



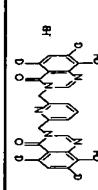
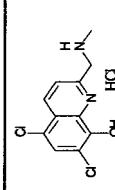
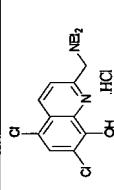
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicida- de (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuT _Y ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicida- de ^f a 30 mg/kg
PB-1084		0.36	<u>Células neu-</u> <u>ronais:</u> 100, <u>93 Células</u> <u>M17:</u> 97, 95.7	<u>CuT_Y:</u> 75% inibição	40.7, 23.4	342.2 94.03	2.37	10 dias, nenhum
PB-1085		0.37	<u>Células neu-</u> <u>ronais:</u> 99, <u>72 Células</u> <u>M17:</u> 104.9 76.2	<u>CuT_Y:</u> 90% inibição	>20, 25	340.2 78.9	1.95	10 dias, nenhum
PB 1088		0.84	<u>Células neu-</u> <u>ronais:</u> 102, 94	<u>CuT_Y:</u> 102, 94	>20, 16.4	325.2	1.94	10 dias, nenhum
								Up to 3896ng/mL

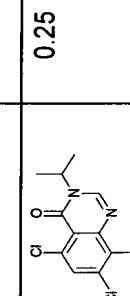
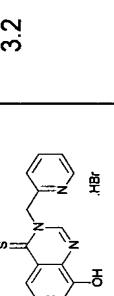
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
		C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μ M) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 μ M) ^b	CuT _y ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicida- de à 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1089		0.78	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 96, 83	>20, 16.4	322.2	2.31	10 dias, ne- nhum	Up to 39ng/mL	
PB 1091		0.46	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 100, 92	>20, 23.4	336.2	2.36	10 dias, ne- nhum	Up to 59ng/mL	
PB 1093		0.39	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 122, 93	>20, 16	338.2	2.58	10 dias, ne- nhum	Up to 80ng/mL	
PB-1100		0.42	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 100, 92	<u>CuT_y</u> 10% inibição	17, 42	358.1	3.13	Up to 1,130.6 ng/mL	

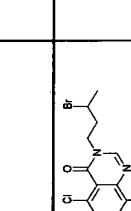
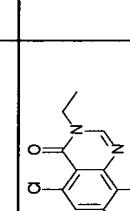
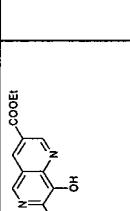
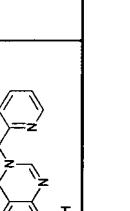
Continuação

	Perfis da Eficácia in vitro	Propriedades Fisi- co-químicas			Perfis da Eficácia in vivo e Segu- rança				
		C₅₀ de H₂O₂ (μM)^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10μM)^b	CuTy^c BAS^d	Desa- grega- ção^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicí- dade à 30 mg/kg	Concentração no plasma de camundongos^g
PB 1101		4.1	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 89, 67 <u>Célu-</u> <u>las M17:</u> 94.9, 26.8	10% inibição	11.7, 45	565.2	3.42	10 dias, ne- nhum	
PB 1104		0.35	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 86, 78		>20, 19.1	257.12	2.71		
PB 1106		0.40	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 74, 70		14.2, 17.9	299.2	4.23		

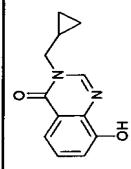
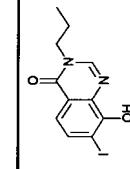
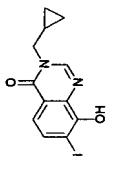
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
	Cl_{50} de H_2O_2 (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e $10\mu\text{M}$) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- idade à 30 mg/kg	Concentração no plasma de camundongos ^g	Camun- mun- don- gos Tg ^h
PB 1108		0.25	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 104, 71	>20, 46.5	273.1	2.60	10 dias, ne- nhum	Up to 383ng/mL	
PB-1112		0.33	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 94, 67 <u>Célu-</u> <u>las M17:</u> 99.2, 68.6	>20, 46.4 125% inibição	287.1	3.13	10 dias, ne- nhum	Up to 2949ng/mL	
PB 1113		3.2	<u>Células</u> <u>neuro-</u> <u>nais:</u> 97, 90	>20, 25.5	269.3	1.76			

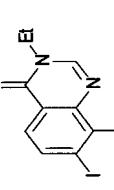
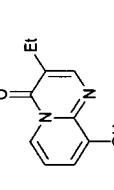
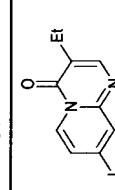
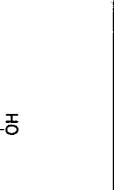
Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
	IC_{50} de H_2O_2 (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1114		0.58	<u>Células neuro-nais:</u> 101, 73	>20, 19.2	366.0	3.35		
PB 1115		0.95	<u>Células neuro-nais:</u> 93, 58 <u>Células M17:</u> 104.3, 95.9	>20, 17	259.1	2.29		
PB 1116		1.63	<u>Células neuro-nais:</u> 103, 92	>20, 16.8	246.3	3.02		
PB 1117		0.72	<u>Células M17:</u> 109.2, 96	<0.4, 57.3	253.3	0.87		

Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicida- dade à 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1118		1.44	<u>Células</u> <u>M17:</u> 106.8, 88.6	<0.4, 58	216.2	1.58			
PB 1119		0.28			2.72, 51.5	330.1	2.48	10 dias, ne- nhum	Up to 1096ng/mL
PB 1120		0.28	<u>Células</u> <u>M17:</u> 106.9, 62	CuTy: 25% inibição	5.6, 47.5	342.1 52.9	2.40	10 dias, ne- nhum	Up to 2508ng/mL
PB 1122		0.52	<u>Células</u> <u>M17:</u> 97.5, 79.5		0.66, 62.4	379.2	1.69	10 dias, ne- nhum	Up to 1538ng/mL

Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança			
		C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MWPS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camundongos Tg ^h
PB 1123		0.29				0.91, 25	316.1	1.95	10 dias, nenhuma	
PB 1124		0.40		<u>Células</u> <u>M17:</u> 96.1, 27.1		>20, 8.4	190.2	0.84		
PB 1126		0.37				3.7, 69	285.1	3.07		
PB 1127		0.28		<u>Células</u> <u>M17:</u> 82.5, 23.3	25% inibem	4.5, 55	316.1	1.63	<u>A</u> 10mg/kg: 10mg/kg até 10 dias, nenhuma	10mg/kg: 7082ng/mL Nenhuma efeito

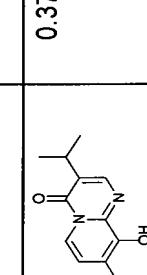
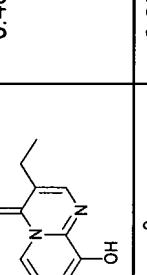
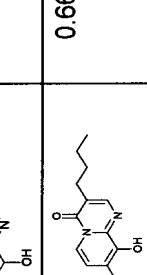
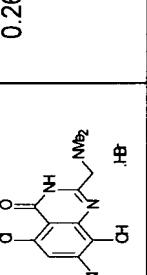
Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
	Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- idade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1128		0.34	<u>Células</u> <u>M17:</u> 106.5, 99.1, Células neurolo- gicas 100.6, 93.7	<u>CuTy:</u> 100% inibição	13.2, 41	316.2	2.55	10 dias, ne- nhum
PB 1132		0.47	<u>Células</u> <u>M17:</u> 86.3, 57.6		15.2, 16	250.7	2.34	
PB 1133		0.79			>20, 22	287.7	1.63	

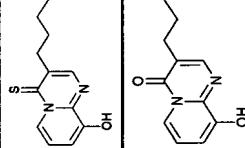
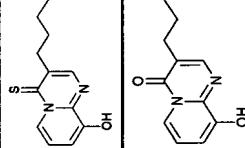
Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável) em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- idade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1135	0.27	<u>Células</u> <u>M17:</u> 99.7, 45.6	<u>CuTy:</u> 90% inibição	>20, 31	204.2	1.24	10 dias, ne- nhum	Up to 409ng/ml
PB 1138	0.30	<u>Células</u> <u>M17:</u> 99.7, 68.2		4.7, 53	350.5	2.68	10 dias, 2/4 mortes	Up to 1802ng/mL
PB 1140	0.36	<u>Células</u> <u>M17:</u> 92.4, 98.2		3.5, 64	376.6	3.13	<u>A</u> 10mg/kg: 10mg/k q 10 dias, ne- nhum	<u>A</u> 10mg/kg: até 2315ng/ml
PB 1141	0.48	<u>Células</u> <u>M17:</u> 102.8, 137		19.5, 26	413.6	2.42		

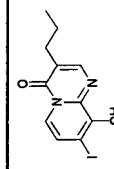
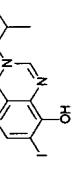
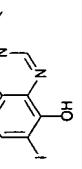
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotox- cidade (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MWPS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- dade ^f a 30 mg/kg
PB 1142		0.37	<u>Células</u> <u>M17:</u> 96.7, 44.2	7.1, 42	330.12	2.03	10 dias, 1/4 morte	
PB 1143		0.48	<u>Células</u> <u>M17:</u> 93.3, 73.7	4.1, 62	206.27	1.66		
PB 1144		0.32	<u>Células</u> <u>M17:</u> 73.6, 37	9.1, 15.5	218.25	1.90	10 dias, nê- nhum	
PB 1145		0.66	<u>Células</u> <u>M17:</u> 101.7, 58.7	7.2, 28	344.15	2.69	10 dias, 2/4 morte	
PB 1147		0.26	<u>Células</u> <u>M17:</u> 97.4, 100.3	>20, 12.5	288.13	1.50	10 dias, nê- nhum	Up to 642.6ng/mL

Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (µM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 µM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicí- dade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1148		0.41			1.55, 70	234.32	2.72 7 dias, 2/4 mortes	Up to 57 ng/ml
PB 1149		0.30	<u>Células</u> <u>M17:</u> 79.1. 45.2.	<u>CuTy:</u> 95% inibição	5, 49	204.23	1.37 10 dias, nenhum	Up to 690 ng/ml

Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas			Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
		C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicí- dade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1151		0.33	<u>Células</u> <u>M17:</u> 80.8, 47.6	5.6, 57	330.12 52.9	2.16	10 dias, ne- nhum	Up to 11742ng/ml	<u>A</u> <u>3mg/kg:</u> Insol (- 24%) Ex- outier No change sol, or in placa
PB 1152		0.31	<u>Células</u> <u>M17:</u> 95.7, 71.2	>20, 56	344.15	2.88	<u>A</u> <u>10mg/kg:</u> até 309ng/ml		
PB 1153		0.32		4.7, 53	330.12	2.26	10 dias, 1/4 mortes	Up to 277ng/ml	

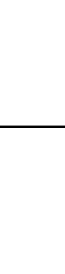
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas			Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
		C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicí- dade à 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camun- mun- dond- gosTg ^h
PB 1154		0.64	<u>Células</u> <u>M17:</u> 76.7, 54.2	>20, 31	313.28	1.31				
PB 1155		0.31			3.9, 59	679.21	2.74			
PB 1156		0.96	<u>Células</u> <u>M17:</u> 92.7, 67.5	>20, 22	256.23	2.19				
PB 1157		0.38	<u>Células</u> <u>M17:</u> 90.3, 80.3	8.1, 45	400.12	3.15	6 dias, 2/4 mortes			
PB 1158		0.99	<u>Células</u> <u>M17:</u> 104.7, 56	>20, 10	439.18	2.09	7 dias, 4/4 mortes			

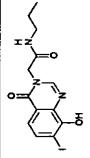
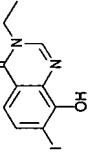
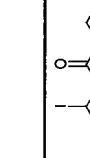
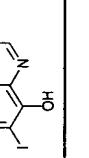
Continuação

	Perfíl da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas		Perfíl da Eficácia in vivo e Segurança		
	Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (µM) ^a	Citotoxicida- de (% viável em 1 e 10µM) ^b	CuTV ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- idade ^f a 30 mg/kg	Concentra- ção no plasma de camundon- gos ^g	Camundon- gos Tg ^h
PB 1159	0.68	Células M17: 115, 41.1		5.06, 49.9	261.28	0.78			
PB 1160	0.75	Células M17: 85.3, 63.4	CuTV: 95% inibição	4.05, 56.8	387.17	1.56	10 dias, ne- nhum	Up to 27,598 ng/mL	Nenhuma mudança em insol,- 25% (sol), diminuição das placas
PB 1161	0.14	Células M17: 101.4, 112.5 Células neu- rológicas 105.4, 103.9	100% inibição	>20, 27	288.13	1.13	10 dias, ne- nhum	Up to 510.4 ng/mL	Nenhuma mudança em insol, sol, -64% em placa

Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Físico-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
	Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (µM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 µM) ^b	CuTY ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PSA Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camundongos ^g
PB 1162		3.2	<u>Células M17:</u> 93.9, 36.5	4.7, 52	382.13	2.99		
PB 1163		0.29	<u>Células M17:</u> 106.5, 41.4	11, 43.3	387.22	2.90		
PB 1164		0.24	<u>Células M17:</u> 112, 111	>20, 26	399.57	2.20		
PB 1165		0.89	<u>Células M17:</u> 96.7, 107.1	4.7, 52	346.19	3.65	10 dias, nenhuma	Up to 1593ng/ml
								Nenhuma mudança em insol, Diminuição das placas

Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicí- dade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camun- mun- don- gos Tg ^h
PB 1166		0.43	<u>Células</u> <u>M17:</u> 105, 115.8	>20, 21.7	387.17	1.81			
PB 1167		0.39	<u>Células</u> <u>M17:</u> 92.2, 98.7	7.4, 39.3	401.2	2.24			
PB 1168		0.4	<u>Células</u> <u>M17:</u> 85.7, 43	1.11, 70	332.2	3.12	10 dias, ne- nhum, 1/4 mild signs	Up to 400ng/ml	
PB 1169		0.31		1.44, 64	442.0	3.09			

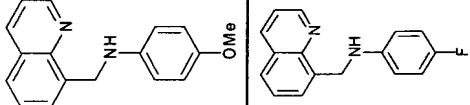
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança		
		C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável) em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicí- dade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1170		0.72	<u>Células</u> <u>M17:</u> 127.4, 104.8	4.28, 53	461.2	2.76			
PB 1173		>20			>20, 10	210.24	2.33		
PB 1174		0.96	<u>Células</u> <u>M17:</u> 60.1, 34.2		14.7, 22	356.34	1.45		
PB 1176		0.3	<u>Células</u> <u>M17:</u> 86.3, 38.5		6.9, 45	358.18	3.53		
PB 1177		0.29	<u>Células</u> <u>M17:</u> 97.9, 24.4		2.4, 79	362.60	3.56	1 dia, 3/4 mortes	

Continuação

	Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas			Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
		Citotoxicidade (% viável) em 1 e 10 μM ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camundongos Tg ^h
PB 1182	0.59	<u>Células</u> <u>M17:</u> 110.1, 98.2	>20, 24	269.28	1.12				
PB 1184	0.54	<u>Células</u> <u>M17:</u> 102.7, 47.2	5.27, 49	232.28	2.59				
PB 1185	0.6	<u>Células</u> <u>M17:</u> 103.9, 106.5	9.5, 35	335.31	1.94				
PB 1191	>10		6.89, 10	241.31	4.25				

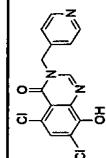
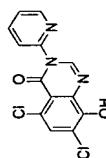
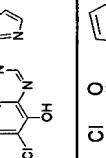
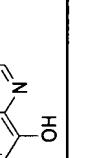
Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança		
	Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	
PB 1194	>10			>20, 21.5	264.33	3.08		
PB 1195				>10	>20, 19.9	252.29	3.42	

Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas			Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
	C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxic- dade ^f a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camun- mun- don- gos Tg ^h
PB 1196	>10				16.57, 33.7	360.20	4.40		
PB 1199			1.64	Células M17: 115.2, 102.7	>20, 20.4	304.34	0.66		
PB 1239			0.48	Células M17: 109.2, 98.2	CuTy: 50% inibição	361.18	2.60	10 dias, ne- nhum	Up to 98.3ng/mL
PB 1240			0.32	Células M17: 106.4, 100.2	CuTy: 60% inibição	322.15	2.03	10 dias, ne- nhum	Up to 4023.4ng/mL

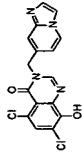
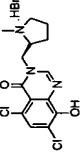
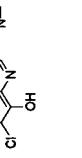
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas			Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuT _Y ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1241		0.44	<u>Células M17:</u> 105.4, 90.4 Células neuro- lógicas 98.4, 90.9	<u>CuT_Y:</u> 80% inibição		322.15	2.03	10 dias, ne- nhum	Up to 2181.1ng/mL
PB 1242		0.28	<u>Células M17:</u> 102.7, 102.6	<u>CuT_Y:</u> 50% inibição		308.12	1.81	10 dias, ne- nhum	Up to 144.2ng/mL
PB 1243		0.38	<u>Células M17:</u> 112, 122.3	<u>CuT_Y:</u> 60% inibição		325.15	1.34	10 dias, ne- nhum	Up to 13214.8ng/mL
PB 1244		1.32	<u>M17</u> 125.7, 114.8	<u>CuT_Y</u> 10% inibição		297.10	1.69	10 dias, ne- nhum	Up to 1477.4ng/mL

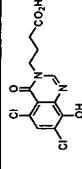
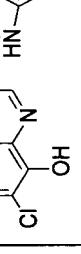
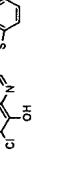
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas			Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuT _Y ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Pa-rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1246		0.31	<u>Células</u> M17: 104.3, 73.5	<u>CuT_Y</u> : 120% inibição		347.16	2.78	10 dias, nenhum	Up to 126ng/mL
PB 1247		0.56	<u>Células</u> M17: 101.2, 110.8	<u>CuT_Y</u> : 150% inibição		376.15	2.297	10 dias, nenhum	
PB 1249		0.49	<u>Células</u> M17: 105, 100.7	<u>CuT_Y</u> : 100% inibição		289.08	1.63	10 dias, nenhum	Up to 4830.2 ng/ml
PB 1250		0.48	<u>Células</u> M17: 114.8, 100.7	<u>CuT_Y</u> : 80% inibição		337.17	1.71	10 dias, 1/4 mortes	

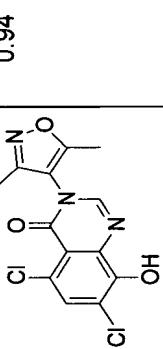
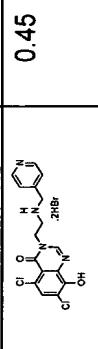
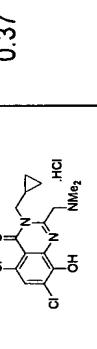
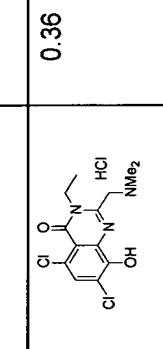
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Físico-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
		C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1252		0.72	<u>Células M17:</u> 105.4, 105.1 <u>Células neurotó- gicas</u> 94.6, 103.1	<u>CuTy:</u> 50% inibição	361.18	2.60	10 dias, ne- nhum	Up to 1465.4ng/mL	
PB 1253		0.43	<u>Células M17:</u> 106.6, 93.9	<u>CuTy:</u> 70% inibição	328.20	2.57	10 dias, ne- nhum	Up to 382.5ng/mL	
PB 1254		0.25	<u>Células M17:</u> 106.6, 106	<u>CuTy:</u> 90% inibição	328.17	1.88	10 dias, ne- nhum	Up to 441.4ng/mL	

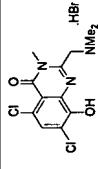
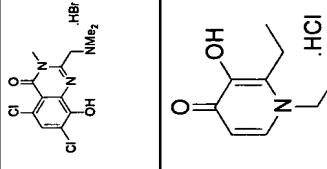
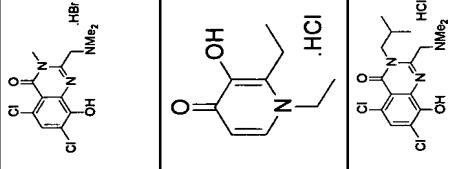
Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro			Propriedades Fisioco-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança			
		Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10μM) ^b	CuTy ^c BAs ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g	Camundongos Tg ^h
PB 1255		0.93	<u>Células</u> <u>M17:</u> 109.7, 102.9	<u>CuTy:</u> 125% inibição		317.12	1.92	10 dias, n- nhum	Up to 17008ng/mL	
PB 1256		0.68	<u>M17:</u> 101.5, 100.4	<u>CuTy:</u> 30% inibição		361.18	2.95	10 dias, n- nhum	Up to 2796ng/mL	
PB 1257		0.69	<u>Células</u> <u>M17:</u> 111.1, 80.9	<u>CuTy:</u> 60% inibição		378.23	3.47	10 dias, n- nhum	Up to 166.1ng/mL	

Continuação

		Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi- co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segu- rança	
		C ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxi- cidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTy ^c BAS ^d	Desa- grega- ção ^e	MW/PS A Pa- rental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicí- dade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1262		0.94	M17 106.5, 94.2 104.6, 83.7	<u>CuTy</u> Nenhum efeito		326.14	1.84	10 dias, ne- nhum (16/11/ 05)	Up to 7107ng/mL
PB 1264		0.45	<u>Células</u> M17: 103, 104.8	<u>CuTy</u> 100% inibição		365.21	2.02	10 dias, ne- nhum	Up to 1639.8ng/mL
PB 1267		0.37	<u>Células</u> M17: 94.4, 74.5	<u>CuTy</u> 110% inibição		342.22	2.57	10 dias, ne- nhum	Up to 1166.6 ng/ml
PB 1268		0.36	<u>Células</u> M17 99.2, 102.1	<u>CuTy</u> 110% inibição		316.18	2.13	10 dias, ne- nhum	Up to 975.9 ng/ml

Continuação

	Perfil da Eficácia in vitro				Propriedades Fisi-co-químicas		Perfil da Eficácia in vivo e Segurança	
	Cl ₅₀ de H ₂ O ₂ (μM) ^a	Citotoxicidade (% viável em 1 e 10 μM) ^b	CuTY ^c BAS ^d	Desagregação ^e	MW/PS A Parental	ClogP E log D (E) ou C logD (C)	Toxicidade a 30 mg/kg	Concentração no plasma de camndongos ^g
PB 1269		0.28	<u>Células</u> M17 109.3, 114.7	<u>CuTY</u> 110% inibição	302.15 6	1.60	10 dias, 1 / 4 mild signs	Up to 492.1 ng/ml
PB 1270		>10	<u>Células</u> M17 102.8, 108.3	<u>CuTY</u> 80% inibição	167.21	0.15	10 dias, ne- nhum	Up to 493.7 ng/ml A 120 mg/kg, até 4455 ng/ml
PB 1271		0.17	<u>Células</u> M17 104.4, 61.5	<u>CuTY</u> 50% inibição	344.34			

- a- concentração em μM do composto em teste necessária para inibir 50% da produção de $\text{A}_{\beta} \text{H}_2\text{O}_2$
- b- viabilidade de células neuronais corticais cultivadas primárias (células neuronais) ou células de neuroblastoma humano M17 (células M17)
- 5 na presença de compostos em teste em concentrações de 1 e $10\mu\text{M}$.
- c- % de inibição de da oligomerização de ditirosina como referenciada a padrão interno (estabelecido como 100% de inibição)
- d- extensão pela qual o composto mobiliza A_{β} da fase insolúvel para a fase solúvel de um extrato de tecido de um cérebro humano com AD *post-mortem*. Os resultados são referenciados a PBS basal e quotados como o efeito máximo atingido em toda faixa de concentração, e em seguida, pelas concentrações ou faixa de concentrações nas quais o efeito é observado
- e- Desagregação de $\text{A}_{\beta}\text{Zn}$ (25:50 μM) Agregações Sintéticas;
- 15 1º valor = CE 50 (μM), 2º valor = % de redução de agregado a $5\mu\text{M}$
- f- Observações visuais durante toxicidade aguda em camundongos ou em camundongos Tg ou estudos de PK em ratos
- g- Confirmação da presença de composto no plasma em um ou dois pontos no tempo (entre 30 min. e 4 h) depois de dose oral única ou repetida de 30 mg/kg (a menos que diferentemente especificado)
- 20 h- % de diferença do controle em carga amilóide isolável/solúvel no cérebro e % de diferença do controle na abundância de placasamilóides após gavagem oral diária de 30mg/kg (a menos que diferentemente especificado) durante 9 semanas em camundongos transgênicos com 13-14 meses de idade. Apenas os resultados estatisticamente significantes ($p<0,05$) são quotados como valores percentuais, tendências estão indicadas sem números.
- 30 Os versados nessa técnica devem avaliar que a invenção aqui descrita é suscetível a variações e modificações diferentes daquelas especificamente descritas. Deve-se entender que a invenção inclui todas as variações e modificações. A invenção inclui também todas as etapas, características, composições e compostos referidos ou indicados neste relatório des-

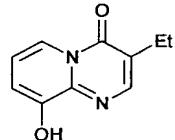
critivo, individualmente ou coletivamente, e quaisquer e todas as combinações de quaisquer duas ou mais das ditas etapas ou características.

BIBLIOGRAFIA

- Arch. Ophthalmol. 117:1329-1345, 1999
- 5 Bevan and Lloyd, Anal. Chem. 72:1781-1787, 2000
- Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis for Therapeutics 7th ed, 1985
- Langer, Science, 249:1527, 1990
- Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed, Williams and
- 10 Wilkins, 2000
- The British National Formulary 43rd ed, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2002
- WO 02/055081
- White *et al.*, J Neuroscience 18:6207-6217, 1998
- 15 Wright *et al*, J Am Chem Soc 123:1173-1183, 2001

REIVINDICAÇÕES

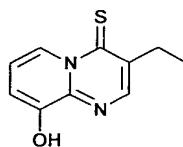
1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:



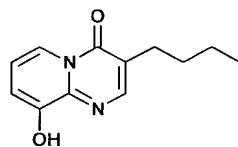
PB 1124



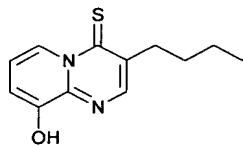
PB 1135



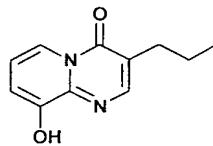
PB 1143



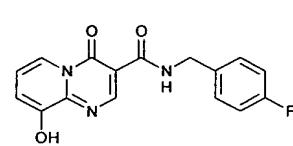
PB 1144



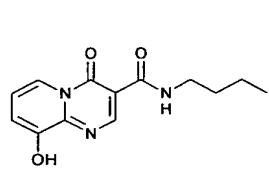
PB 1148



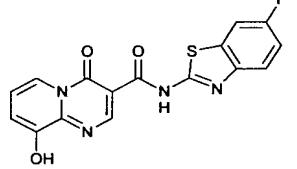
PB 1149



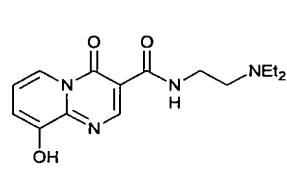
PB 1154



PB 1159



PB 1174



PB 1197

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é PB 1124, PB1135, PB1144, PB1149, PB1154, PB1159, PB1174 ou PB1197 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é PB 1135 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é PB 1149 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER**".

A presente invenção refere-se genericamente ao campo de tratamento e profilaxia de doenças degenerativas retinianas. Mais particularmente, a presente invenção contempla um método para prevenir, reduzir o risco de desenvolvimento ou diferentemente tratar ou melhorar os sintomas de degeneração macular relacionada à idade (AMD) ou condições retinianas relacionadas, em mamíferos, e particularmente, em seres humanos. A presente invenção fornece ainda composições terapêuticas que permitem a administração dependente da dose ou específica da dose de agentes úteis no tratamento e profilaxia de degeneração macular relacionada à idade ou condições degenerativas retinianas relacionadas.