



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

(11) PI 0615046-2 B1

(22) Data do Depósito: 22/08/2006

(45) Data de Concessão: 14/01/2020



(54) Título: USO DE UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: A61K 31/495; A61P 3/04.

(30) Prioridade Unionista: 22/08/2005 US 60/709798; 26/05/2006 US 60/808533.

(73) Titular(es): MELIOR PHARMACEUTICALS I, INC.; MELIOR DISCOVERY, INC..

(72) Inventor(es): ANDREW REAUME; MICHAEL S. SAPORITO.

(86) Pedido PCT: PCT US2006032788 de 22/08/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/024863 de 01/03/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/02/2008

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO, E, FORMULAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL A presente invenção se refere a compostos e saisfarmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e formulações compreendendo os compostos ou a sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos que são úteis na modulação de atividade de quinase lyn. Em particular, os compostos ou a sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são úteis para o tratamento ou prevenção de a doença ou distúrbio, incluindo doença cardiovascular,dislipidemia, dislipoproteinemia, um distúrbio do metabolismo de glicose, síndrome metabólica (isto é, Síndrome X), um distúrbio associado ao receptorativado por proliferador de peroxissoma, septicemia, um distúrbio trombótico, diabetes do tipo II, obesidade, pancreatite, hipertensão, renal doença, inflamação ou impotência.

“USO DE UM COMPOSTO”

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS RELACIONADOS

O presente pedido reivindica o benefício do pedido de patente provisório US co-pendente número 60/709.798, depositado em 22 de Agosto de 2005 e pedido de patente provisório US número 60/808.533, depositado em 26 de Maio de 2006, cada um dos quais incorporado aqui por referência em sua totalidade.

1. CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere à composições e formulações compreendendo compostos terapêutica ou profilaticamente ativos ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, métodos para modulação da atividade de quinase Lyn e métodos para tratamento de distúrbios associados à quinase Lyn. Em particular, as formulações são úteis para tratamento ou prevenção de doenças e distúrbios, incluindo doença cardiovascular, dislipidemia, dislipoproteinemia, um distúrbio do metabolismo de glicose, síndrome metabólica (isto é, Síndrome X), um distúrbio associado ao receptor ativado por proliferador de peroxissoma, septicemia, um distúrbio trombótico, diabetes do tipo II, câncer, obesidade, pancreatite, hipertensão, doença renal, inflamação ou impotência, compreendendo administração de uma composição compreendendo uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto da invenção ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A quinase Lyn é um membro da família src de quinases de tirosina de proteína de não-receptor que é predominantemente expressa em células B linfóides e mielóides. Veja, por exemplo, Briggs SD, Lerner EC,

Smithgall TE: Affinity Of Src Family Kinase SH3 Domains For HIV Nef *In Vitro* Does Not Predict Kinase Activation By Nef In Vivo. *Biochemistry* 39: 489-495 (2000), incorporado aqui por referência. A Lyn participa na transdução de sinal de receptores da superfície celular que carecem de atividade de quinase de tirosina intrínseca. Ativação da atividade de quinase lyn é necessária para proliferação de células de mieloma CD45+ estimuladas por IL-6. Veja, por exemplo, Ishikawa H, Tsuyama N, Abroun S, Liu S, Li FJ, Taniguchi O, Kawano MM: Requirements of src family kinase activity associated with CD45 for myeloma cell proliferation by interleukin-6. *Blood* 99: 2172-2178 (2002), incorporado aqui por referência. Associação de lyn e fyn com o domínio rico em prolina da glicoproteína VI regula a sinalização. Veja, por exemplo, Suzuki-Inoue K, Tulasne D, Shen Y, Bori-Sanz T, Inoue O, Jung SM, Moroi M, Andrews RK, Berndt MC, Watson SP: Association of Fyn and Lyn with the proline-rich domain of glycoprotein V regulates intracellular signaling. *J. Biol. Chem.* 277: 21561-21566 (2002), incorporado aqui por referencia. A via de lyn/CD22/SHP-1 é importante em autoimunidade. Veja, por exemplo, Blasioli J, Goodnow CC: Lyn/CD22/SHP-1 and their importance in autoimmunity. *Curr. Dir. Autoimmun.* 5: 151-160 (2002), incorporado aqui por referência.

Foi mostrado que a obesidade, hiperlipidemia e diabetes mostram um papel causal em vários distúrbios incluindo, por exemplo, doenças cardiovasculares ateroscleróticas, as quais atualmente somam uma proporção considerável de morbidade na sociedade Ocidental. Um distúrbio humano, denominado "Síndrome X" ou "Síndrome Metabólica", é manifestado por um metabolismo de glicose defectivo (por exemplo, resistência à insulina), pressão sangüínea elevada (isto é, hipertensão) e um desequilíbrio nos lipídios no sangue (isto é, dislipidemia). Veja, por exemplo, Reaven, 1993, *Annu. Rev. Med.* 44: 121-131.

Nenhum dos medicamentos comercialmente disponíveis

atualmente para modulação de quinase lyn ou tratamento de níveis elevados de glicose tem uma utilidade geral na regulação dos níveis de lipídio, lipoproteína, insulina e glicose no sangue. Assim, compostos que têm uma ou mais dessas utilidades são claramente necessários. Além disso, há uma clara
5 necessidade de desenvolver medicamentos seguros que são eficazes na diminuição do colesterol no soro, aumento dos níveis de HDL no soro, prevenção de doença cardíaca coronariana e/ou tratamento de uma doença existente, tal como aterosclerose, obesidade, diabetes e outras doenças que são afetadas pelo metabolismo de glicose e/ou níveis elevados de glicose.

10 3. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção abrange agentes que são úteis na modulação da atividade de quinase lyn. Em particular, os agentes úteis na modulação da atividade de quinase lyn incluem, mas não estão limitados a, composições e formulações compreendendo um composto de Fórmulas I-VII. Em uma
15 modalidade ilustrativa, os agentes super-regulam a atividade e/ou expressão de quinase lyn. Assim, surpreendentemente, os compostos da invenção atuam como ativadores ou agonistas de quinase lyn. Assim, os compostos da invenção dirigem a modulação de quinase lyn na via do receptor de insulina (isto é, ativação de lyn tem atividade semelhante à ativação do receptor de insulina).
20

A invenção também abrange métodos para tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio incluindo, mas não limitado a, doença cardiovascular, dislipidemia, redução dos níveis de depósito de gordura, dislipoproteinemia, um distúrbio do metabolismo de glicose (isto é, níveis
25 elevados de glicose no sangue), síndrome metabólica (isto é, Síndrome X), um distúrbio associado a PPAR, septicemia, um distúrbio trombótico, diabetes do tipo II, câncer, obesidade, pancreatite, hipertensão, uma doença renal, inflamação e impotência compreendendo administração, a um indivíduo, de preferência um mamífero, que precisa do mesmo de uma

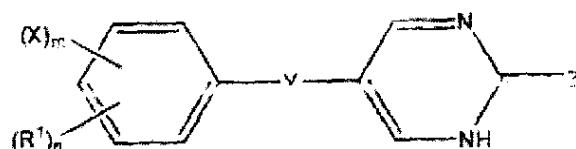
quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de uma composição ou formulação compreendendo um composto da invenção.

A invenção ainda abrange métodos para redução dos níveis de glicose no sangue, redução dos níveis de depósito de gordura e para tratamento ou prevenção de uma doença cardiovascular, dislipidemia, dislipoproteinemia, um distúrbio do metabolismo de glicose, síndrome metabólica (isto é, Síndrome X), um distúrbio PPAR-associado, septicemia, um distúrbio trombótico, diabetes do tipo II, obesidade, pancreatite, hipertensão, uma doença renal, inflamação e impotência, os quais compreendem administração, a um mamífero que precisa de tal tratamento ou prevenção, de uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto de Fórmula I-VI ou um sal ou pró-
droga farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em uma modalidade preferida, a composição compreendendo um composto da invenção é para uso no tratamento ou prevenção de síndrome metabólica ou Síndrome X ou o tratamento de distúrbios associados a essas síndromes incluindo, mas não limitado a, obesidade, pré-diabetes e diabetes do tipo II, bem como complicações de obesidade e diabetes. Complicações de obesidade incluem, mas não estão limitadas a, hipercolesterolemia, hipertensão e doença cardíaca coronariana. Complicações de diabetes incluem, mas não estão limitadas a, neuropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção erétil e doença renal.

Conforme descrito aqui, as composições que são úteis nos métodos da invenção abrangem compostos de Fórmulas I-VII.

Em uma modalidade, a invenção abrange composições compreendendo um composto de fórmula (I):



(I)

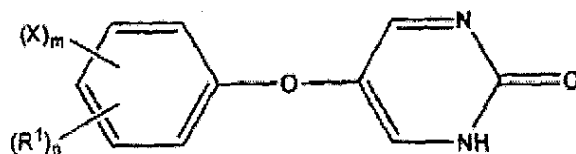
ou sais e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R^1 é um grupo alquila; X é um halogênio; Y é O , S ou NH ; Z é O ou S ; n é um número inteiro de 0 a 5 e m é um número inteiro de 0 a 5, em que $m + n$ é menor do que ou igual a 5.

Em uma modalidade, o grupo alquila é metila e n é 1. Em outra modalidade, o halogênio é cloro e m é 1. Em outra modalidade Y é O . Em outra modalidade, Z é O .

Em uma modalidade preferida, R_1 é metila, Y é O , Z é O , n é 1, e m é 0, mais preferivelmente R_1 está na posição meta.

Em outra modalidade preferida, X é cloro, Y é O , Z é O , n é 0, e m é 1, mais preferivelmente X está na posição meta. Em outra modalidade preferida, o mamífero é um ser humano. Em outra modalidade preferida, a quantidade eficaz é de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg/kg, de preferência a administração é oral.

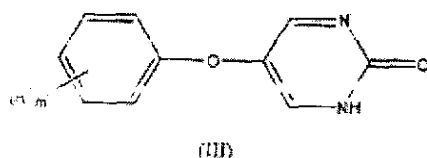
Em outra modalidade, a invenção abrange composições compreendendo um composto de fórmula (II):



(II)

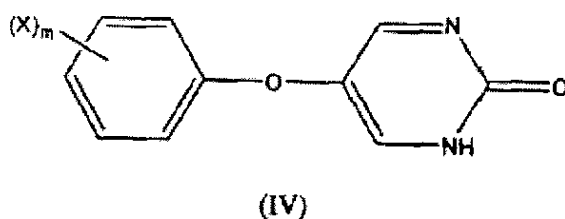
ou sais e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R^1 é um grupo alquila; X é um halogênio; n é um número inteiro de 0 a 5 e m é um número inteiro de 0 a 5, em que $m + n$ é menor do que ou igual a 5.

Em ainda outra modalidade, a invenção abrange composições compreendendo um composto de fórmula (III):



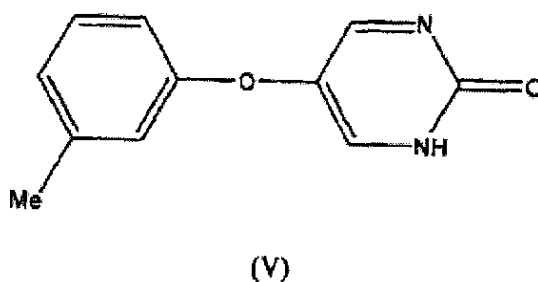
ou sais e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R^1 é um grupo alquila e n é um número inteiro de 0 a 5.

Em outra modalidade, a invenção abrange composições compreendendo um composto de fórmula (IV):



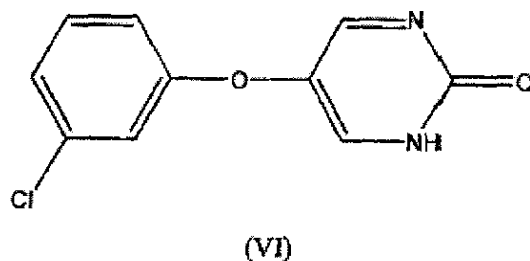
5 ou sais e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que X é um halogênio e m é um número inteiro de 0 a 5.

Em outra modalidade, a invenção abrange composições compreendendo um composto de fórmula (V):



ou sais e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

10 Em outra modalidade, a invenção abrange composições compreendendo um composto de fórmula (VI):



ou sais e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

A presente invenção pode ser compreendida mais totalmente através de referência às figuras, descrição detalhada e exemplos, os quais se

destinam a exemplificar modalidades não limitativas da invenção.

4. BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

5 A Figura 1 ilustra a tolerância à glicose oral do Composto 102 através de administração de Composto 102 uma vez nas doses indicadas antes de administração de glicose. Os níveis de glicose no sangue foram medidos nos tempos indicados.

10 A Figura 2 ilustra a tolerância à glicose oral do Composto 102 através de administração de Composto 102 quatro vezes em intervalos de 30 minutos nas doses indicadas antes de administração de glicose. Os níveis de glicose no sangue foram medidos nos tempos indicados.

A Figura 3 ilustra a tolerância à glicose oral do Composto 102 através de administração de Composto 105 uma vez nas doses indicadas antes de administração de glicose. Os níveis de glicose no sangue foram medidos nos tempos indicados.

15 A Figura 4 ilustra o ganho de peso de animais administrado Composto 102. Os animais foram pesados dia sim, dia não durante a duração do estudo.

20 A Figura 5 ilustra a ingestão de alimento de animais administrado Composto 102. O peso do alimento foi monitorado a cada dia, começando no dia 14 da dieta Western.

A Figura 6 ilustra os pesos dos depósitos de gordura de animais administrado Composto 102. Ao final do estudo com dieta Western (dia 31), os animais foram sacrificados e os depósitos de gordura pesados.

25 A Figura 7 ilustra os níveis de leptina de animais administrado Composto 102. camundongos sob a dieta Western foram analisados com relação à leptina no dias 7 e 14 da dieta.

A Figura 8 ilustra alterações de peso em camundongos Db/Db, os quais foram dosados com Composto 102 nas doses indicadas bid (duas vezes/dia). Alterações de peso e ingestão de alimento foram monitorados

durante o curso do estudo (28 dias). Composto 102 diminuiu significativamente o ganho de peso sem afetar a ingestão de alimento.

A Figura 9 ilustra a redução nos níveis de glicose em camundongos db/db após uma injeção aguda do Composto 102. Os níveis de glicose foram medidos após o primeiro tratamento do estudo crônico. Os níveis de glicose foram medidos 2 horas após administração de medicamento.

A Figura 10 ilustra a redução no ganho de peso em camundongos db/db administrado Composto 102 sem afetar a ingestão de alimento.

A Figura 11 ilustra a redução nos níveis de glicose no sangue em ratos Zucker administrado Composto 102 e estimulados com uma solução oral com alto teor de glicose. A 12 semanas de idade, foi administrado Composto 102 a ratos Zucker em uma concentração de 30 mg/kg (ip). Os níveis de glicose no sangue foram medidos 30 minutos após administração. Quarenta e cinco minutos após medicamento.

A Figura 12 ilustra atividade aumentada *in vitro* na enzima quinase Lyn demonstrada pelo Composto 102.

5. DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5.1. DEFINIÇÕES

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, a frase "alteração do metabolismo de lipídio" indica uma alteração observável (isto é, mensurável) em pelo menos um aspecto do metabolismo de lipídio incluindo, mas não limitado a, teor de lipídio total no sangue, HDL colesterol no sangue, LDL colesterol no sangue, VLDL colesterol no solo, triglicerídeo no sangue, Lp(a) no sangue, apo A-I no sangue, apo E no sangue ou ácidos graxos não esterificados no sangue.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, a frase "alteração do metabolismo de glicose" indica uma alteração observável (isto é, mensurável) em pelo menos um aspecto do metabolismo de glicose

incluindo, mas não limitado a, teor total de glicose no sangue, insulina no sangue, a proporção de insulina para glicose no sangue, sensibilidade à insulina ou consumo de oxigênio.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "grupo alcóxi" significa um grupo $-O$ -alquila, em que alquila é conforme definido aqui. Um grupo alcóxi pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes adequados. De preferência, a cadeia alquila de um grupo alquilóxi tem de 1 a 6 átomos de carbono de comprimento, referido aqui, por exemplo, como " (C_1-C_6) alcóxi."

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "alquila" ou "grupo alquila" significa uma cadeia de hidrocarboneto saturada, monovalente, não ramificada ou ramificada. Exemplos de grupos alquila incluem, mas não estão limitados a, grupos (C_1-C_6) alquila, tais como metila, etila, propila, isopropila, 2-metil-1-propila, 2-metil-2-propila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-3-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 2-metil-1-pentila, 3-metil-1-pentila, 4-metil-1-pentila, 2-metil-2-pentila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 2,2-dimetil-1-butila, 3,3-dimetil-1-butila, 2-etil-1-butila, butila, isobutila, t-butila, pentila, isopentila, neopentila e hexila e grupos alquila mais longos, tais como heptila e octila. Um grupo alquila pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes adequados.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "grupo alquenila" significa uma cadeia de hidrocarboneto monovalente não ramificada ou ramificada tendo uma ou mais ligações duplas na mesma. A ligação dupla de um grupo alquenila pode ser não conjugada ou conjugada a outro grupo insaturado. Grupos alquenila adequados incluem, mas não estão limitados a, grupos (C_2-C_6) alquenila, tais como vinila, alila, butenila, pentenila, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila, 2-etilhexenila, 2-propil-2-butenila, 4-(2-metil-3-butenil)-pentenila. Um grupo alquenila pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes

adequados.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "grupo alquinila" significa uma cadeia de hidrocarboneto monovalente não ramificada ou ramificada tendo uma ou mais ligações triplas na mesma. A ligação tripla de um grupo alquinila pode ser não conjugada ou conjugada a outro grupo insaturado. Grupos alquinila adequados incluem, mas não estão limitados a, grupos (C₂-C₆)alquinila, tais como etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, metilpropinila, 4-metil-1-butinila, 4-propil-2-pentinila e 4-butil-2-hexinila. Um grupo alquinila pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes adequados.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "grupo arila" significa um radical monocíclico ou policíclico aromático compreendendo átomos de carbono e hidrogênio. Exemplos de grupos arila adequados incluem, mas não estão limitados a, fenila, tolila, antracenila, fluorenila, indenila, azulenila e nafilila, bem como porções carbocíclicas benzo-fundidas, tal como 5,6,7,8-tetrahidronaftila. Um grupo arila pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes adequados. De preferência, o grupo arila é um anel monocíclico, em que o anel compreende 6 átomos de carbono, referido aqui como "(C₆)arila".

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "grupo arilóxi" significa um grupo -O-arila, em que arila é conforme definido aqui. Um grupo arilóxi pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes adequados. De preferência, o anel arila de um grupo arilóxi é um anel monocíclico, em que o anel compreende 6 átomos de carbono, referido aqui como "(C₆)arilóxi".

Conforme usado aqui, o termo "benzila" significa -CH₂-fenila.

Conforme usado aqui, o termo grupo "carbonila" é um grupo divalente da fórmula -C(O)-.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado,

o termo "compostos da invenção" significa, coletivamente, os compostos de formulas I, II, III, IV, V e VI e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os compostos da invenção são identificados aqui por sua estrutura química e/ou nome químico. Onde um composto é referido através de uma

5 estrutura química e um nome químico e essa estrutura química e nome químico entram em conflito, a estrutura química é determinativa da identidade do composto. Os compostos da invenção podem conter um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e, portanto, existem como estereoisômeros, tais como isômeros com ligação dupla (isto é, isômeros geométricos),

10 enantiômeros ou diastereômeros. De acordo com a invenção, as estruturas químicas representadas aqui e, portanto, os compostos da invenção, abrangem todos os enantiômeros e estereoisômeros de compostos correspondentes, isto é, a forma estereomericamente pura (por exemplo, geometricamente pura, enantiomericamente pura ou diastereomericamente pura) e misturas

15 enantioméricas e estereoisoméricas. Misturas enantioméricas e estereoisoméricas podem ser decompostas em seus enantiômeros ou estereoisômeros componentes através de métodos bem conhecidos, tais como cromatografia gasosa de fase quiral, camundongo de líquido de alto desempenho de fase quiral, cristalização do composto como um complexo de

20 sal quiral ou cristalização do composto em um solvente quiral. Enantiômeros e estereoisômeros podem também ser obtidos a partir de intermediários, reagentes e catalisadores estereomérica ou enantiomericamente puros por meio de métodos de síntese assimétrica bem conhecidos.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado,

25 o termo "grupo cicloalquila" significa um anel saturado monocíclico ou policíclico compreendendo átomos de carbono e hidrogênio e não tendo ligações duplas carbono-carbono. Exemplos de grupos cicloalquila incluem, mas não estão limitados a, grupos (C₃-C₇)cicloalquila, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila e terpenos saturados

cíclicos e bicíclicos. Um grupo cicloalquila pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes adequados. De preferência, o grupo cicloalquila é um anel monocíclico ou um anel bicíclico.

Conforme usado aqui, os termos "diabetes" e "diabetes do tipo II" são permutáveis e incluem, mas não estão limitados a, diabetes mellitus não dependente de insulina, diabetes insipidus e estão relacionados à resistência à insulina (isto é, falta da capacidade do corpo de responder à insulina apropriadamente) e é freqüentemente acompanhada de complicações relacionadas incluindo, por exemplo, obesidade e colesterol alto.

Conforme usado aqui, o termo "halogênio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo. Correspondentemente, o significado dos termos "halo" e "Hal" abrangem flúor, cloro, bromo e iodo.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "grupo heteroarila" significa um anel aromático monocíclico ou policíclico compreendendo átomos de carbono, átomos de hidrogênio e um ou mais heteroátomos, de preferência 1 a 3 heteroátomos, independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos ilustrativos de grupos heteroarila incluem, mas não estão limitados a, piridinila, piridazinila, pirimidila, pirazila, triazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, (1,2,3)- e (1,2,4)-triazolila, pirazinila, pirimidinila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, furila, fenila, isoxazolila e oxazolila. Um grupo heteroarila pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes adequados. De preferência, um grupo heteroarila é um anel monocíclico, em que o anel compreende 2 a 5 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos, referido aqui como "(C₂- C₅)heteroarila".

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "grupo heterocicloalquila" significa um anel monocíclico ou policíclico compreendendo átomos de carbono e hidrogênio e pelo menos um heteroátomo, de preferência, 1 a 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio,

oxigênio e enxofre e não tendo insaturação. Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem pirrolidinila, pirrolidino, piperidinila, piperidino, piperazinila, piperazino, morfolinila, morfolino, tiomorfolinila, tiomorfolino e piranila. Um grupo heterocicloalquila pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes adequados. De preferência, o grupo heterocicloalquila é um anel monocíclico ou bicíclico, mais preferivelmente um anel monocíclico, em que o anel compreende de 3 a 6 átomos de carbono e de 1 a 3 heteroátomos, referido aqui como (C₁-C₆)heterocicloalquila.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "radical heterocíclico" ou "anel heterocíclico" significa um grupo heterocicloalquila ou um grupo heteroarila.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "grupo hidrocarbila" significa um grupo monovalente selecionado de (C₁-C₈)alquila, (C₂-C₈)alquenila e (C₂-C₈)alquinila, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes adequados. De preferência, a cadeia de hidrocarboneto de um grupo hidrocarbila tem de 1 a 6 átomos de carbono de comprimento, referida aqui como "(C₁-C₆)hidrocarbila".

Quando administrados a um mamífero (por exemplo, a um animal para uso veterinário ou a um ser humano para uso clínico), os compostos da invenção são administrados na forma isolada. Conforme usado aqui, "isolado" significa que os compostos da invenção são separados de outros componentes de (a) uma fonte natural, tal como uma planta ou célula, de preferência cultura bacteriana ou (b) uma mistura de reação química orgânica sintética, de preferência via técnicas convencionais, os compostos da invenção são purificados. Conforme usado aqui, "purificado" significa que, quando isolado, o isolado contém pelo menos 90%, de preferência pelo menos 95%, mais preferivelmente pelo menos 98% e, ainda mais preferivelmente, pelo menos 99% de um composto da invenção em peso do isolado.

Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado,

o termo "distúrbio relacionado à quinase lyn" se refere a qualquer distúrbio em um mamífero, incluindo seres humanos, associado à expressão e/ou atividade alterada da quinase lyn incluindo, mas não limitado a, doença cardiovascular, dislipidemia, redução dos níveis de depósito de gordura, dislipoproteinemia, um distúrbio do metabolismo de glicose (isto é, níveis elevados de glicose no sangue), síndrome metabólica (isto é, Síndrome X), um distúrbio PPAR-associado, septicemia, um distúrbio trombótico, diabetes, obesidade, pancreatite, hipertensão, uma doença renal, inflamação e impotência.

10 Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, o termo "modular" se refere a uma alteração na expressão e/ou atividade de uma proteína, de preferência uma enzima, mais preferivelmente quinase lyn. Em uma modalidade ilustrativa, "modular" se refere ao aumento ou diminuição da expressão e/ou atividade de uma proteína, de preferência uma enzima, mais preferivelmente quinase lyn.

15 A frase "sal(is) farmaceuticamente aceitável(is)", conforme usado aqui inclui, mas não está limitado a, sais de grupos ácidos ou básicos que podem estar presentes em compostos usados nas presentes composições. Compostos incluídos nas presentes composições que são de natureza básica são capazes de formação de uma ampla variedade de sais com vários ácidos orgânicos e inorgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos básicos são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxicos, isto é, sais contendo ânions farmacologicamente aceitáveis incluindo, mas não limitado a, sais de ácido sulfúrico, cítrico, maleico, acético, oxálico, hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato,

metano-sulfonato, etano-sulfonato, benzeno-sulfonato, p-tolueno-sulfonato e pantoato (isto é, N-metileno-bis-(2-hidróxi-3-nafoato)). Compostos incluídos nas presentes composições que incluem uma porção amino podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com vários aminoácidos, além dos ácidos mencionados acima. Compostos, incluídos nas presentes composições, que são de natureza ácida, são capazes de formação de sais de base com vários cátions farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem sais de metal alcalino e metal alcalino terroso e, particularmente, sais de cálcio, magnésio, sódio, lítio, zinco, potássio e ferro.

10 O termo "fenila" significa $-C_6H_5$. Um grupo fenila pode ser não substituído ou substituído por um ou dois substituintes adequados.

Conforme usado aqui, "pré-diabetes" se refere a sintomas de diabetes, em que o paciente exibe níveis elevados de glicose, mas o início completo dos distúrbios associados ao diabetes do tipo II ainda não se manifestou.

Conforme usado aqui, um "substituinte adequado" significa um grupo que não anula a utilidade sintética ou farmacêutica dos compostos da invenção ou dos intermediários úteis para preparo dos mesmos. Exemplos de substituintes adequados incluem, mas não estão limitados a:

20 (C_1-C_8) alquila; (C_1-C_8) alquenila; (C_1-C_8) alquinila; (C_6) arila; (C_3-C_5) heteroarila; (C_3-C_7) cicloalquila; (C_1-C_8) alcóxi; (C_6) arilóxi; $-CN$; $-OH$; oxo; halo, - NO_2 , $-CO_2H$; $-NH_2$; $-NH((C_1-C_8)alquila)$; $-N((C_1-C_8)alquila)_2$; $-NH((C_6)arila)$; $-N((C_6)arila)_2$; $-CHO$; $-CO((C_1-C_8)alquila)$; $-CO((C_6)arila)$; $-CO_2((C_1-C_8)alquila)$; e $-CO_2((C_6)arila)$. Aqueles habilitados na técnica podem

25 escolher prontamente um substituinte adequado baseado na estabilidade e atividade farmacológica e sintética do composto da invenção.

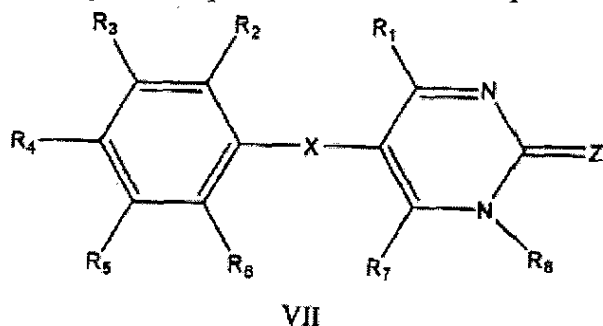
Conforme usado aqui e a menos que de outro modo indicado, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" de uma composição da invenção é medida pela eficácia terapêutica de um composto da invenção, em que pelo

menos um efeito adverso de um distúrbio é melhorado ou aliviado. Em uma modalidade, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto da invenção é medida pela eficácia terapêutica de um composto da invenção para alterar a expressão e/ou atividade de quinase lyn incluindo, mas não limitado a, super- e sub-regulação dessa proteína. Surpreendentemente, os inventores descobriram que quantidade terapeuticamente eficazes dos compostos da invenção super-regulam a expressão e/ou atividade da quinase lyn.

5.2 Compostos da Invenção

Conforme apresentado aqui, a invenção abrange métodos para tratamento ou prevenção de uma doença cardiovascular, dislipidemia, dislipoproteinemia, um distúrbio do metabolismo de glicose, Síndrome X, um distúrbio PPAR-associado, septicemia, um distúrbio trombótico, diabetes do tipo II, obesidade, pancreatite, hipertensão, uma doença renal, inflamação e impotência, os quais compreendem administração, a um mamífero que precisa de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto de fórmula I- VII ou um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável da mesma e um veículo farmacologicamente aceitável.

A invenção abrange métodos de tratamento ou prevenção de doenças e distúrbios descritos aqui através de administração de uma composição ou formulação compreendendo um composto de fórmula VII:



em que cada um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e R_7 são, independentemente, um hidrogênio, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, arila, arilóxi, benzila, cicloalquila, halogênio, heteroarila, heterocicloalquila, -CN, -OH, -NO₂, -CF₃,

$-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquila}$ ou $-\text{NH}_2$;

R_8 é uma alquila ou hidrogênio;

X é O, S, NH ou N-alquila; e

Z é O ou S.

5 Em uma modalidade ilustrativa, R_8 é alquila, de preferência metila.

Em outra modalidade ilustrativa, R_8 é um hidrogênio.

Em outra modalidade ilustrativa, X é oxigênio.

Em outra modalidade ilustrativa, Z é oxigênio.

10 Em outra modalidade ilustrativa, pelo menos um de $\text{R}_2\text{-R}_6$ é alquila, de preferência metila.

Em outra modalidade ilustrativa, pelo menos um de $\text{R}_2\text{-R}_6$ é halogênio, de preferência cloro.

15 Em outra modalidade ilustrativa, pelo menos um de $\text{R}_2\text{-R}_6$ é $-\text{CN}$.

Em outra modalidade ilustrativa, pelo menos um de $\text{R}_2\text{-R}_6$ é $-\text{OH}$.

Em outra modalidade ilustrativa, pelo menos um de $\text{R}_2\text{-R}_6$ é $-\text{NO}_2$.

20 Em outra modalidade ilustrativa, pelo menos um de $\text{R}_2\text{-R}_6$ é $-\text{CF}_3$.

Em outra modalidade ilustrativa, pelo menos um de $\text{R}_2\text{-R}_6$ é $-\text{CO}_2\text{H}$.

25 Em outra modalidade ilustrativa, pelo menos um de $\text{R}_2\text{-R}_6$ é $-\text{NH}_2$.

Em outra modalidade ilustrativa, pelo menos um de $\text{R}_2\text{-R}_6$ é $-\text{alcóxi}$.

Em outra modalidade ilustrativa, R_2 é alquila, de preferência metila e cada um de R_1 e $\text{R}_3\text{-R}_8$ é hidrogênio e X e Z são O.

Em outra modalidade ilustrativa, R_2 é um halogênio, de preferência cloro, e cada um de R_1 e R_3 - R_8 é hidrogênio e X e Z são O.

Em outra modalidade ilustrativa, R_3 é alquila, de preferência metila e cada um de R_1 , R_2 e R_4 - R_8 é hidrogênio e X e Z são O.

5 Em outra modalidade ilustrativa, R_3 é um halogênio, de preferência cloro, e cada um de R_1 , R_2 e R_4 - R_8 é hidrogênio e X e Z são O.

Em outra modalidade ilustrativa, R_4 é alquila, de preferência metila e cada um de R_1 - R_3 e R_5 - R_8 é hidrogênio e X e Z são O.

10 Em outra modalidade ilustrativa, R_4 é um halogênio, de preferência cloro, e cada um de R_1 - R_3 e R_5 - R_8 é hidrogênio e X e Z são O.

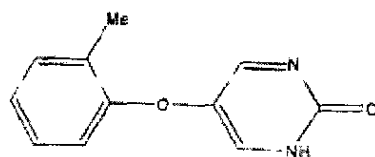
Em outra modalidade ilustrativa, R_5 é $-CF_3$ e cada um de R_1 - R_4 e R_6 - R_8 é hidrogênio e X e Z são O.

Em outra modalidade ilustrativa, R_5 é $-NH_2$ e cada um de R_1 - R_4 e R_6 - R_8 é hidrogênio e X e Z são O.

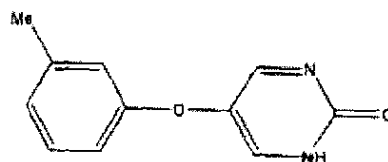
15 Em outra modalidade ilustrativa, R_6 é $-CF_3$ e cada um de R_1 - R_5 e R_7 - R_8 é hidrogênio e X e Z são O.

Em outra modalidade ilustrativa, R_6 é $-NH_2$ e cada um de R_1 - R_5 e R_7 - R_8 é hidrogênio e X e Z são O.

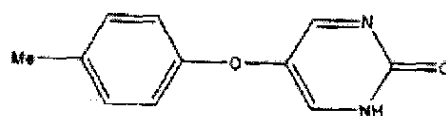
20 Exemplos ilustrativos de compostos que são abrangidos pelas Fórmulas I-VII e que são úteis nos métodos da invenção incluem, mas não estão limitados a:



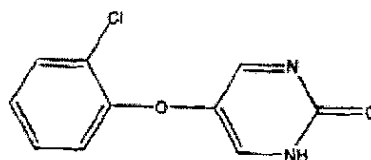
101



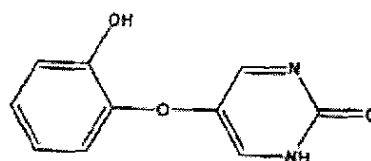
102



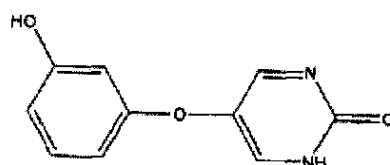
103



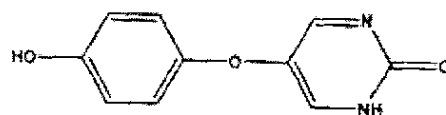
104



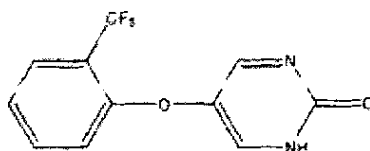
107



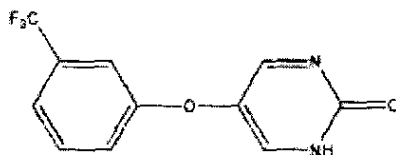
108



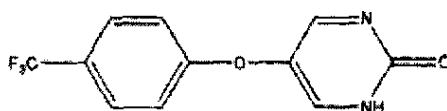
109



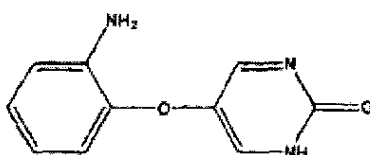
110



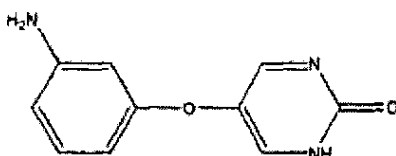
111



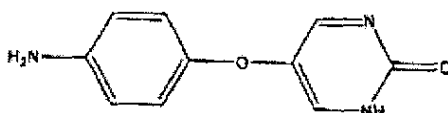
112



113



114



115

Será compreendido que os compostos acima são ilustrativos apenas e não se destinam a limitar o escopo das reivindicações a apenas esses compostos.

Os compostos da invenção podem ser sintetizados através de métodos de química orgânica bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica, por exemplo, conforme descrito na patente US número 3.922.345, a qual é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

5.3. Usos Terapêuticos dos Compostos da Invenção

A invenção abrange compostos que são eficazes na modulação da expressão e/ou atividade de quinase lyn *in vitro* e *in vivo*. Os inventores descobriram, surpreendentemente, que os compostos da invenção são eficazes na modulação de quinase lyn. Sem estar limitado pela teoria, acredita-se que modulação de expressão e/ou atividade da quinase lyn é útil no tratamento ou prevenção de um distúrbio associado a níveis anormais de glicose no sangue, ganho de peso ou níveis de depósito de gordura. A invenção ainda abrange composições e formulações compreendendo um ou mais compostos que são úteis na modulação de atividade da quinase lyn compreendendo administração a um indivíduo, de preferência a um mamífero, incluindo um ser humano, que precisa do referido tratamento ou prevenção, de uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um agente descrito aqui para modular a atividade da quinase lyn. Em uma modalidade ilustrativa, o agente para modulação de atividade da quinase lyn é um composto da invenção.

Em uma modalidade, uma composição da invenção compreendendo um composto da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável, é administrada a um mamífero, de preferência um ser humano, com uma doença cardiovascular, dislipidemia, dislipoproteinemia, um distúrbio do metabolismo de glicose, síndrome metabólica (isto é, Síndrome X), um distúrbio PPAR-associado, septicemia, um distúrbio trombótico, diabetes do tipo II, obesidade, pancreatite, hipertensão, uma doença renal, inflamação ou impotência.

Em uma modalidade, "tratamento" ou "tratar" se refere à melhora de uma doença ou distúrbio ou pelo menos um sintoma discernível dos mesmos, de preferência associados à quinase lyn. Em outra modalidade, "tratamento" ou "tratar" se refere à melhora de pelo menos um parâmetro físico mensurável, não necessariamente discernível pelo paciente. Em ainda outra modalidade, "tratamento" ou "tratar" se refere à inibição da progressão de uma doença ou distúrbio, quer fisicamente, por exemplo, estabilização de

um sintoma discernível, fisiologicamente, por exemplo, estabilização de um parâmetro físico ou ambos. Em ainda outra modalidade, "tratamento" ou "tratar" se refere ao retardo do início de uma doença ou distúrbio.

Em determinadas modalidades, as composições da invenção são administradas a um paciente, de preferência um ser humano, como uma medida preventiva contra tais doenças. Conforme usado aqui, "prevenção" ou "prevenir" se refere a uma redução do risco de adquirir uma determinada doença ou distúrbio. Em um modo preferido da modalidade, as composições da presente invenção são administradas como uma medida preventiva a um paciente, de preferência um ser humano, tendo uma pré-disposição genética a uma doença cardiovascular, a dislipidemia, a dislipoproteinemia, um distúrbio do metabolismo de glicose, síndrome metabólica (isto é, Síndrome X), um distúrbio PPAR-associado, septicemia, um distúrbio trombótico, diabetes do tipo II, obesidade, pancreatite, hipertensão, uma doença renal, inflamação ou impotência. Exemplos de tais pré-disposições genéticas incluem, mas não estão limitados a, o alelo de apolipoproteína E; uma perda de função ou mutação nula na região de codificação ou promotor do gene de lipase de lipoproteína (por exemplo, mutações nas regiões de codificação que resultam nas substituições D9N e N291S; para uma revisão de mutações genéticas no gene da lipase de lipoproteína que aumentam o risco de doenças cardiovasculares, dislipidemias e dislipoproteinemias, veja, por exemplo, Hayden e Ma, 1992, *Mol. Cell Biochem.* 113: 171-176); e hiperlipidemia familiar e hipercolesterolemia familiar combinadas.

Em outro modo ilustrativo da modalidade, as composições da invenção são administradas como uma medida preventiva a um indivíduo tendo uma pré-disposição não-genética a uma doença cardiovascular, a dislipidemia, a dislipoproteinemia, um distúrbio do metabolismo de glicose, síndrome metabólica (isto é, Síndrome X), um distúrbio PPAR-associado, septicemia, um distúrbio trombótico, diabetes do tipo II, obesidade,

pancreatite, hipertensão, uma doença renal, inflamação ou impotência. Exemplos de tais pre-disposições não-genéticas incluem, mas não estão limitados a, cirurgia para desvio cardíaco e angioplastia coronariana transluminal percutânea, as quais freqüentemente levam à restenose, uma forma acelerada de aterosclerose; diabetes em mulheres, a qual freqüentemente leva à doença ovariana policística; e doença cardiovascular, a qual freqüentemente leva à impotência. Conseqüentemente, as composições da invenção podem ser usadas para a prevenção de uma doença ou distúrbio e, concorrentemente, tratamento de outro (por exemplo, prevenção de doença ovariana policística enquanto trata diabetes; prevenção de impotência enquanto trata uma doença cardiovascular). Em uma modalidade particular, os métodos da invenção não abrangem tratamento ou prevenção de asma.

5.3.1. Doenças cardiovasculares para Tratamento ou Prevenção

A presente invenção proporciona métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença cardiovascular compreendendo administração, a um paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto da invenção e um veículo farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, a doença cardiovascular está associada à atividade e/ou expressão anormal/alterada de quinase lyn. Conforme usado aqui, o termo "doenças cardiovasculares" se refere à doenças do coração e sistema circulatório. Essas doenças são, freqüentemente, associadas à dislipoproteinemias e/ou dislipidemias. Doenças cardiovasculares as quais as composições da invenção são úteis para prevenção ou tratamento incluem, mas não estão limitadas a, arteriosclerose; aterosclerose; derrame; isquemia; disfunções endoteliais, em particular aquelas disfunções que afetam a elasticidade do vaso sanguíneo; doença vascular periférica; doença cardíaca coronariana; enfarte do miocárdio; enfarte cerebral e restenose.

5.3.2. Dislipidemias para Tratamento ou Prevenção

A presente invenção proporciona métodos para o tratamento

ou prevenção de uma dislipidemia compreendendo administração, a um paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto da invenção e um veículo farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, a dislipidemia está associada à atividade e/ou expressão anormal/alterada de quinase ltn. Conforme usado aqui, o termos "dislipidemias" se refere a distúrbios que levam a ou são manifestados por níveis anormais de lipídios em circulação. Até o ponto em que os níveis de lipídios no sangue são muito altos, as composições da invenção são administradas a um paciente para restaurar os níveis normais. Níveis normais de lipídios são reportados em tratados médicos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, níveis sanguíneos recomendados de LDL, HDL, triglicerídeos livres e outros parâmetros os quais são usados para diagnosticar dislipidemia podem ser encontrados no web site do National Heart, Lung and Blood Institute. No momento, o nível recomendado de HDL colesterol no sangue está acima de 35 mg/dL; o nível recomendado de LDL colesterol no sangue está abaixo de 130 mg/dL; a proporção recomendada de LDL:HDL colesterol no sangue está abaixo de 5:1, idealmente 3,5:1 e o nível recomendado de triglicerídeos livres no sangue é menos de 200 mg/dL.

Dislipidemias as quais as composições da presente invenção são úteis para prevenção ou tratamento incluem, mas não estão limitados a, hiperlipidemia e baixos níveis no sangue de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) no sangue. Em determinadas modalidades, a hiperlipidemia para prevenção ou tratamento pelos compostos da presente invenção é hipercolesterolemia familiar; hiperlipidemia familiar combinada; atividade ou níveis reduzidos ou deficientes de lipase de lipoproteína, incluindo reduções ou deficiências resultantes de mutações na lipase de lipoproteína; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; altos níveis no sangue de corpos cetônicos (por exemplo, ácido β -OH butírico); altos níveis no sangue de colesterol Lp(a); altos níveis no sangue de colesterol de lipoproteína de baixa

densidade (LDL); altos níveis no sangue de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e altos níveis no sangue de ácidos graxos não-esterificados.

A presente invenção ainda proporciona métodos para alteração do metabolismo de lipídio em um paciente, por exemplo, redução de LDL no sangue de um paciente, redução dos triglicerídeos livres no sangue de um paciente, aumento da proporção de HDL para LDL no sangue de um paciente e inibição da síntese de ácido graxo saponificado e/ou não-saponificado, os referidos métodos compreendendo administração, ao paciente, de uma composição compreendendo um composto da invenção em uma quantidade eficaz para alterar o metabolismo de lipídio.

5.3.3. Dislipoproteinemias para Tratamento ou Prevenção

A presente invenção proporciona métodos para o tratamento ou prevenção de uma dislipoproteinemia compreendendo administração, ao paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto da invenção e um veículo farmacologicamente aceitável. Conforme usado aqui, o termo "dislipoproteinemias" se refere a distúrbios que levam a ou são manifestados por níveis anormais de lipoproteínas em circulação. Até o ponto em que os níveis de lipoproteínas no sangue são muito altos, as composições da invenção são administradas a um paciente para restaurar os níveis normais. Inversamente, até o ponto em que os níveis de lipoproteínas no sangue são muito baixos, as composições da invenção são administradas a um paciente para restaurar os níveis normais. Níveis normais de lipoproteínas são reportados em tratados médicos conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

Dislipoproteinemias as quais as composições da presente invenção são úteis para prevenção ou tratamento incluem, mas não estão limitadas a, altos níveis no sangue de LDL; altos níveis no sangue de apolipoproteína B (apo B); altos níveis no sangue de Lp(a); altos níveis no

30
50
sangue de apo(a); altos níveis no sangue de VLDL; baixos níveis no sangue de HDL; atividade ou níveis reduzidos ou deficientes de lipase de lipoproteína, incluindo reduções ou deficiências resultantes de mutações na lipase de lipoproteína; hipoalfalipoproteinemia; anormalidades de lipoproteína associadas ao diabetes; anormalidades de lipoproteína associadas ao diabetes do tipo II, obesidade; anormalidades de lipoproteína associadas ao Mal de Alzheimer; e hiperlipidemia familiar combinada.

A presente invenção ainda proporciona métodos para redução dos níveis de apo C-II no sangue de um paciente; redução dos níveis de apo C-III no sangue de um paciente; elevação dos níveis de proteínas HDL-associadas incluindo, mas não limitado a, apo A-I, apo A-II, apo A-IV e apo E no sangue de um paciente; elevação dos níveis de apo E no sangue de um paciente e promoção de eliminação de triglicerídeos do sangue de um paciente, os referidos métodos compreendendo administração, ao paciente, de uma composição compreendendo um composto da invenção em uma quantidade eficaz para levar à referida redução, elevação ou promoção, respectivamente.

5.3.4. Distúrbios do Metabolismo de Glicose para Tratamento ou Prevenção

A presente invenção proporciona métodos para o tratamento ou prevenção de um distúrbio do metabolismo de glicose compreendendo administração, a um paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto da invenção e um veículo farmacologicamente aceitável. Conforme usado aqui, o termo "distúrbios do metabolismo de glicose" se refere a distúrbios que levam a ou são manifestados por utilização e/ou armazenamento anormal de glicose. Até o ponto em que indícios de metabolismo de glicose (isto é, insulina no sangue, glicose no sangue) são muito altos, as composições da invenção são administradas a um paciente para restaurar os níveis normais. Inversamente,

até o ponto em que indícios do metabolismo de glicose são muito baixos, as composições da invenção são administradas a um paciente para restaurar os níveis normais. Indícios de metabolismo normal de glicose são reportados em tratados médicos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Em algumas modalidades, o distúrbio do metabolismo de glicose está associado à atividade e/ou expressão anormal/alterada de quinase lyn.

Distúrbios do metabolismo de glicose os quais as composições da presente invenção são úteis para prevenção ou tratamento incluem, mas não estão limitados a, tolerância deficiente à glicose; resistência à insulina; câncer de mama, cólon ou próstata relacionado à resistência à insulina; diabetes incluindo, mas não limitado a, diabetes mellitus não-dependente de insulina (NIDDM), diabetes mellitus dependente de insulina (IDDM), diabetes mellitus gestacional (GDM) e diabetes do jovem com início na maturidade (MODY); pancreatite; hipertensão; e altos níveis de insulina e/ou glicose no sangue.

A presente invenção ainda proporciona métodos para alteração do metabolismo de glicose em um paciente, por exemplo, para aumentar a sensibilidade à insulina e/ou consumo de oxigênio de um paciente, os referidos métodos compreendendo administração, ao paciente, de uma composição compreendendo um composto da invenção em uma quantidade eficaz para alterar o metabolismo de glicose.

5.3.5. Distúrbios PPAR-Associados para Tratamento ou Prevenção

A presente invenção proporciona métodos para o tratamento ou prevenção de um distúrbio associado ao receptor ativado por proliferador de peroxissoma ("PPAR") compreendendo administração, a um paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto da invenção e um veículo farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, o distúrbio PPAR-associado está associado à atividade e/ou expressão anormal/alterada de quinase lyn. Conforme usado aqui,

"tratamento ou prevenção de distúrbios PPAR-associados" abrange tratamento ou prevenção de artrite reumatóide; esclerose múltipla; psoríase; doenças inflamatórias do intestino; câncer de mama, cólon ou próstata; baixos níveis de HDL no sangue; baixos níveis de apo E no sangue, linfa e/ou fluido cérebro-espinhal; baixos níveis de apo A-I no sangue, linfa e/ou fluido cérebro-espinhal; altos níveis de VLDL no sangue; altos níveis de LDL no sangue; altos níveis de triglicerídeo no sangue; altos níveis de apo B no sangue; altos níveis de apo C-III no sangue e proporção reduzida de atividade de lipase hepática pós-heparina para lipase de lipoproteína. HDL pode estar elevado na linfa e/ou fluido cerebral.

5.3.6. Doenças Renais para Tratamento ou Prevenção

A presente invenção proporciona métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença renal compreendendo administração, a um paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto da invenção e um veículo farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, a doença renal está associada à atividade e/ou expressão anormal/alterada de quinase lyn. Doenças renais que podem ser tratadas pelos compostos da presente invenção incluem doenças glomerulares (incluindo, mas não limitado a, glomerulonefrite aguda e crônica, glomerulonefrite de progressão rápida, síndrome nefrótica, glomerulonefrite proliferativa focal, glomerulonefrite proliferativa, lesões glomerulares associadas à doença sistêmica, tais como lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Goodpasture, mieloma múltiplo, diabetes, neoplasia, doença de células falsiformes e doenças inflamatórias crônicas), doenças tubulares (incluindo, mas não limitado a, necrose tubular aguda e insuficiência renal aguda, doença renal policística, rim de esponja medular, doença cística medular, diabetes nefrogênico e acidose tubular renal), doenças túbulo-intersticiais (incluindo, mas não limitado a, pielonefrite, nefrite túbulo-intersticial induzida por medicamento e toxina, nefropatia hipercalcêmica e

nefropatia hipocalcêmica), insuficiência renal aguda e de progressão rápida, insuficiência renal crônica, nefrolitíase ou tumores (incluindo, mas não limitado a, carcinoma de células renais e nefroblastoma). Em uma modalidade mais preferida, doenças renais as quais são tratadas pelos compostos da presente invenção são doenças vasculares incluindo, mas não limitado a, hipertensão, nefroesclerose, anemia hemolítica microangiopática, doença renal ateroembólica, necrose cortical difusa e enfartes renais.

5.3.7. Tratamento ou Prevenção de Síndrome metabólica

Conforme usado aqui, "tratamento ou prevenção de Síndrome X ou Síndrome metabólica" abrange tratamento ou prevenção de um sintoma associado à síndrome metabólica incluindo, mas não limitado a, tolerância deficiente à glicose, hipertensão e dislipidemia e/ou dislipoproteinemia. Em algumas modalidades, a síndrome metabólica está associada à atividade e/ou expressão anormal/alterada de quinase lyn.

Síndrome metabólica é caracterizada por um grupo de fatores de risco metabólicos em uma pessoa. Fatores de risco que estão associados à síndrome metabólica que podem ser tratados ou prevenidos através de administração de uma composição compreendendo um composto da invenção incluem, mas não estão limitados a, obesidade central (isto é, tecido gorduroso excessivo em e em torno do abdômen); dislipidemia aterogênica (distúrbios de gordura no sangue – principalmente altos níveis de triglicerídeos e baixos níveis de HDL colesterol – que estimulam o surgimento de placas em paredes arteriais); pressão sangüínea elevada (130/85 mmHg ou maior); resistência à insulina ou intolerância à glicose (o corpo não pode usar apropriadamente a insulina ou açúcar no sangue); estado pró-trombótico (por exemplo, alto nível de fibrinogênio ou inibidor de ativador de plasminogênio [-1] no sangue); e um estado pró-inflamatório (por exemplo, proteína C-reativa de alta sensibilidade elevada no sangue).

As causas subjacentes dessa síndrome são peso

excessivo/obesidade, inatividade física e fatores genéticos. Pessoas com síndrome metabólica estão em risco aumentado de doença cardíaca coronariana, outras doenças relacionadas ao surgimento de placas em paredes arteriais (por exemplo, derrame e doença vascular periférica) e diabetes do tipo II.

Síndrome metabólica está intimamente associada a um distúrbio metabólico generalizado denominado resistência à insulina, no qual o corpo não pode usar insulina eficazmente. Isso é porque a síndrome metabólica é também denominada síndrome de resistência à insulina.

Algumas pessoas são geneticamente pré-dispostas à resistência à insulina. Fatores adquiridos, tais como gordura corporal excessiva e inatividade física, podem estimular a resistência à insulina e a síndrome metabólica nessas pessoas. A maioria das pessoas com resistência à insulina têm obesidade central. Os mecanismos biológicos a nível molecular entre a resistência à insulina e fatores de risco metabólicos não são totalmente compreendidos e parecem ser complexos.

As composições compreendendo um composto da invenção são, portanto, úteis no tratamento ou prevenção de síndrome e distúrbios metabólicos e fatores de risco associados à síndrome metabólica.

5.3.8. Tratamento ou Prevenção de Diabetes

Conforme usado aqui, "tratamento ou prevenção de diabetes" abrange tratamento ou prevenção de uma complicação associada ao diabetes do tipo II incluindo, mas não limitado a, retinopatia (isto é, cegueira); neuropatia (isto é, dano nervoso) a qual leva à úlceras dos pés, gangrena e amputações; dano renal, o qual leva à diálise; e doença cardiovascular. Em algumas modalidades, o diabetes do tipo II está associado à atividade e/ou expressão anormal/alterada de quinase lyn.

Diabetes do tipo II está associado à obesidade e ao envelhecimento. Ele é uma doença dependente do estilo de vida e tem um

forte componente genético (concordância em gêmeos é de 80-90%). O problema parece não ser tanto na produção de insulina mas que, quando a insulina atinge suas células alvo, ela não funciona corretamente. A maioria dos pacientes com diabetes do tipo II tem altos níveis de insulina junto com

5 alto nível de açúcar no sangue. Contudo, uma vez que o açúcar sinaliza ao pâncreas para liberar insulina, diabéticos do tipo II eventualmente se tornam resistentes a esse sinal e o pâncreas-endócrino logo não fará insulina suficiente. Essas pessoas terminam o tratamento da doença com insulina e elas precisam de doses muito maiores, porque elas são resistentes à mesma.

10 Quando uma pessoa ingere uma alta carga de açúcar, o açúcar estimula o pâncreas a liberar insulina. Os alvos para insulina são o músculo, gordura e células hepáticas. Essas células têm sítios receptores de insulina no exterior da membrana celular. Para a maioria das pessoas, quando a insulina se ligou a esses receptores, uma cascata de eventos começa, a qual leva ao

15 açúcar sendo transportado do sangue para o interior da célula. Em diabéticos do tipo II, mesmo quando a insulina está presente sobre a membrana celular, o processo não funciona. A glicose nunca é captada pela célula e permanece na corrente sanguínea.

20 O fígado é responsável pela produção de glicose e insulina é o agente regulatório de produção. Um alto teor de açúcar no sangue faz com que o pâncreas libere insulina e a insulina sinalizará ao fígado para parar de fazer açúcares. Mas, em diabéticos, há resistência a esse sinal e o fígado mantém a produção de glicose. Hiperglicemia leva à toxicidade por glicose.

25 Não é o elevado nível de açúcar no sangue que é a doença que surge do diabetes, mas complicações do alto nível de açúcar no sangue. Um grande problema enfrentado pelos médicos é que algumas pessoas com alto nível de açúcar no sangue se sentem bem; é difícil tratar doenças que são assintomáticas, uma vez que a maioria das pessoas não quer tomar um comprimido para uma coisa que elas não se sentem mal. As composições

compreendendo um composto da invenção são, portanto, úteis no tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II ou complicações que surgem de diabetes do tipo II e distúrbios e fatores de risco associados à síndrome metabólica. Complicações de diabetes incluem, mas não estão limitadas a, neuropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção erétil e doença renal e os compostos da invenção são úteis no tratamento ou prevenção dessas complicações.

5.3.9. Tratamento ou Prevenção de Obesidade

Conforme usado aqui, "tratamento ou prevenção de obesidade" abrange tratamento ou prevenção de uma complicação associada à obesidade. Complicações de obesidade incluem, mas não estão limitadas a, hipercolesterolemia, hipertensão, dislipidemia (por exemplo, altos níveis de colesterol total ou triglicerídeos), diabetes do tipo 2, doença cardíaca coronariana, derrame, doença da vesícula biliar, osteoartrite, apnéia do sono e problemas respiratórios e alguns cânceres (endometrial, mama e cólon). Em algumas modalidades, a obesidade está associada à atividade e/ou expressão anormal/alterada de quinase lyn.

5.3.10. Outras Doenças para Tratamento ou Prevenção

A presente invenção proporciona métodos para o tratamento ou prevenção de septicemia, distúrbios trombóticos, pancreatite, hipertensão, inflamação e impotência compreendendo administração, a um paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto da invenção e um veículo farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, a obesidade está associada à atividade e/ou expressão anormal/alterada de quinase lyn.

Conforme usado aqui, "tratamento ou prevenção de septicemia" abrange tratamento ou prevenção de choque séptico.

Conforme usado aqui, "tratamento ou prevenção de distúrbios trombóticos" abrange tratamento ou prevenção de altos níveis de fibrinogênio no sangue e promoção de fibrinólise.

Além de tratamento ou prevenção de obesidade, as composições da invenção podem ser administradas a um indivíduo para promover redução de peso do indivíduo.

5.4. Administração Terapêutica/Profilática e Composições

5 Em virtude da atividade dos compostos da invenção, os compostos são, vantajosamente, úteis em medicina veterinária e humana. Conforme descrito na Seção 5.3 acima, os compostos da invenção são úteis para o tratamento ou prevenção de doenças cardiovasculares, dislipidemias, dislipoproteinemias, distúrbios do metabolismo de glicose, síndrome metabólica (isto é, Síndrome X), Distúrbios PPAR-associados, septicemia, 10 distúrbios trombóticos, diabetes do tipo II, obesidade, pancreatite, hipertensão, renal doença, inflamação e impotência. Em algumas modalidades, o indivíduo tem atividade e/ou expressão anormal/alterada de quinase lyn, mas não exibe ou manifesta quaisquer sintomas fisiológicos associados a uma doença relacionada à quinase lyn. 15

A invenção proporciona métodos de tratamento e profilaxia através de administração, a um paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto da invenção. O paciente é um mamífero incluindo, mas não limitado a, um animal, tal como 20 vaca, cavalo, ovelha, porco, galinha, peru, codorna, gato, cão, camundongo, rato, coelho, porco-da-índia, etc. e é, mais preferivelmente, um ser humano.

As presentes composições, as quais compreendem um ou mais compostos da invenção, são, de preferência, administradas oralmente. Os compostos da invenção podem também ser administrados através de qualquer 25 outra via conveniente, por exemplo, através de infusão ou injeção de bolo, por meio de absorção através dos revestimentos epitelial ou mucocutâneo (por exemplo, mucosa oral, mucosa retal e intestinal, etc.) e podem ser administrados junto com outro agente biologicamente ativo. Administração pode ser sistêmica ou local. Vários sistemas de distribuição são conhecidos,

por exemplo, encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc. e podem ser usados para administrar um composto da invenção. Em determinadas modalidades, mais de um composto da invenção é administrado a um paciente. Métodos de administração incluem, mas não estão limitados a, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, retalmente, através de inalação ou topicamente, particularmente aos ouvidos, nariz, olhos ou pele. O modo de administração preferido é deixado a critério do médico e dependerá, em parte, do local da condição médica. Na maioria dos casos, administração resultará na liberação dos compostos da invenção na corrente sanguínea.

Em modalidades específicas, pode ser desejável administrar um ou mais compostos da invenção localmente à área que precisa de tratamento. Isso pode ser obtido, por exemplo e não à guisa de limitação, através de infusão local durante cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, em conjunto com um curativo para ferimento após cirurgia, através de injeção, por meio de um cateter, por meio de um supositório ou por meio de um implante, o referido implante sendo de um material poroso, não poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, tais como membranas siálicas ou fibras. Em uma modalidade, administração pode ser através de injeção direta no local (ou local anterior) de um tecido de placa aterosclerótica.

Administração pulmonar também pode ser empregada, por exemplo, através de uso de um inalador ou nebulizador e formulação com um agente de aerossolização ou via perfusão em um fluorocarboneto ou tensoativo pulmonar sintético. Em determinadas modalidades, os compostos da invenção podem ser formulados como um supositório, com aglutinantes e veículos tradicionais, tais como triglicerídeos.

Em outra modalidade, os compostos da invenção podem ser distribuídos em uma vesícula, em particular um lipossoma (veja Langer,

1990, Science 249: 1527-1533; Treat e colaboradores, em Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein e Fidler (eds.), Liss, New York, páginas 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., páginas 317-327; veja, de modo geral, ibid.).

- 5 Em ainda outra modalidade, os compostos da invenção podem ser distribuídos em um sistema com liberação controlada. Em uma modalidade, uma bomba pode ser usada (veja Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201; Buchwald e colaboradores, 1980, Surgery 88: 507, Saudek e colaboradores, 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574).
- 10 Em outra modalidade, materiais poliméricos podem ser usados (veja Medical Applications of Controlled Release, Langer e Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen e Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger e Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61; veja também
- 15 Levy e colaboradores, 1985, Science 228: 190; During e colaboradores, 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard e colaboradores, 1989, J. Neurosurg. 71: 105). Em ainda outra modalidade, um sistema com liberação controlada pode ser colocado em proximidade ao alvo compostos da invenção, por exemplo, o fígado, assim, requerendo apenas uma fração da dose sistêmica (veja, por
- 20 exemplo, Goodson, em Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, páginas 115-138 (1984)). Outros sistemas com liberação controlada discutidos na revisão de Langer, 1990, Science 249: 1527-1533) podem ser usados.

25 As presentes composições conterão uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, opcionalmente mais de um composto da invenção, de preferência na forma purificada, junto com uma quantidade adequada de um veículo farmacologicamente aceitável, de modo a proporcionar a forma para administração apropriada ao paciente.

Em uma modalidade, o termo "farmacologicamente aceitável"

significa aprovado por uma agência regulatória do governo Federal ou Estadual ou listado na Farmacopéia Norte Americana ou outra farmacopéia geralmente reconhecida para uso em animais e, mais particularmente, em seres humanos. O termo "veículo" se refere a um diluente, adjuvante, excipiente ou carreador com o qual um composto da invenção é administrado. Tais veículos farmacêuticos podem ser líquidos, tais como água e óleos, incluindo aqueles originários de petróleo, animal, vegetal ou sintético, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e semelhantes. Os veículos farmacêuticos podem ser solução salina, goma acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, uréia e semelhantes. Além disso, agentes auxiliares, de estabilização, espessamento, lubrificação e coloração podem ser usados. Quando administrados a um paciente, os compostos da invenção e veículos farmaceuticamente aceitáveis são, de preferência, estéreis. Água é um veículo preferido quando o composto da invenção é administrado intravenosamente. Soluções salinas e soluções aquosas de dextrose e glicerol também podem ser empregadas como veículos líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Veículos farmacêuticos adequados também incluem excipientes tais como amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malta, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite em pó desnatado, glicerol, propileno glicol, água, etanol e semelhantes. As presentes composições, se desejado, também podem conter quantidades mínimas de agentes de umedecimento ou emulsificação ou agentes de tamponamento de pH.

As presentes composições podem tomar a forma de soluções, suspensões, emulsão, tabletes, pílulas, pelotas, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações com liberação sustentada, supositórios, emulsões, aerossóis, sprays, suspensões ou qualquer outra forma adequada para uso. Em uma modalidade, o veículo farmaceuticamente aceitável é uma cápsula (veja,

por exemplo, Pat. US No. 5.698.155). Outros exemplos de veículos farmacêuticos adequados são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, A.R. Gennaro (Editor) Mack Publishing Co.

Em uma modalidade preferida, os compostos da invenção são formulados de acordo com procedimentos de rotina como uma composição farmacêutica adaptada para administração intravenosa a seres humanos. Tipicamente, compostos da invenção para administração intravenosa são soluções em tampão aquoso isotônico estéril. Onde necessário, as composições também podem incluir um agente de solubilização. Composições para administração intravenosa podem, opcionalmente, incluir um anestésico local, tal como lidocaína, para reduzir a dor no local da injeção. Geralmente, os ingredientes são fornecidos separadamente ou misturados juntos em uma forma de dosagem unitária, por exemplo, como um pó seco liofilizado ou concentrado isento de água em um recipiente hermeticamente vedado, tal como uma ampola ou sachê, indicando a quantidade de agente ativo. Onde o composto da invenção tem de ser administrado através de infusão, ele pode ser distribuído, por exemplo, com uma garrafa de infusão contendo água de grau farmacêutico estéril ou solução salina. Onde o composto da invenção é administrado através de injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou solução salina pode ser proporcionada, de modo que os ingredientes possam ser misturados antes de administração.

É preferido que as composições da invenção sejam administradas oralmente. Composições para distribuição oral podem estar na forma de tabletes, comprimidos, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires, por exemplo. Composições oralmente administradas podem conter um ou mais agentes opcionais, por exemplo, agentes adoçantes, tais como frutose, aspartame ou sacarina; agentes de flavorização, tais como hortelã-pimenta, óleo de mentol ou cereja; agentes de coloração; e agentes conservantes, para proporcionar um preparado

farmaceuticamente palatável. Além disso, quando na forma de tablete ou pílula, as composições podem ser revestidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal, desse modo, proporcionando uma ação sustentada durante um período de tempo prolongado. Membranas seletivamente permeáveis que circundam um composto de acionamento osmoticamente ativo também são adequadas para compostos oralmente administrados da invenção. Nessas últimas plataformas, fluido do ambiente que circunda a cápsula é incrustado pelo composto de acionamento, o qual intumescce para deslocar o agente ou composição de agente através de uma abertura. Essas plataformas de distribuição podem proporcionar um perfil de distribuição essencialmente da ordem zero em oposição aos perfis alternados de formulações com liberação imediata. Composições orais incluem veículos padrões, tais como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, celulose, carbonato de magnésio, etc. Tais veículos são, de preferência, de grau farmacêutico.

A quantidade de um composto da invenção que será eficaz no tratamento de um distúrbio ou condição em particular divulgada aqui dependerá da natureza do distúrbio ou condição e pode ser determinada através de técnicas clínicas padrões. Além disso, ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem, opcionalmente, ser empregados para ajudar a identificar faixas ótimas de dosagem. A dose precisa a ser empregada nas composições também dependerá da via de administração e da gravidade da doença ou distúrbio e será decidida de acordo com o julgamento do médico e das circunstâncias de cada paciente. Contudo, faixas de dosagem adequadas para administração oral são, geralmente, cerca de 0,001 miligrama a 200 miligramas de um composto da invenção por quilograma de peso corporal. Em modalidades específicas da invenção, a dose oral é 0,01 miligrama a 70 miligramas por quilograma de peso corporal, mais preferivelmente 0,1 miligrama a 50 miligramas por quilograma de peso corporal, mais preferivelmente 0,5 miligrama a 20

miligramas por quilograma de peso corporal e ainda mais preferivelmente 1 miligrama a 10 miligramas por quilograma de peso corporal. Em uma modalidade mais preferida, a dose oral é 5 miligramas de um composto da invenção por quilograma de peso corporal. As quantidades de dosagem descritas aqui se referem à quantidades totais administradas; isto é, se mais de um composto da invenção é administrado, as dosagens preferidas correspondem à quantidade total dos compostos da invenção administrados. Composições orais contêm, de preferência, 10% a 95% de ingrediente ativo em peso.

10 Faixas de dosagem adequadas para administração intravenosa (i.v.) são 0,01 miligrama a 100 miligramas por quilograma de peso corporal, 0,1 miligrama a 35 miligramas por quilograma de peso corporal e 1 miligrama a 10 miligramas por quilograma de peso corporal. Faixas de dosagem adequadas para administração intranasal são, geralmente, cerca de 0,01 pg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal. Supositórios geralmente contêm 15 0,01 miligrama a 50 miligramas de um composto da invenção por quilograma de peso corporal e compreendem o ingrediente ativo na faixa de 0,5% a 10% em peso. Dosagens recomendadas para administração intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, epidural, sublingual, intracerebral, 20 intravaginal, transdérmica e administração através de inalação estão na faixa de 0,001 miligrama a 200 miligramas por quilograma de peso corporal. Doses adequadas dos compostos da invenção para administração tópica estão na faixa de 0,001 miligrama a 1 miligrama, dependendo da área na qual o composto é administrado. Doses eficazes podem ser extrapoladas a partir de 25 curvas de dose-resposta derivadas *in vitro* ou a partir de sistemas de teste modelo com animais. Tais modelos e sistemas com animais são bem conhecidos na técnica.

A invenção também proporciona pacotes ou kits farmacêuticos compreendendo um ou mais recipientes cheios de um ou mais compostos da

invenção. Opcionalmente associada a tal(is) recipiente(s) pode ser uma bula na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos ou produtos biológicos, bula a qual reflete aprovação, pela agência, da fabricação, uso ou venda para administração humana. Em determinadas modalidades, o kit contém mais de um composto da invenção. Em outra modalidade, o kit compreende um composto da invenção e outro composto para mediação de lipídio incluindo, mas não limitado a, uma estatina, uma tiazolidinadiona ou um fibrato.

Os compostos da invenção são, de preferência, ensaiados *in vitro* e *in vivo* com relação à atividade terapêutica ou profilática desejada, antes de uso em seres humanos. Por exemplo, ensaios *in vitro* podem ser usados para determinar se a administração de um composto específico da invenção ou uma combinação de compostos da invenção é preferida para diminuição da síntese de ácido graxo. Também pode ser demonstrado que os compostos da invenção são eficazes e seguros usando sistemas modelo com animais.

Outros métodos serão conhecidos por aqueles habilitados e estão dentro do escopo da invenção.

5.5. Terapia Combinada

Em determinadas modalidades da invenção, os compostos da invenção podem ser usados em terapia combinada com pelo menos um outro agente terapêutico. O composto da invenção e o agente terapêutico podem atuar aditivamente ou, mais preferivelmente, um composto da invenção é administrado concorrentemente com a administração de outro agente terapêutico, o qual pode ser parte da mesma composição que o composto da invenção ou uma composição diferente. Em outra modalidade, uma composição compreendendo um composto da invenção é administrada antes ou subsequente à administração de outro agente terapêutico. Como muitos dos distúrbios para os quais os compostos da invenção são úteis no tratamento são

distúrbios crônicos, em uma modalidade, terapia combinada envolve alternância entre administração de uma composição compreendendo um composto da invenção e uma composição compreendendo outro agente terapêutico, por exemplo, para minimizar a toxicidade associada a um medicamento em particular. A duração de administração de cada medicamento ou agente terapêutico pode ser, por exemplo, um mês, três meses, seis meses ou um ano. Em determinadas modalidades, quando uma composição da invenção é administrada concorrentemente com outro agente terapêutico que produz potencialmente efeitos colaterais adversos incluindo, mas não limitado a, toxicidade, o agente terapêutico pode ser, vantajosamente, administrado em uma dose que cai abaixo do limiar no qual o efeito adverso é estimulado.

As presentes composições podem ser administradas junto com uma estatina. Estatinas para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitadas a, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina e cerivastatina.

As presentes composições também podem ser administradas junto com um agonista de PPAR, por exemplo, uma tiazolidinadiona ou um fibrato. Tiazolidinadionas para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitadas a, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etóxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, troglitazona, pioglitazona, ciglitazona, WAY-120.744, englitazona, AD 5075, darglitazona e rosiglitazona. Fibratos para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a, gemfibrozila, fenofibrato, clofibrato ou ciprofibrato. Conforme mencionado anteriormente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um fibrato ou tiazolidinadiona freqüentemente tem efeitos colaterais tóxicos. Conseqüentemente, em uma modalidade preferida da presente invenção, quando uma composição da invenção é administrada em combinação com um agonista de PPAR, a

dosagem do agonista de PPAR está abaixo daquela a qual é acompanhada de efeitos colaterais tóxicos.

As presentes composições também podem ser administradas junto com uma resina de ligação a ácido biliar. Resinas de ligação a ácido biliar para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitadas a, colestiramida e hidrocloreto de colestipol.

As presentes composições também podem ser administradas junto com niacina ou ácido nicotínico.

As presentes composições também podem ser administradas junto com um agonista de RXR. Agonistas de RXR para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a, LG 100268, LGD 1069, ácido 9-cis retinóico, ácido 2-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-ciclopropil)-piridina-5-carboxílico ou ácido 4-((3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-carbonil)-benzóico.

As presentes composições também podem ser administradas junto com um medicamento anti-obesidade. Medicamentos anti-obesidade para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a, β -adrenérgicos, agonistas de receptor, de preferência agonistas de receptor β -3, sibutramina, bupropion, fluoxetina e fentermina.

As presentes composições também podem ser administradas junto com um hormônio. Hormônios para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a, hormônio da tireóide, estrogênio e insulina. Insulinas preferidas incluem, mas não estão limitadas a, insulina injetável, insulina transdérmica, insulina inalada ou qualquer combinação dos mesmos. Como uma alternativa à insulina, um derivado de insulina, secretagogo, sensibilizador ou mimético pode ser usado. Secretagogos de insulina para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a, forskolina, dibutirila cAMP ou isobutylmetilxantina (IBMX).

As presentes composições também podem ser administradas junto com uma tirofostina ou um analogo da mesma. Tirofostinas para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitadas a, tirofostina 51.

5 As presentes composições também podem ser administradas junto com medicamentos baseados em sulfoniluréia. Medicamentos baseados em sulfoniluréia para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a, glisoxepid, gliburida, acetohexamida, clorpropamida, glibornurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida e tolciclamida.

10 As presentes composições também podem ser administradas junto com uma biguanida. Biguanidas para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitadas a, metformina, fenformina e buformina.

15 As presentes composições podem também ser administradas junto com um inibidor de α -glicosidase; inibidores de α -glicosidase para uso em combinação com os compostos da invenção incluem, mas não estão limitados a, acarbose e miglitol.

20 As presentes composições também podem ser administradas junto com um agonista de apo A-I. Em uma modalidade, o agonista de apo A-I é a forma Milano de apo A-I (apo A-IM). Em um modo preferido da modalidade, a apo A-IM para administração em conjunto com os compostos da invenção é produzida através do método da Pat. US No. 5.721.114 para Abrahamsen. Em uma modalidade mais preferida, o agonista de apo A-I é um
25 agonista peptídico. Em um modo preferido da invenção, o agonista peptídico de apo A-I para administração em conjunto com os compostos da invenção é um peptídeo das Pats. US Nos. 6.004.925 ou 6.037.323 para Dasseux.

As presentes composições também podem ser administradas junto com apolipoproteína E (apo E). Em um modo preferido da modalidade,

a apo E para administração em conjunto com os compostos da invenção é produzida através do método da Pat. US No. 5.834.596 para Ageland.

Em ainda outras modalidades, as presentes composições podem ser administradas junto com um medicamento para elevação de HDL; um intensificador de HDL; ou um regulador dos genes de apolipoproteína A-I, apolipoproteína A-IV e/ou apolipoproteína.

5.5.1. Terapia Combinada com Medicamentos Cardiovasculares

As presentes composições podem ser administradas junto com um medicamento cardiovascular conhecido. Medicamentos cardiovasculares para uso em combinação com os compostos da invenção para prevenir ou tratar doenças cardiovasculares incluem, mas não estão limitados a, medicamentos anti-adrenérgicos periféricos, medicamentos anti-hipertensivos de ação central (por exemplo, metildopa, metildopa HCl), vasodilatadores anti-hipertensivos diretos (por exemplo, diazoxida, hidralazina HCl), medicamentos que afetam o sistema de renina-angiotensina, vasodilatadores periféricos, fentolamina, medicamentos anti-anginais, glicosídeos cardíacos, inodilatadores (por exemplo, amrinona, milrinona, enoximona, fenoximona, imazodan, sulmazola), medicamentos anti-disrítmicos, bloqueadores da entrada de cálcio, ranitina, bosentan e rezulina.

5.5.2. Terapia Combinada para Tratamento de Cancer

As presentes composições podem ser administradas junto com tratamento com irradiação ou um ou mais agentes quimioterapêuticos. Para tratamento por irradiação, a irradiação pode ser raios gama ou raios X. Para uma visão geral de terapia de radiação veja Hellman, Capítulo 12: Principles of Radiation Therapy Cancer, em: Principles and Practice of Oncology, DeVita e colaboradores, eds., 2ª Ed., J.B. Lippencott Company, Filadélfia. Agentes quimioterapêuticos úteis incluem metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidróxiuréia, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosouréias, cisplatina, carboplatina, mitomicina, dacarbazina, procarbizina, etoposídeos,

campatecinas, bleomicina, doxorubicina, idarubicina, daunorubicina, dacunomicina, plicamicina, mitoxantrona, asparaginase, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel e docetaxel. Em uma modalidade específica, uma composição da invenção ainda compreende um ou mais
5 agentes quimioterapêuticos e/ou é administrada concorrentemente com terapia de radiação. Em outra modalidade específica, quimioterapia ou terapia de radiação é administrada antes ou subsequente à administração da presente composição, de preferência pelo menos uma hora, cinco horas, 12 horas, um dia, uma semana, um mês, mais preferivelmente vários meses (por exemplo,
10 até três meses), subsequente à administração de uma composição da invenção.

6. EXEMPLOS

Diabetes do tipo II é caracterizado por altos níveis de glicose no sangue na presença de uma quantidades normais de insulina. Modelos com animais de diabetes do tipo II envolvem administração de altos níveis de
15 glicose e medição dos níveis de glicose no sangue e a capacidade do animal experimental de manter a homeostase de glicose ao longo do tempo. várias classes estruturais farmacológicas podem regular eficazmente essa resposta hiperglicêmica, incluindo sulfoniluréias, tiazolidinadionas (agonistas de PPAR γ ; glitazonas) ou metformina (glicofago). Essas classes de
20 medicamento são também clinicamente aprovadas para uso em seres humanos. No presente estudo, nós estabelecemos um modelo em camundongos de hiperglicemia através de administração de altos níveis de glicose aos camundongos. Nós validamos o mesmo como um modelo de diabetes do tipo II demonstrando que a metformina pode reduzir eficazmente
25 a carga de glicose no sangue. Nós demonstramos que Composto 102 e Composto 105, os quais são exemplos ilustrativos de compostos da invenção, são eficazes na redução dos níveis de glicose no sangue nesse modelo de diabetes do tipo II.

6.1. Exemplo 1: Teste de Tolerância à Glicose Oral

Glicose foi formulada em água em uma concentração de 150 mg/ml e dosada em um volume de 10 mg/kg para produzir uma dose de 1,5 g/kg. A glicose foi medida usando o monitor de glicose Ascensia II Elite XL (Bayer). Medir a glicose pegando uma pequena seção (2 mm) da ponta da cauda, coletando o sangue para teste de glicose sobre a fita e medir. Os dados para cada ponto de tempo analisados através de ANOVA e teste post-hoc de Tukey. Um p-valor de menos de 0,05 foi usado para indicar significância estatística.

Dois estudos foram conduzidos com o Composto 102 a seguir.

No Estudo 1, os camundongos foram dosados com Composto 102 e glicose como segue:

Tempo (minutos)	Tratamento/medicação
0	Medicamento ou veículo
15	Medir glicose
30	Administrar glicose oral
45	Medir glicose
60	Medir glicose
90	Medir glicose
120	Medir glicose

No Estudo 2, os camundongos foram dosados com Composto 102 e glicose como segue:

Tempo (minutos)	Tratamento/medicação
0	Administrar medicamento
15	Medir glicose
30	Medicamento ou veículo
30	Administrar glicose oral
45	Medir glicose
60	Medicamento ou veículo
75	Medir glicose
90	Medicamento ou veículo
120	Medir glicose
150	Medir glicose

O Estudo 3 testou o Composto 102 e foi conduzido como segue:

Tempo (minutos)	Tratamento/medicação
0	Medicamento ou veículo
15	Medir glicose
30	Administrar glicose oral
45	Medir glicose

60	Medir glicose
90	Medir glicose
120	Medir glicose

No estudo 1, uma única administração de Composto 102 em uma dose de 30 mg/kg diminuiu significativamente os níveis de glicose no sangue (carga pré-glicose) e atenuou significativamente os níveis de glicose no sangue produzidos pela administração oral de glicose. A significância foi perdida 90 minutos após a administração de medicamento.

No estudo 2, com dosagem aumentada, Composto 102 produziu um efeito mais dramático sobre os níveis de glicose no sangue.

Composto 105 também produziu reduções dramáticas nos níveis de glicose no sangue. Uma única dose de 2 ou 10 mg/kg reduziu significativamente ($P < 0,05$) os níveis de glicose no sangue em todos os pontos de tempo após administração. Os níveis de glicose no sangue de linha de base também foram significativamente diminuídos. Os dados são mostrados na Figura 3.

6.2. Exemplo 2: Dieta Western

Camundongos macho CD1/ICR foram obtidos da Harlan. O estudo foi iniciado quando os camundongos tinham 8 semanas de idade. Antes de início do estudo, os camundongos foram submetidos a jejum durante 24 horas. Aos camundongos foi alimentada "Dieta Western", que foi projetada para se aproximar da dieta humana típica da América do Norte de Europa (Research Diets; New Brunswick, NJ; composição de Dieta Western). A Dieta Western continha mais de 5 vezes mais gordura do que a ração normal.

Composto 102. Composições de Dieta		
	Dieta Western	Dieta normal
	gm%	gm %
Proteína	20	16
Carboidrato	50	61
Gordura	21	4
kcal/gm	4,7	3,2

Os camundongos foram pesados diariamente, começando a

partir do período de jejum de 24 horas. A ingestão de alimento foi monitorada continuamente. O sangue dos camundongos foi coletado retroorbitalmente nos dias 7, 14, 21 e 28 após o início do estudo. No dia de REB, os camundongos foram dosados 1x com a dose total 1 hora antes de coleta de sangue. Depósitos de gordura foram dissecados ao final do estudo (dia 31) e pesados e congelados. Os seguintes depósitos de gordura foram dissecados: marrom, inguinal, axial, mesentérico, renal e epididimal. A média dos dados foi calculada e analisada através de ANOVA, seguido por um teste post-hoc de Tukey com um p-valor de menos de 0,05, indicando uma diferença estatística.

Administração de Composto 102 reduziu significativamente o ganho de peso na maior dose testada (30 mg/kg/dia). Esse efeito era evidente quando de medição do peso absoluto (Figura 1) e também quando de medição da alteração de peso a partir do dia 0 (Figura 2). A ingestão de alimento não foi afetada pela administração de Composto 102 (Figura 3).

Os pesos dos depósitos de gordura estavam significativamente elevados em animais com dieta Western quando comparado com animais alimentados com dieta normal. Administração de Composto 102 reduziu significativamente os aumentos nos reservatórios de gordura marrom, axial, inguinal, renal e epididimal, mas não os níveis mesentéricos (Figura 4).

Administração de Composto 102 produziu uma alteração significativa no peso em animais alimentados com dieta Western que era independente de um efeito sobre a ingestão de alimento e que estava associada à redução no desenvolvimento de reservatórios de gordura.

6.3. Exemplo 3: Níveis de Leptina em Animais Tratados com Dieta Western

Sangue de camundongos que estavam sob a dieta Western (Composto 102) foi analisado com relação aos níveis de leptina. O sangue dos camundongos foi coletado retroorbitalmente nos dias 7, 14, 21 e 28 após o

início do estudo. No dia de REB, os camundongos foram dosados uma vez com a dose total 1 hora antes de coleta de sangue. Os níveis de leptina foram determinados através de ELISA (R&D Systems) conforme as orientações. Os dados são expressos como a média $\pm$ SEM. A média dos dados foi calculada e analisada através de ANOVA, seguido por um teste *post-hoc* de Tukey com um p-valor de menos de 0,05, indicando uma diferença estatística.

Dieta Western levou a uma redução significativa nos níveis de leptina no sangue tão cedo quanto uma semana após início do estudo. Esses níveis de leptina não eram diferentes dos níveis de leptina de animais alimentados com uma dieta normal. Administração de Composto 102 a animais alimentados com uma dieta Western reduziu os níveis de leptina para aqueles alimentados com uma dieta normal. Essa redução pode refletir uma diminuição no desenvolvimento do reservatório de gordura e pode ser secundária a essa evento.

Esses dados, tomados junto com os dados sobre ganho de peso, ingestão de alimento e desenvolvimento do reservatório de gordura, indicam que os animais alimentados com uma dieta Western e tratados com Composto 102 não parecem diferentes daqueles alimentados com uma dieta normal.

6.4. Exemplo 4: Estudo *In Vivo* com Camundongos Db/Db

Camundongos Db/Db e Db/magros foram obtidos da Harlan em 6 semanas de idade. Os camundongos foram alojados em 3 por gaiola e alimentados ad libitum com ração normal para roedor. Os camundongos foram mantidos em um ciclo de claro:escuro de 12 horas.

O estudo foi iniciado quando os camundongos atingiram uma idade de 8 semanas e seus níveis de glicose no sangue de linha de base eram maiores do que 200 mg/dl. Composto 102 foi formulado em PBS:HCl a 2N (99:1) em concentrações de 0,5, 1,5 e 5 mg/ml. Os camundongos foram dosados em volumes de 10 ml/kg para produzir doses de 5, 15 e 50

mg/kg/dose. Os camundongos foram dosados duas vezes por dia em intervalos de 8 horas (8 da manhã e 4 da tarde) durante o período claro.

6.4.1. Estudo de Glicose

5 Para as medições de glicose aguda no sangue, os níveis de glicose no sangue foram medidos após os animais receberem sua primeira dose do Composto 102. Os níveis de glicose no sangue foram medidos duas horas após essa injeção inicial.

6.4.2. Estudo de Obesidade

10 A camundongos foi administrado veículo ou medicamento (isto é, Composto 102) (5, 15 e 50 mg/kg) duas vezes per dia (bid) durante 28 dias. O peso do camundongo e ingestão de alimento foram monitorados diariamente. Ingestão de alimento é reportada como ingestão de alimento (gramas) por camundongo por período de 24 horas.

6.4.3. Resultados para Glicose

15 Em um modelo animal de síndrome metabólica/diabetes deficiente do receptor de leptina Db/Db, o Composto 102 exibiu um efeito dose-dependente sobre o ganho de peso dos animais e os níveis de glicose no sangue. Nesse estudo, camundongos foram dosados com Composto 102 IP, duas vezes/dia durante o curso de quatro semanas. Pesos significativamente
20 diferentes dos animais foram observados entre camundongos Db/Db tratados com veículo e camundongos que receberam Composto 102 em doses de 5 mg/kg, 15 mg/kg ($p < 0,05$) e 50 mg/kg ($p < 0,01$). Também foi mostrado que Composto 102 reduz os níveis de glicose no sangue após administração aguda. Os animais também demonstraram uma resposta aguda à dose nos
25 grupos com dose de 15 mg/kg e 50 mg/kg quando de início do estudo e em teste de glicose no sangue semanal.

6.4.4. Resultados para Obesidade

Quando administração cronicamente aos camundongos, Composto 102 inibiu significativamente uma resposta de ganho de peso em

animais alimentados com uma dieta com elevado teor de gordura. Não há explicação trivial óbvia para esse efeito. De modo mais importante, os animais demonstraram ingestão normal de alimento comparado com os animais tratados com veículo. Também, os animais defecaram normalmente e não mostram a hiperatividade normalmente associada aos medicamentos para perda de peso da classe das anfetaminas.

6.5. Exemplo 5: Estudo *In Vivo* em Ratos Zucker

Ratos Zucker e ratos magros correspondentes foram fornecidos pela Harlan. Os ratos foram alimentados com uma dieta normal, ad libitum, e mantidos em um ciclo de claro/escuro de 12 horas. Os ratos foram alojados em 3 por gaiola.

6.5.1. Estudo de Glicose

A 12 semanas de idade, foi administrado a ratos Zucker Composto 102 em uma concentração de 30 mg/kg (ip). Os níveis de glicose no sangue foram medidos 30 minutos após a administração. Quarenta e cinco minutos após a administração de medicamento, aos animais foi administrada uma solução de glicose (1,5 g/kg) através de ingestão oral forçada. Os níveis de glicose no sangue foram medidos a cada 30 minutos após ingestão forçada durante 4,5 horas.

Havia 3 grupos com 3 animais por grupo: 1) 3 Zucker magros (sem medicamento; sem tratamento com glicose); 2) grupo de Zucker tratado com veículo (estimulados com glicose; e 3) Zucker com tratamento com Composto 102 (30 mg/kg); estimulados com glicose.

6.5.2. Resultados para Glicose

Administração oral de glicose produziu uma elevação nos níveis de glicose no sangue em dois pontos de tempo após administração: 30 e 270 minutos. Administração do Composto 102 reduziu os níveis de glicose no sangue em ambos os pontos de tempo.

A presente invenção não deve estar limitada, quanto ao

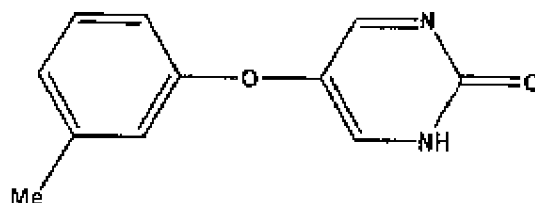
escopo, pelas modalidades específicas divulgadas nos exemplos, os quais se destinam a ilustrar uns poucos aspectos da invenção e quaisquer modalidades as quais são funcionalmente equivalentes estão dentro do escopo da presente invenção. Na verdade, várias modificações da invenção, além daquelas

5 mostradas e descritas aqui, se tornarão evidentes para aqueles habilitados na técnica e se destinam a cair dentro das reivindicações em anexo.

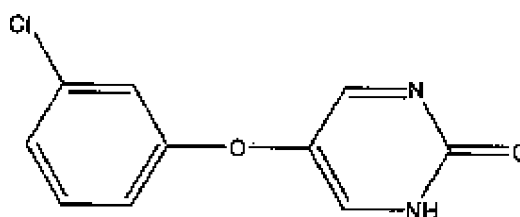
Uma série de referências foi citada, as divulgações completas das quais são incorporadas aqui por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de fórmula



ou



que modula a atividade e/ou expressão de uma quinase Lyn, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para redução dos níveis de glicose no sangue, redução do ganho de peso, redução dos níveis de depósito de gordura, tratamento de diabetes do tipo II, tratamento da obesidade, ou

15 tratamento de síndrome metabólica em um mamífero.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mamífero é um ser humano.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os compostos estão em uma quantidade eficaz de 0,1 mg a 100 mg/kg.

20

4. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o medicamento é formulado para administração oral.

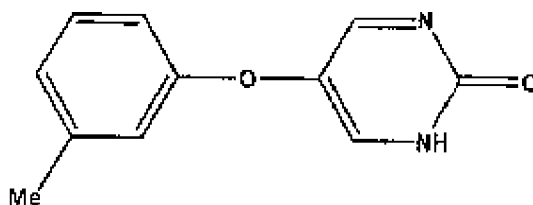
5. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento ou prevenção de síndrome metabólica ou Síndrome X ou para o tratamento de distúrbios associados a essas síndromes, distúrbios os quais compreendem obesidade, pré-diabetes e diabetes do tipo II e complicações de obesidade e diabetes;

25

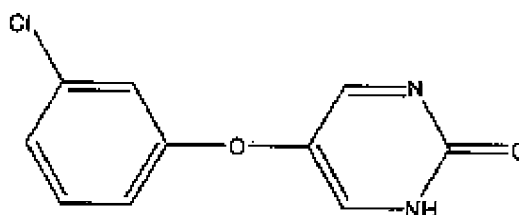
em que as complicações de obesidade e diabetes compreendem hipercolesterolemia, hipertensão, doença cardíaca coronariana; neuropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção erétil e doença renal.

6. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto super-regula a atividade e/ou expressão de quinase lyn.

7. Uso de um composto de fórmula:



ou

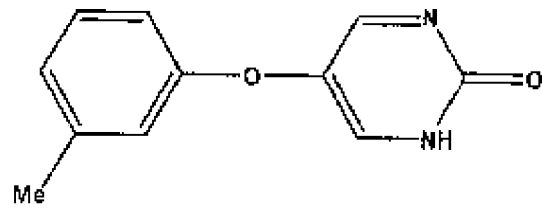


caracterizado pelo fato de ser para manufatura de uma formulação para o tratamento ou prevenção de síndrome metabólica ou Síndrome X ou no tratamento de distúrbios associados a essas síndromes, distúrbios os quais compreendem obesidade, pré-diabetes e diabetes do tipo II e complicações de obesidade e diabetes;

em que as complicações de obesidade e diabetes compreendem hipercolesterolemia, hipertensão, doença cardíaca coronariana; neuropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção erétil e doença renal,

em que a formulação é para administração oral na forma de um tablete, cápsula de gel ou cápsula, compreendendo 1 mg a 1000 mg do composto de fórmula

3



ou

5

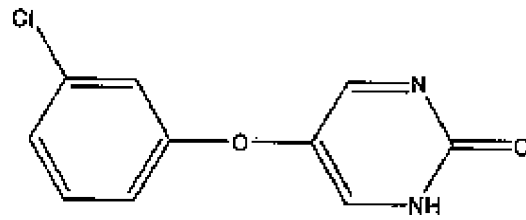


FIGURA 1 - Tolerância à glicose oral - Composto 102

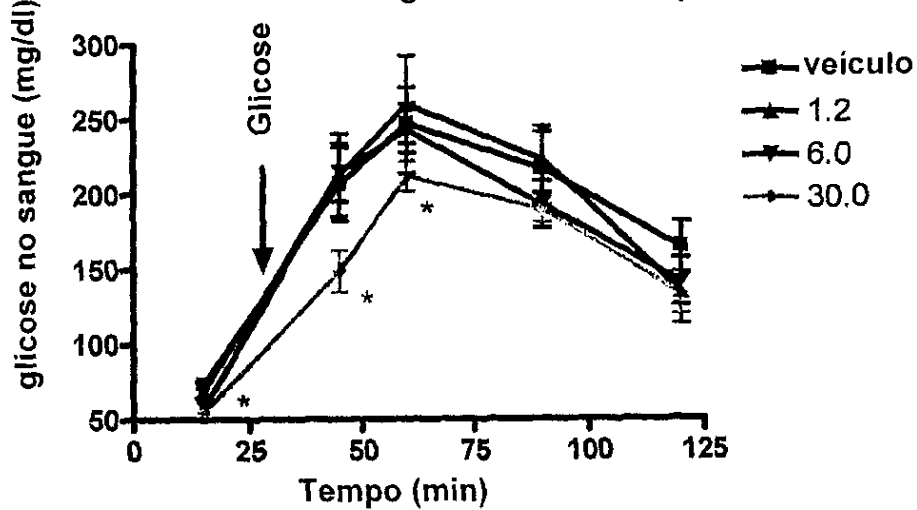


FIGURA 2 - Tolerância à glicose oral - Composto 102

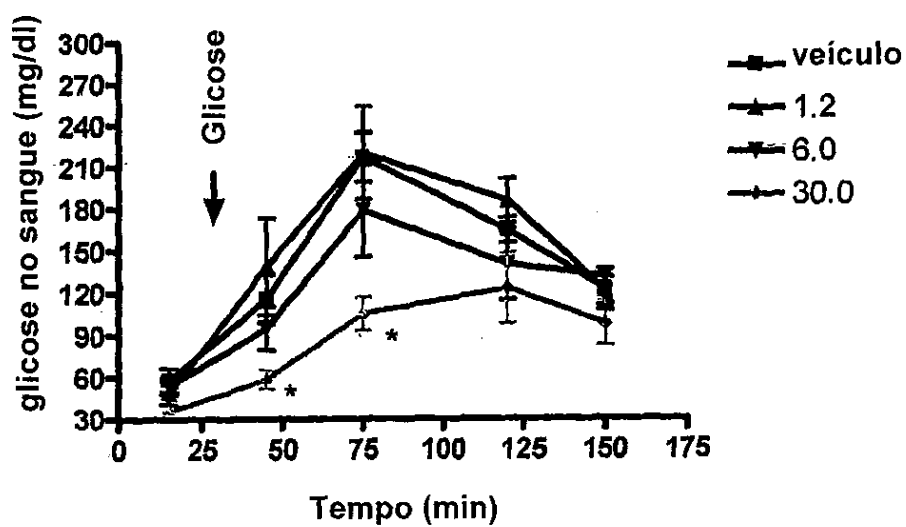


FIGURA 3 -Tolerância à glicose oral - Composto 105

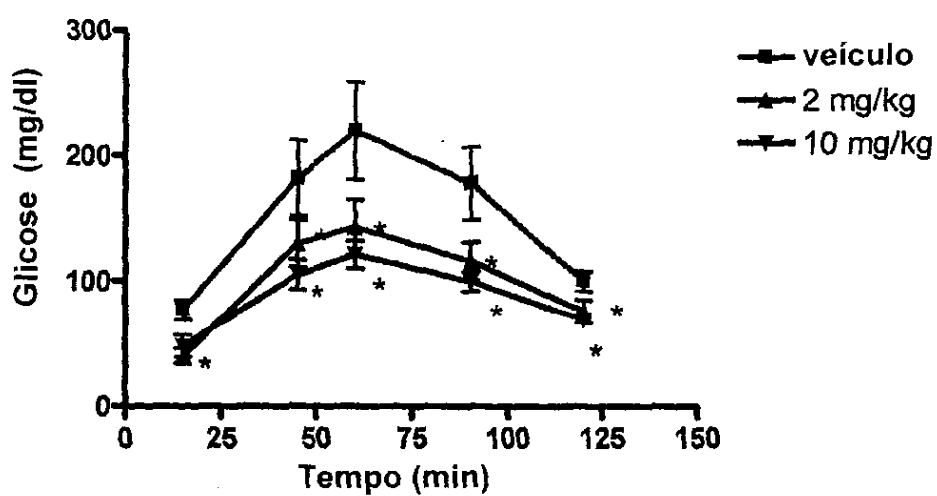


FIGURA 4 - Composto 102 – Dieta Western

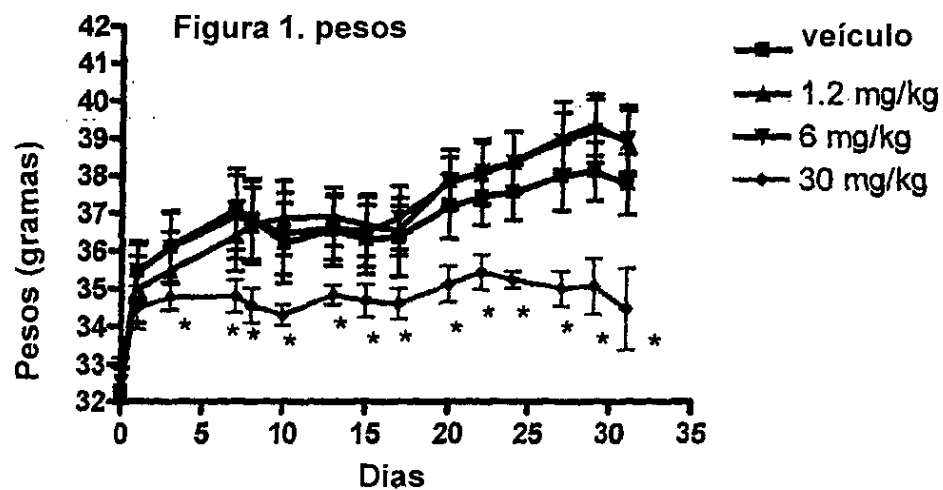


FIGURA 5 -Composto 102
Ingestão de alimento em dieta Western

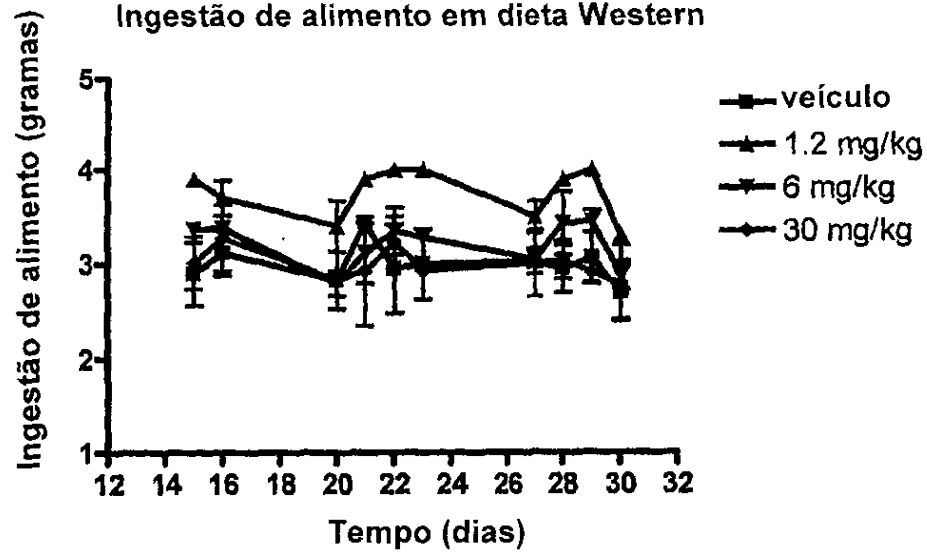


FIGURA 6
Pesos dos reservatórios de gordura

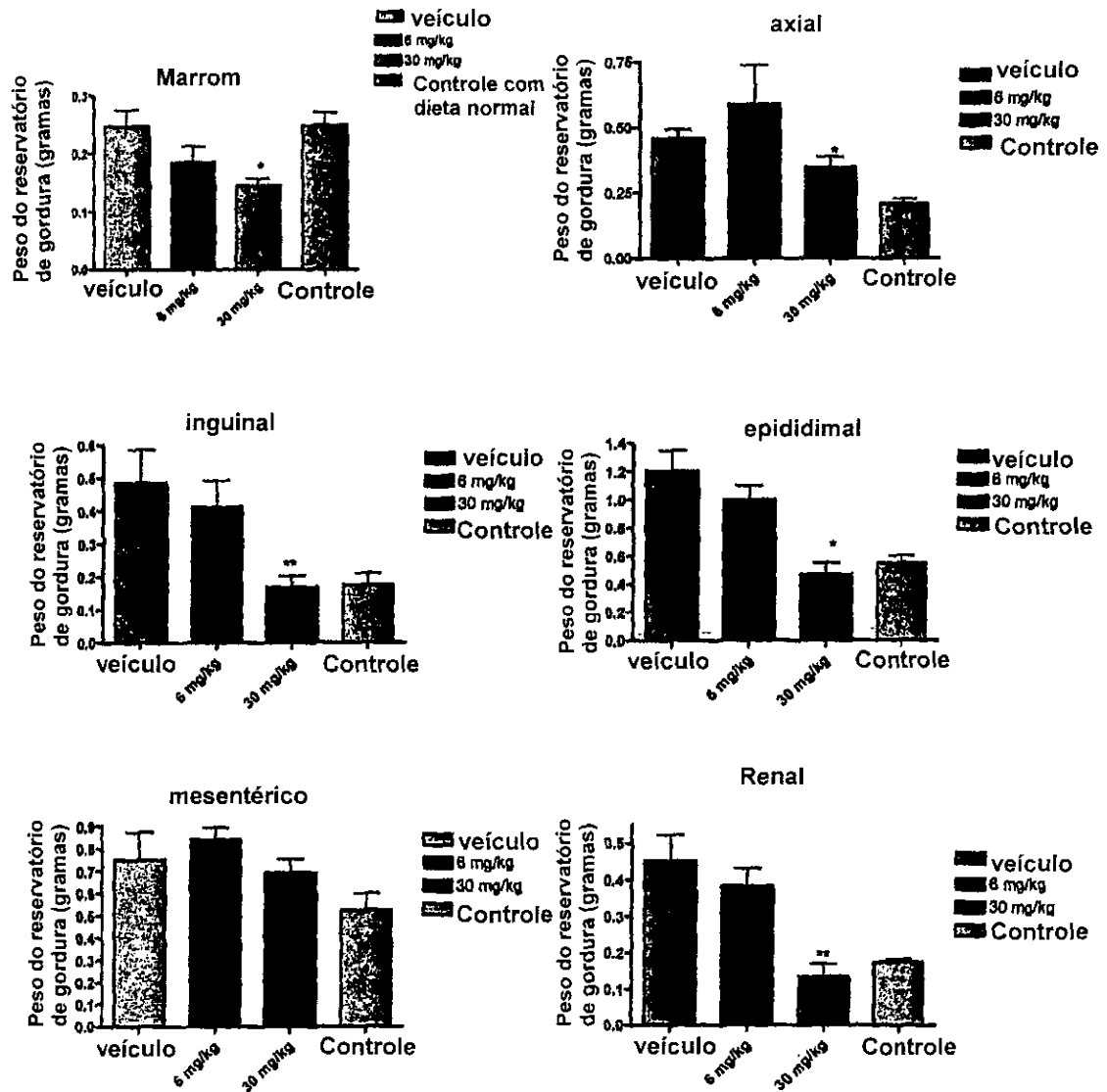


FIGURA 7

Composto 102 – níveis de leptina

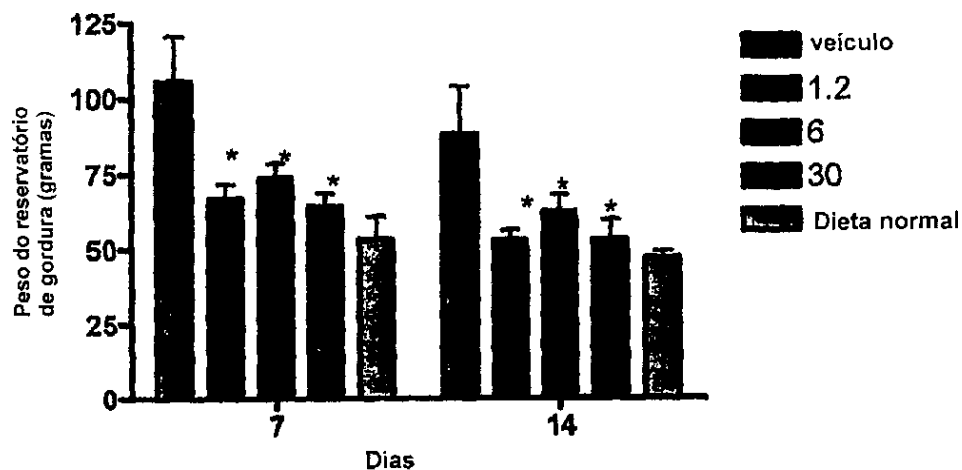


FIGURA 8

Composto 102 – Reduz o ganho de peso em camundongos Db/Db sem afetar a ingestão de alimento

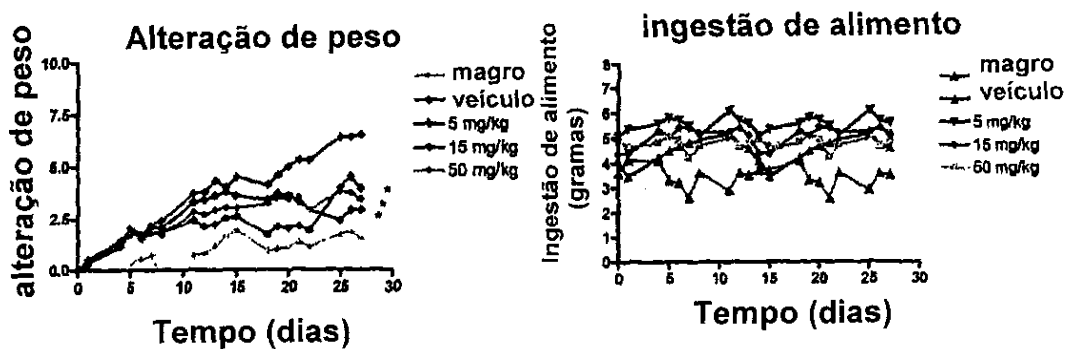


FIGURA 9

-Composto 102 – Diminui os níveis de glicose no sangue em camundongos Db/Db com uma única administração aguda

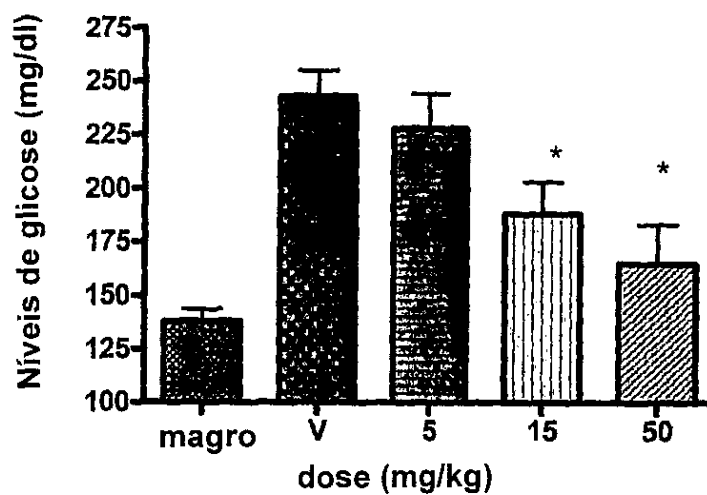


FIGURA 10

Composto 102 – Redução no ganho de peso em camundongos Db/Db sem afetar a ingestão de alimento

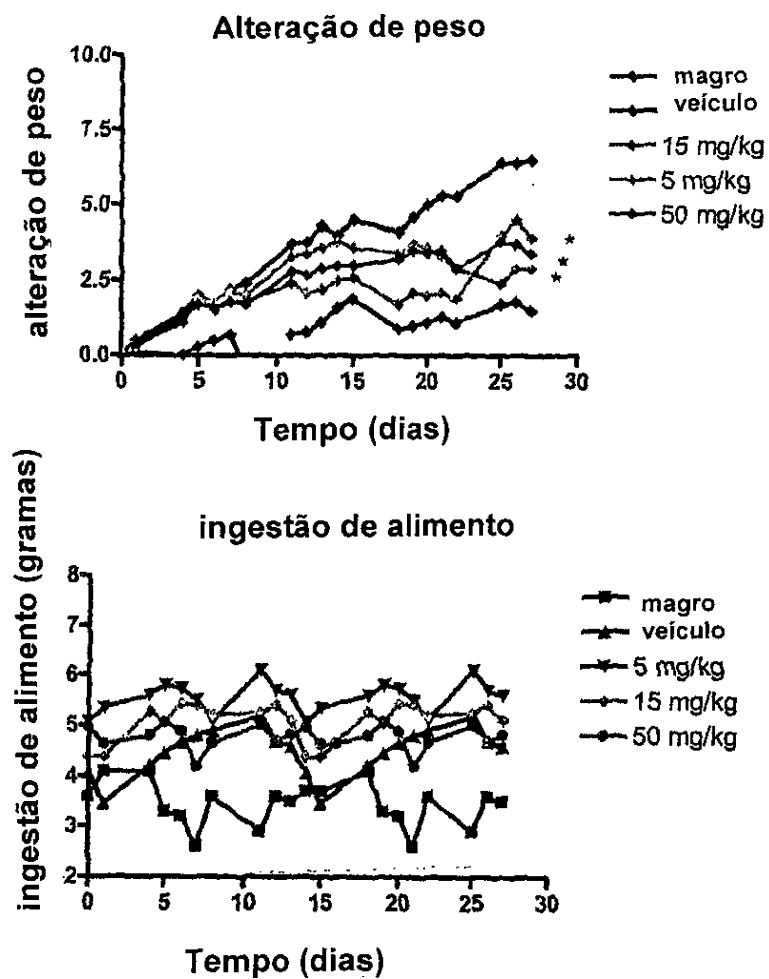
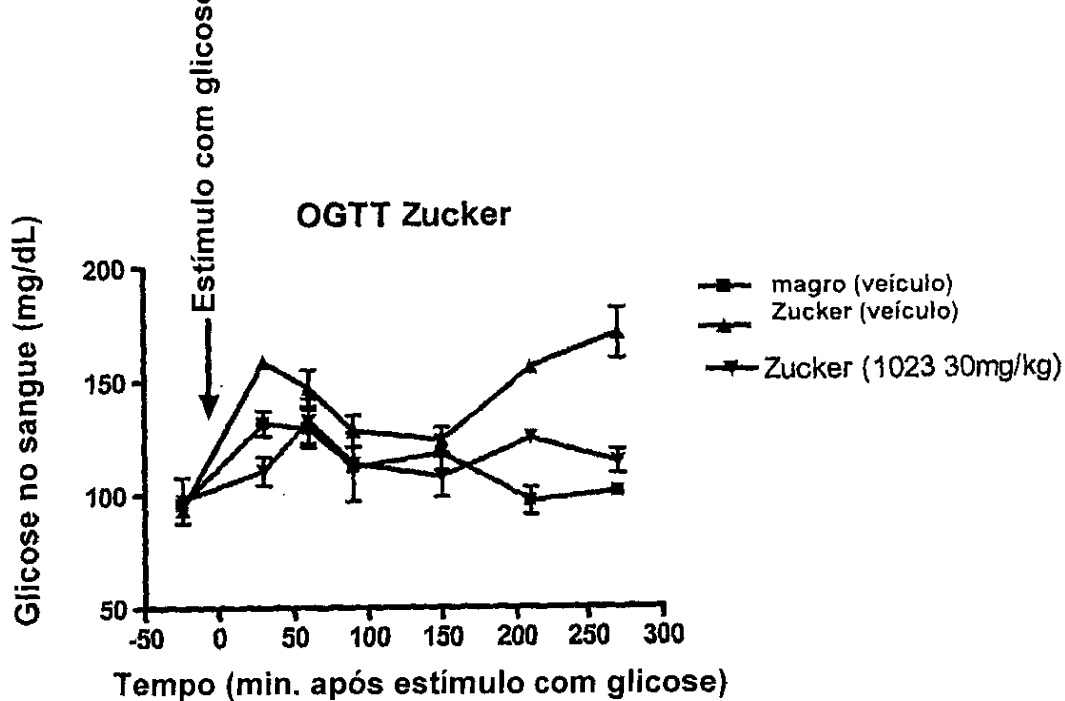


FIGURA 11

- Composto 102 - Redução nos níveis de glicose no sangue em ratos Zucker estimulados com uma solução oral com



Quínase lyn (representa 2 operações)

